

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Soliris 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól (5 mmol w fiołce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny, bezbarwny roztwór o pH 7,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Soliris jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z:

- Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń (patrz punkt 5.1).
- Atypowym zespołem hemolityczno–mocznicowym (aHUS, ang. atypical hemolytic uremic syndrome) (patrz punkt 5.1).

Soliris jest wskazany w leczeniu dorosłych z:

- Oporną na leczenie uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. generalized myasthenia gravis) u pacjentów z dodatnim wynikiem badań na obecność przeciwciał przeciwko receptorowi acetylocholinowemu (AChR, ang. acetylcholine receptor) (patrz punkt 5.1).
- Chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. neuromyelitis optica spectrum disorder) u pacjentów z dodatnim wynikiem badania na obecność przeciwciał przeciw akwaporynie 4 (AQP4, ang. aquaporin-4) w przypadku rzutowego przebiegu choroby (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Soliris musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi, zaburzeniami czynności nerek, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub zaburzeniami neurozapalnymi.

U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje w podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien prowadzić wykwalifikowany personel medyczny.

Dawkowanie

Dorośli:

W napadowej nocnej hemoglobinurii (PNH)

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

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

W atypowym zespole hemolityczno–mocznicowym (aHUS), odpornej na leczenie uogólnionej miastonii rzekomoporaźnej (gMG) oraz chorobie ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD)

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

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

Dzieci i młodzież z PNH i z aHUS

Dzieci i młodzież z PNH i z aHUS o masie ciała ≥ 40 kg są leczone zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych.

U dzieci i młodzieży z PNH i z aHUS o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu Soliris jest następujący:

Masa ciała	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
Od 30 do ≤ 40 kg	600 mg co tydzień \times 2	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do ≤ 30 kg	600 mg co tydzień \times 2	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do ≤ 20 kg	600 mg co tydzień \times 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do ≤ 10 kg	300 mg co tydzień \times 1	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Soliris u pacjentów z PNH o masie ciała poniżej 40 kg. Dawkowanie produktu Soliris u pacjentów z PNH o masie ciała poniżej 40 kg opiera się na dawkowaniu u pacjentów z aHUS o masie ciała poniżej 40 kg.

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Soliris u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG lub NMOSD.

W przypadku dorosłych pacjentów z aHUS, z oporną na leczenie gMG i z NMOSD oraz dzieci i młodzieży z aHUS uzupełniające podanie produktu Soliris jest konieczne podczas równoczesnego leczenia z zastosowaniem osocza (plazmafereza lub przetaczanie osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza).

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

Monitorowanie leczenia

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

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

Sposób podawania

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

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Rozcieńczony roztwór produktu Soliris należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w przypadku dorosłych oraz 1–4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu Soliris przed światłem podczas podawania go pacjentowi.

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

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

Oporna na leczenie gMG

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zakażenia meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu Soliris zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (*Neisseria meningitidis*). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu Soliris, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem Soliris przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem Soliris wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko grupom serologicznym A, C, Y, W 135 i B, jeśli dostępne. Pacjenci muszą zostać zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.

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

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

Inne zakażenia układowe

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

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

Reakcje na infuzję dożylną

Podanie produktu Soliris może wywołać reakcje na infuzję lub odczyny immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z gMG wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która powodowała konieczność przerwania podawania produktu Soliris. U żadnego pacjenta z PNH, aHUS lub NMOSD nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania produktu Soliris. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną, należy przerwać podawanie produktu Soliris i zastosować odpowiednie leczenie.

Immunogenność

Niezbyt często, we wszystkich badaniach klinicznych dotyczących pacjentów leczonych produktem Soliris obserwowano pojawianie się przeciwciał. W badaniach kontrolowanych placebo dotyczących PNH stwierdzano pojawianie się niewielkiej ilości przeciwciał, z częstością (3,4%) zbliżoną do obserwowanej w przypadku placebo (4,8%).

U 3/100 (3%) pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris wykryto przeciwciała specyficzne względem produktu Soliris, wykorzystując oznaczenia metodą mostkowania ECL. U 1/100 (1%) pacjentów z aHUS stwierdzono słabo pozytywny wynik badań na obecność przeciwciał neutralizujących.

W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym odpornej na leczenie gMG u żadnego (0/62) z pacjentów otrzymujących produkt Soliris nie stwierdzono odpowiedzi w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektowych w ciągu 26 tygodni aktywnego leczenia, natomiast w badaniu przedłużonym dotyczącym odpornej na leczenie gMG ogółem u 2,6% pacjentów stwierdzono dodatni wynik na obecność ADA w czasie dowolnej wizyty po ocenie wyjściowej. Dodatnie wyniki oznaczeń ADA wydawały się mieć charakter przemijający, gdyż nie obserwowano dodatnich mian w czasie kolejnych wizyt, a u pacjentów tych nie stwierdzono wyników klinicznych sugerujących wpływ dodatnich mian ADA.

W kontrolowanym placebo badaniu dotyczącym NMOSD u 2/95 (2,1%) pacjentów leczonych produktem Soliris stwierdzono odpowiedź w postaci wytwarzania przeciwciał przeciwelektowych po rozpoczęciu badania. U obu pacjentów wynik badania na obecność przeciwciał neutralizujących był ujemny. Próbkę z dodatnim wynikiem na obecność ADA charakteryzowały się niskim mianem, a wynik dodatni miał charakter przemijający. Nie zaobserwowano korelacji pomiędzy powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

Szczepienia

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

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

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

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych

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

Terapie z zastosowaniem leków immunosupresyjnych i inhibitorów esterazy cholinowej

Oporna na leczenie gMG

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

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

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

Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH

Należy obserwować, czy u pacjentów z PNH nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym kontrolować aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. U pacjentów z PNH leczonych produktem Soliris należy kontrolować wystąpienie hemolizy wewnątrznaczyniowej, mierząc aktywność LDH. Może być również konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ±2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 12 dni).

Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS

U pacjentów z aHUS leczonych produktem Soliris kontroluje się zakrzepową mikroangiopatię mierząc liczbę płytek krwi, aktywność LDH i stężenie kreatyniny w surowicy. Może być również konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ±2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 12 dni).

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

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

Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

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

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

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

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

Przerwanie leczenia u pacjentów z oporną na leczenie gMG

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

Przerwanie leczenia u pacjentów z NMOSD

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

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt Soliris, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia

wynikające ze stosowania produktu Soliris i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.

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

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera 5 mmol sodu na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

Przewlekłe leczenie dożylną immunoglobuliną ludzką (IVIg, ang. *intravenous human immunoglobulin*) może wpływać na związany z noworodkowym receptorem Fc (FcRn, ang. neonatal Fc receptor) endosomalny mechanizm recyklingu przeciwciał monoklonalnych, takich jak ekulizumab, i tym samym zmniejszać stężenia ekulizumabu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Ciąża

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

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ekulizumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 31 zakończonych badań klinicznych, które obejmowały 1503 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa	zakażenie meningokokami ^b , posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie otrzewnej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze, zakażenia wirusowe, ropień ^a , zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenia układu pokarmowego, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie, zapalenie zatok	zakażenie grzybicze wywołane przez <i>Aspergillus</i> ^c , bakteryjne zapalenie stawów ^c , rzeżączkowe zakażenie układu moczowo-płciowego, zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> , liszajec, zapalenie dziąseł
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				czerniak złośliwy, zespół mielodysplastyczny

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, niedokrwistość	małopłytkowość, limfopenia	hemoliza*, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, aglutynacja czerwonych krwinek, koagulopatia
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość	
Zaburzenia endokrynologiczne				choroba Basedowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			osłabione łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		bezsenna	depresja, niepokój, zmiany nastroju	niezwykłe sny, zaburzenia snu
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy, zaburzenia smaku	zaburzenia czucia, drżenia	omdlenia
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	podrażnienie spojówek
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zawroty głowy	
Zaburzenia serca			kołatanie serca	
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	nadciśnienie złośliwe, niedociśnienie, uderzenie gorąca, zaburzenia żyłne	krwiaki
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła i krtani	duszność, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty katar	
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	zaparcia, niestrawność, wzdęcia brzucha	refluks żołądkowo-przełykowy, bóle dziąseł
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				żółtaczka

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, łysienie	pokrzywka, rumień, wybroczyny, nadmierna potliwość, suchość skóry	zapalenie skóry, odbarwienie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni	kurcze mięśni, bóle kości, bóle pleców, bóle szyi, obrzęk stawów, bóle kończyn	szczękościsk
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenie czynności nerek, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwimocz	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			samoistna erekcja prącia	zaburzenia miesiączkowania
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, zmęczenie, dolegliwości grypopodobne	obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, astenia, ból w obrębie klatki piersiowej, ból w miejscu infuzji, dreszcze	wynaczynienie, zaburzenia czucia w miejscu infuzji, uczucie gorąca
Badania diagnostyczne			zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	dodatni odczyn Coombsa ^c
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			reakcja w miejscu infuzji	

Uwzględnione badania: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), zapalenie skórno-mięśniowe (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), choroba ze spektrum zapalenia nerwów

wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), łuszczyca (C99-007), RZS (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA wersja 21.0.

*Patrz punkt: Opis wybranych działań niepożądanych.

^aRopień obejmuje następujące grupy preferowanych terminów: ropień kończyny, ropień okrężnicy, ropień nerki, ropień podskórny, ropień zęba, ropień wątroby i śledziony, ropień okołoodbytniczy, ropień odbytnicy.

^bZakażenie meningokokami obejmuje następujące grupy preferowanych terminów: zakażenie meningokokami, posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wywołane przez *Neisseria*.

^cDziałania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

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

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

Przeciwciała wobec produktu Soliris wykryto u 2% pacjentów z PNH, z wykorzystaniem testu ELISA, u 3% pacjentów z aHUS i u 2% pacjentów z NMOSD z wykorzystaniem metody mostkowania ECL. W kontrolowanych placebo badaniach dotyczących opornej na leczenie gMG nie obserwowano przypadków powstawania przeciwciał przeciwciekowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich białek, istnieje możliwość działania immunogennego.

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu Soliris u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG lub NMOSD.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Pacjenci z innymi chorobami

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z innych badań klinicznych

Uzupełniające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w 12 zakończonych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło łącznie 934 pacjentów otrzymujących ekulizumab, w innych populacjach osób z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD. U jednego niezaszczepionego pacjenta z meningokokowym zapaleniem opon mózgowych rozpoznano idiopatyczną glomerulonefropatię błonową. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z

chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD były podobne do tych, które zgłaszano u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD (patrz Tabela 1 powyżej). W tych badaniach klinicznych nie zaobserwowano występowania specyficznych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA25

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

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

Mechanizm działania

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

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

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

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

U wszystkich pacjentów podawanie produktu Soliris zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie

ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50-100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza.

U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie produktu Soliris powodowało szybkie i trwałe złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wywołanej przez dopełniacz.

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

U pacjentów z NMOSD niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza wywołana przez przeciwciała przeciwko AQP4 prowadzi do powstawania stanu zapalnego zależnego od MAC i C5a, który skutkuje nekrozą astrocytów i zwiększoną przepuszczalnością bariery krew-mózg, a także obumieraniem otaczających oligodendrocytów i neuronów. Długotrwałe podawanie produktu Soliris skutkuje natychmiastowym, całkowitym i utrzymującym się zahamowaniem końcowej fazy aktywacji dopełniacza (stężenie ekulizumabu w surowicy ≥ 116 mikrogramów/ml).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Napadowa nocna hemoglobinuria

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

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

W badaniu C04-002 (SHEPHERD) bez grupy kontrolnej, pacjenci z PNH, u których wykonano co najmniej jedno przetoczenie w ostatnich 24 miesiącach, z liczbą płytek co najmniej 30 000/mikrolitr, otrzymywali produkt Soliris przez okres 52 tygodni. Jednocześnie stosowano leki przeciwzakrzepowe

u 63% pacjentów oraz ogólnie działające kortykosteroidy u 40% pacjentów. Charakterystykę początkową przedstawiono w Tabeli 2.

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

Parametr	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Soliris n = 97
Średni wiek (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Płeć - kobiety (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Niedokrwistość aplastyczna lub MDS w wywiadzie (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Jednoczesne stosowanie steroidów lub leków immunosupresyjnych (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Przerwanie leczenia	10	2	1
Przetoczenia masy erythrocytarnej w okresie ostatnich 12 miesięcy [mediana (Q1,Q3)]	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Srednie stężenie Hb (g/dl) w punkcie odniesienia (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Brak danych
Aktywność LDH przed leczeniem (mediana, j./l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Stężenie wolnej hemoglobiny na początku badania (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

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

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

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

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

Spośród 195 pacjentów, którzy brali udział w badaniach C04-001, C04-002 i innych badaniach początkowych, pacjenci z PNH otrzymujący Soliris zostali zakwalifikowani do długoterminowego badania dodatkowego (E05-001). U wszystkich pacjentów zmniejszenie hemolizy wewnątrznaczyniowej utrzymało się w ciągu łącznego czasu narażenia na Soliris, wynoszącego od 10 do 54 miesięcy. W czasie leczenia produktem Soliris stwierdzono mniej incydentów zakrzepowych w porównaniu z identycznym okresem czasu przed leczeniem. Wynik ten uzyskano jednakże w badaniach prowadzonych bez grupy kontrolnej.

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

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

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

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

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

Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy

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

Badanie C08-002A/B było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto pacjentów we wczesnej fazie aHUS z następującymi klinicznymi objawami zakrzepowej mikroangiopatii: liczba płytek krwi $\leq 150 \times 10^9/l$, pomimo leczenia z zastosowaniem osocza, oraz z aktywnością LDH i stężeniem kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy. Badanie C08-003A/B było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto pacjentów z dłuższym przebiegiem aHUS, u których nie stwierdzono klinicznych objawów zakrzepowej mikroangiopatii, którzy otrzymywali dłuższe leczenie z zastosowaniem osocza (co najmniej 1 zabieg z zastosowaniem osocza co dwa tygodnie i nie więcej niż 3 zabiegi z zastosowaniem osocza tygodniowo, przez co najmniej 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki). W obu badaniach prospektywnych pacjenci byli leczeni produktem Soliris przez 26 tygodni i większość pacjentów została zakwalifikowana do długoterminowego, otwartego badania przedłużonego. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obu badań prospektywnych aktywność ADAMTS-13 wynosiła powyżej 5%.

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

Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę liczby płytek krwi w stosunku do wartości początkowej w badaniu C08-002A/B oraz brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii w badaniu C08-003A/B. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii, normalizację parametrów hematologicznych, pełną odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, zmiany aktywności LDH, czynność nerek i jakość życia. Brak zdarzeń

zakrzepowej mikroangiopatii został zdefiniowany jako brak przez okres co najmniej 12 tygodni: zmniejszenia liczby płytek krwi o >25% w stosunku do poziomu początkowego, leczenia z zastosowaniem osocza lub nowych dializ. Interwencje w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii zostały zdefiniowane jako leczenie z zastosowaniem osocza lub nowe dializy. Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi i aktywności LDH utrzymująca się w ≥ 2 kolejnych pomiarach, w okresie ≥ 4 tygodni. Pełną odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii zdefiniowano jako normalizację hematologiczną oraz zmniejszenie o $\geq 25\%$ stężenia kreatyniny w osoczu, utrzymujące się w ≥ 2 kolejnych pomiarach, w okresie ≥ 4 tygodni.

Początkowe charakterystyki przedstawiono w Tabeli 5.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ W punkcie granicznym danych (20 kwietnia 2012)

² Badanie C08-002: 3 pacjentów otrzymywało produkty nasilające erytropoezę. Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem zaprzestano podawania tych produktów.

³ Badanie C08-003: 8 pacjentów otrzymywało produkty nasilające erytropoezę. Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem u 3 pacjentów zaprzestano podawania tych produktów.

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

czynników klinicznych stanu początkowego oraz czynników związanych z chorobą u pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS.

Tabela 7: Charakterystyka wyjściowa pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS

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

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

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

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

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

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

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

Oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporażna

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

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

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

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

LUB

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

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

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

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

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ECU-MG-301 była zmiana całkowitego wyniku w skali wpływu MG na czynności życia codziennego (MG-ADL, ang. MG Activities of Daily Living Profile – wynik zgłaszany przez pacjenta; narzędzie oceny zweryfikowane do stosowania u pacjentów z gMG) od początku badania oceniana w 26. tygodniu. Analizę pierwszorzędowną wyniku w skali

MG-ADL przeprowadzono metodą ANCOVA z oceną najgorszej rangi, uzyskując średnią rangę równą 56,6 w przypadku produktu Soliris oraz 68,3 w przypadku placebo, na podstawie 125 pacjentów biorących udział w badaniu ($p = 0,0698$).

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

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

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

Punkty końcowe skuteczności: całkowita zmiana wyniku od początku badania do 26. tygodnia	Soliris (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	Zmiana w przypadku stosowania produktu Soliris względem placebo - średnia różnica obliczona metodą najmniejszych kwadratów (95% CI)	Wartość p (uzyskana w analizie metodą powtarzanych pomiarów)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

SEM = błąd standardowy średniej (ang. standard error of the mean); CI = przedział ufności (ang. confidence interval); MGC = złożona skala oceny uogólnionej miastennii rzekomoporażnej (ang. Myasthenia Gravis Composite); MG-QoL15 = zawierająca 15 pozycji skala jakości życia u chorych na uogólnioną miastenię rzekomoporażną (ang. Myasthenia Gravis Quality of Life 15)

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

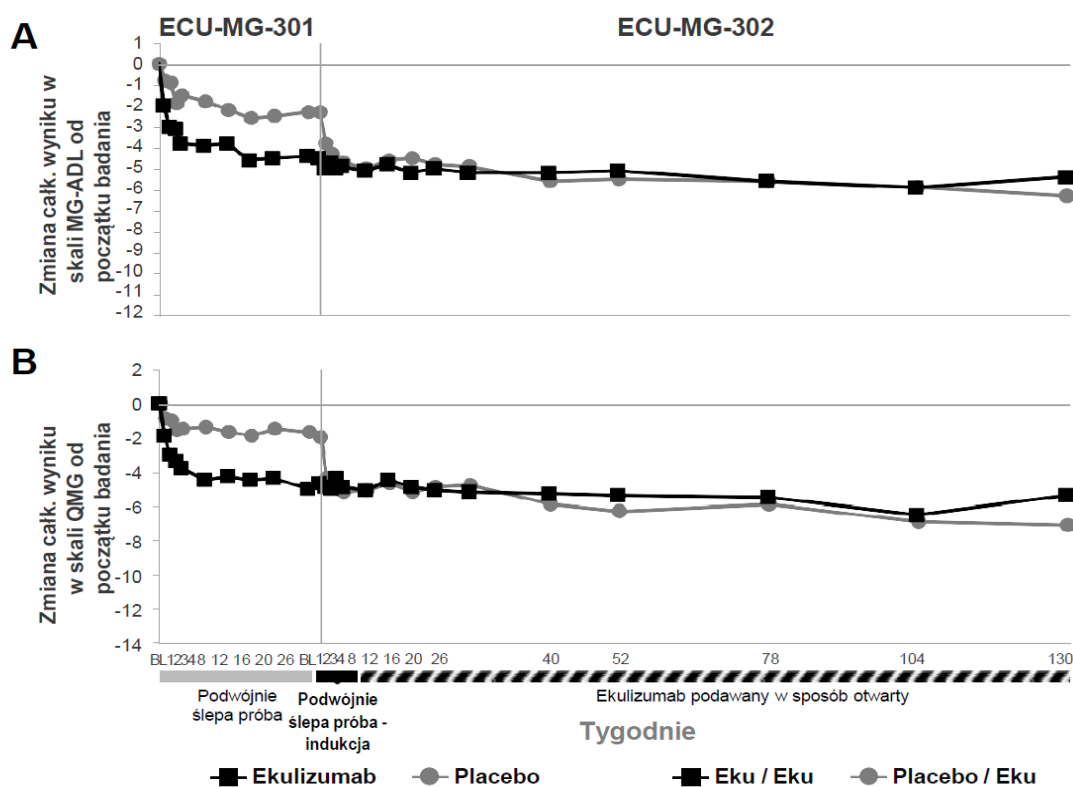
W badaniu ECU-MG-301 osobę wykazującą odpowiedź kliniczną na podstawie całkowitego wyniku w skali QMG definiowano jako pacjenta, u którego zaobserwowano poprawę o co najmniej 5 punktów. Odsetek osób wykazujących odpowiedź kliniczną w 26. tygodniu przy braku leczenia ratunkowego wynosił 45,2% w grupie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

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

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

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

Spośród 125 pacjentów włączonych do badania ECU-MG-301, 117 osób włączono następnie do długotrwałego badania przedłużonego (ECU-MG-302), w którym wszyscy uczestnicy otrzymywali produkt Soliris. Pacjenci leczeni wcześniej produktem Soliris w badaniu ECU-MG-301 w dalszym ciągu wykazywali utrzymujący się wpływ produktu Soliris na wszystkie parametry oceny (MG-ADL, QMG, MGC i MG-QoL15) w ciągu dodatkowych 130 tygodni leczenia ekulizumabem w badaniu ECU-MG-302. U pacjentów otrzymujących placebo w badaniu ECU-MG-301 (grupa placebo/ekulizumab w badaniu ECU-MG-302) po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem nastąpiła poprawa, która utrzymywała się przez ponad 130 tygodni w badaniu ECU-MG-302. Rycina 1 przedstawia zmianę wyników względem początku badania w skalach MG-ADL (A) i QMG (B) po 26 tygodniach leczenia w badaniu ECU-MG-301 oraz po 130 tygodniach leczenia (n = 80 pacjentów) w badaniu ECU-MG-302.



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

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

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

Choroby ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

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

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

W badaniu ECU-NMO-301 pacjentów z NMOSD oraz dodatnim wynikiem testu serologicznego na występowanie przeciwciał anti-AQP4, obecnością w wywiadzie co najmniej 2 rzutów choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub 3 rzutów w ciągu ostatnich 24 miesięcy, przy czym co najmniej 1 rzut wystąpił w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe, i wynikiem w rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS, ang. Expanded Disability Status Scale) wynoszącym ≤ 7 , przydzielono w drodze randomizacji w stosunku 2:1 do grup otrzymujących produkt Soliris (n = 96) lub placebo (n = 47). Pacjenci mogli w czasie badania otrzymywać podstawowe leczenie immunosupresyjne w stabilnej dawce, z wyjątkiem rytuksymabu i mitoksantronu.

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

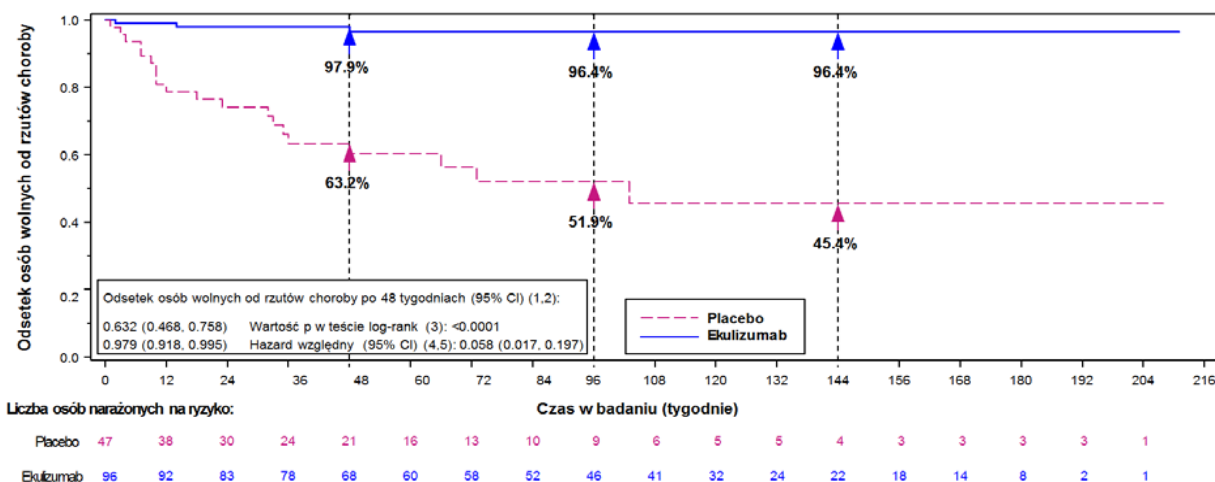
Większość (90,9%) pacjentów stanowiły kobiety, co jest zgodne z proporcją obserwowaną w populacji chorych na NMOSD. W przybliżeniu połowę grupy stanowiły osoby rasy białej (49,0%). Mediana wieku w czasie przyjęcia pierwszej dawki leku badanego wynosiła 45 lat.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

3 – w oparciu o stratyfikowany test log-rank.

4 – w oparciu o stratyfikowany model hazardów proporcjonalnych Coxa.

5 – przedział ufności Walda.

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

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

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy cząstkowej badania ECU-NMO-302 wykazują istotne, w tym klinicznie, zmniejszenie wartości ARR w czasie badania (na podstawie oceny lekarza prowadzącego) w przypadku leczenia ekulizumabem, co stwierdzono na podstawie mediany (min., maks.) zmiany (-1,829 [-6,38; 1,63], p<0,0001) względem historycznych wartości ARR (24 miesiące poprzedzające badania przesiewowe w ramach badania ECU-NMO-301).

W badaniu ECU-NMO-302 lekarze mieli możliwość dostosowywania podstawowego leczenia immunosupresyjnego. W tych warunkach najczęstszą zmianą leczenia immunosupresyjnego było zmniejszenie dawki leku immunosupresyjnego, co zaobserwowano u 18,5% pacjentów. Dodatkowo 6,7% pacjentów odstawiło stosowany wcześniej IST.

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

Dzieci i młodzież

Napadowa nocna hemoglobinuria

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

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

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

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

Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy

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

Ogólnie, wyniki dotyczące skuteczności dla tej grupy dzieci wydają się być zgodne z wynikami obserwowanymi u pacjentów zakwalifikowanych do podstawowych badań klinicznych C08-002 oraz C08-003 dotyczących aHUS (Tabela 6). U żadnego z dziecka podczas leczenia produktem Soliris nie były konieczne nowe dializy.

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

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

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

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

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

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

*U jednego pacjenta zaobserwowano poprawę eGFR po przeszczepie nerki

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

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

Tabela 17: Charakterystyka stanu początkowego dzieci i młodzieży zakwalifikowanych do badania C10-003 dotyczącego aHUS

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

Pacjenci w badaniu C10-003 dotyczącym aHUS byli leczeni produktem Soliris przez co najmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia większość pacjentów podjęła decyzję o kontynuacji długotrwałego stosowania produktu Soliris. Po rozpoczęciu leczenia produktem Soliris u wszystkich pacjentów obserwowano zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza. Produkt Soliris zmniejszał objawy wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii, co wykazano poprzez zwiększenie średniej liczby płytek krwi od poziomu początkowego do 26 tygodnia. Średnia (\pm SD) liczba płytek krwi wzrosła z $88 \pm 42 \times 10^9/l$ na początku badania, do $281 \pm 123 \times 10^9/l$ po pierwszym tygodniu. Efekt ten został utrzymany przez okres 26 tygodni (średnia (\pm SD) ilość płytek krwi w 26 tygodniu: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Czynność nerek, jak stwierdzono na podstawie pomiaru mediany wartości eGFR, poprawiła się podczas leczenia produktem Soliris. U dziewięciu spośród 11 pacjentów, którzy wymagali dializowania na początku badania nie wymagało dializowania po 15. dniu leczenia ekulizumabem. Odpowiedź na leczenie była podobna we wszystkich grupach wiekowych, od 5 miesięcy do 17 lat. W badaniu C10-003 dotyczącym aHUS odpowiedź na leczenie produktem Soliris była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwciał wobec czynnika H, jak i bez niej. W Tabeli 18 znajduje się podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu C10-003 dotyczącym aHUS.

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

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

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

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

Oporna na leczenie uogólniona miastenia rzekomoporaźna

Nie oceniano stosowania produktu Soliris u dzieci i młodzieży z oporną na leczenie gMG. Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Soliris w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu opornej na leczenie gMG (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego

Nie oceniano stosowania produktu Soliris u dzieci i młodzieży z NMOSD.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm produktu leczniczego

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Parametry farmakokinetyczne

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

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

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

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

Klirens oraz okres półtrwania ekulizumabu poddano ocenie również podczas interwencji związanych z przetaczaniem osocza. W wyniku przetaczania osocza dochodziło do około 50% zmniejszenia stężenia ekulizumabu w ciągu godzinnego zabiegu oraz do zmniejszenia okresu półtrwania ekulizumabu w fazie eliminacji do 1,3 godziny. Zalecane jest podanie dodatkowej dawki, jeżeli produkt Soliris jest podawany pacjentom z aHUS otrzymującym osocze lub poddawanym zabiegowi przetaczania osocza (patrz punkt 4.2).

U wszystkich pacjentów z aHUS podawanie produktu Soliris zgodnie z zaleceniami powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U pacjentów z aHUS aktywność farmakodynamiczna bezpośrednio koreluje ze stężeniem ekulizumabu w surowicy, a minimalne

stężenia występujące pomiędzy dawkami około 50–100 mikrogramów/ml zazwyczaj wystarczają do całkowitego zahamowania aktywności hemolitycznej u wszystkich pacjentów z aHUS.

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

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

Szczególne populacje

Nie przeprowadzono dedykowanych badań mających na celu ocenę farmakokinetyki produktu Soliris w szczególnych populacjach pacjentów w zależności od płci, rasy, wieku (osoby w podeszłym wieku) bądź obecności niewydolności nerek lub wątroby. Populacyjna analiza farmakokinetyki przeprowadzona na danych zgromadzonych w badaniach z udziałem pacjentów z PNH, aHUS, gMG i NMOSD wykazała, że płeć, rasa, wiek (osoby w podeszłym wieku) bądź obecność niewydolności nerek lub wątroby nie wpływają na farmakokinetykę ekulizumabu. Masa ciała stanowiła istotną zmienną towarzyszącą, co skutkowało zmniejszonym klirensom ekulizumabu u dzieci i młodzieży i koniecznością stosowania u pacjentów pediatrycznych dawkowania w oparciu o masę ciała.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ekulizumabu była oceniana w badaniu M07-005 u pacjentów pediatrycznych z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat), a także w badaniach C08-002, C08-003, C09-001r i C10-003 u pacjentów pediatrycznych z aHUS (w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat) z zastosowaniem schematu dawkowania opartego na masie ciała.

Masa ciała stanowiła istotną zmienną towarzyszącą, co skutkowało zmniejszonym klirensom ekulizumabu 0,0105 l/h u młodzieży z PNH. Dawkowanie u pacjentów pediatrycznych o masie ciała poniżej 40 kg jest oparte na dawkowaniu u pacjentów pediatrycznych z aHUS.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

Gdy doszło do narażenia na przeciwciało ciężarnych samic w okresie organogenezy, zaobserwowano dwa przypadki dysplazji siatkówki i jeden przypadek przepukliny pępkowej w grupie 230 młodych urodzonych przez matki narażone na dawki przeciwciał większe niż stosowane u ludzi (ok. 4-krotnie

przekraczające maksymalną dawkę zalecaną u ludzi w przeliczeniu na masę ciała); jednakże w wyniku narażenia nie zwiększyła się częstość poronień ani śmierci osesków.

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan
Disodu fosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania: jedna fiołka.

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

Przed podaniem należy obejrzeć, czy przygotowany roztwór produktu Soliris nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił barwy.

Instrukcja użycia

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

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

Przenieść zalecaną dawkę do worka infuzyjnego.

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

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

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

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

Ponieważ produkt nie zawiera środków konserwujących, cały lek pozostały w fiolce należy usunąć.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/393/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 czerwca 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Data:

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