

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ekulizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas IgG<sub>2/4k</sub>, pagamintas NS0 ląstelių linijoje, naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Viename 30 ml flakone yra 300 mg ekulizumabo (10 mg/ml).

Po praskiedimo galutinė infuzijai paruošto tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: natriis (5 mmol viename flakone).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis tirpalas, kurio pH yra 7,0.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Soliris skirtas gydyti pacientus suaugusiuosius ir vaikus, sergančius:

- Paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH).  
Įrodymai apie Soliris klinikinę naudą gydant pacientus, sergančius PNH, apsiriboja pacientais, kuriems anksčiau buvo atliktas kraujo perpylimas.
- Atipiniu hemoliziniu-ureminiu sindromu (aHUS) (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Soliris sulašinti į veną gali tik kvalifikuotas medicinos darbuotojas prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių ir (arba) inkstų ligų gydymo patirties.

#### Dozavimas

##### Suaugę pacientai

##### Paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH) sergantiems pacientams:

PNH dozavimo režimą suaugusiems pacientams ( $\geq 18$  metų) sudaro 4 savaitių pradinis etapas, po kurio seka palaikomasis etapas:

- Pradinis etapas: pirmąsias 4 savaites 600 mg Soliris, sulašinama į veną kas savaitę per 25-45 minutes.
- Palaikomasis etapas: penktąją savaitę 900 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes, po to 900 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25–45 minutes kas  $14 \pm 2$  dienas (žr. 5.1 skyrių).

##### Atipiniu hemoliziniu-ureminiu sindromu (aHUS) sergantiems pacientams

aHUS dozavimo režimą suaugusiems pacientams ( $\geq 18$  metų amžiaus) sudaro 4 savaitių pradinis etapas, po kurio seka palaikomasis etapas.

- Pradinis etapas: pirmąsias 4 savaites 900 mg Soliris, sulašinama į veną kas savaitę per 25-45 minutes.
- Palaikomasis etapas: penktąją savaitę 1 200 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes, po to 1 200 mg Soliris dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes kas  $14 \pm 2$  dienas (žr. 5.1 skyrių).

#### Pacientai vaikai

PNH sergantiems vaikams ir aHUS sergantiems pacientams, kurie sveria  $\geq 40$  kg, atitinkamai taikomos dozavimo suaugusiems rekomendacijos.

PNH ir aHUS sergantiems pacientams vaikams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, taikomas toks Soliris dozavimo režimas.

Paciento kūno svoris	Pradinis etapas	Palaikomasis etapas
$\geq 40$ kg	900 mg kas savaitę x 4	1200 mg penktąją savaitę; vėliau 1200 mg kas 2 savaites
nuo 30 iki <40 kg	600 mg kas savaitę x 2	900 mg trečiąją savaitę; vėliau 900 mg kas 2 savaites
nuo 20 iki <30 kg	600 mg kas savaitę x 2	600 mg trečiąją savaitę; vėliau 600 mg kas 2 savaites
nuo 10 iki <20 kg	600 mg kas savaitę x 1	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 2 savaites
nuo 5 iki <10 kg	300 mg kas savaitę x 1	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 3 savaites

Soliris vartojamas PNH sergantiems pacientams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, neištirtas. Soliris dozavimas PNH sergantiems pacientams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, paremtas dozavimu, taikomu aHUS sergantiems pacientams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg.

aHUS sergantiems pacientams vaikams ir suaugusiems reikia skirti papildomai Soliris, kai kartu taikoma PE/PI (plazmaferezė arba plazmos pakeitimo arba šviežiai šaldytos plazmos infuzija).

Plazmos intervencijos tipas	Paskutinė vartota Soliris dozė	Papildoma Soliris dozė, skiriama su kiekviena plazmos intervencija	Papildomos Soliris dozės vartojimo laikas
Plazmaferezė arba plazmos pakeitimas	300 mg	300 mg kiekvienai plazmaferezės arba plazmos pakeitimo procedūrai	Per 60 minučių po kiekvienos plazmaferezės arba plazmos pakeitimo
	$\geq 600$ mg	600 mg kiekvienai plazmaferezės arba plazmos pakeitimo procedūrai	
Šviežiai šaldytos plazmos infuzija	$\geq 300$ mg	300 mg kiekvienam šviežiai šaldytos plazmos vienetui	60 minučių prieš kiekvieną 1 šviežiai šaldytos plazmos vienetą

#### Gydymo stebėjimas

aHUS sergančius pacientus būtina nuolat stebėti, ar neatsiranda trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių aHUS laboratorinis stebėjimas).

Gydymą Soliris rekomenduojama tęsti visą paciento gyvenimą, išskyrus tuos atvejus, kai gydymo nutraukimas yra kliniškai būtinas (žr. 4.4 skyrių).

### Senyvų pacientų populiacija

Soliris galima skirti 65 metų ir vyresniems pacientams. Nėra jokių įrodymų, kad gydant vyresnio amžiaus pacientus reikalingos kokios nors ypatingos atsargumo priemonės, nors vartojimo patirties šių pacientų grupėje yra nedaug.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

### Sutrikusi kepenų funkcija

Soliris saugumo ir veiksmingumo, gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tyrimų neatlikta.

### Vartojimo metodas

Vaisto į veną negalima sušvirkšti iš karto arba boliuso būdu. Soliris reikia vartoti tik į veną, kaip aprašyta toliau.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Soliris praskiesto tirpalo infuzija turi būti leidžiama į veną 25-45 minutes naudojant lašelinę, automatinę švirkštinę pompą arba infuzinę pompą. Lašinant pacientui Soliris, praskiestą tirpalą apsaugoti nuo šviesos nebūtina.

Po infuzijos pacientus reikia vieną valandą stebėti. Jei vartojant Soliris pasireiškia šalutiniai reiškiniai, gydytojo nuožiūra būtina sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti. Jei infuzijos greitis sumažinamas, bendra infuzijos trukmė suaugusiems ir paaugliams (nuo 12 iki 18 metų) negali viršyti dviejų valandų, jaunesniems kaip 12 metų vaikams – keturių valandų.

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas ekulizumabui, pelių proteinams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo Soliris negalima pradėti pacientams, kurie (žr. 4.4 skyrių):  
serga PNH ir

nėra galutinai išgydyti nuo *Neisseria meningitidis* infekcijos;

nėra paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*;

aHUS sergantiems pacientams:

nėra galutinai išgydyti nuo *Neisseria meningitidis* infekcijos;

nėra paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* arba jiems netaikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Nemanoma, kad Soliris daro poveikį PNH sergančių pacientų anemijos aplaziniam komponentui.

### Meningokokinė infekcija

Vartojant Soliris, dėl jo veikimo mechanizmo padidėja pacientų imlumas meningokokinei infekcijai (*Neisseria Meningitidis*). Šiems pacientams gali iškilti pavojus susirgti retų serogrupių (ypač Y, W135 ir X) infekcija, nors gali pasireikšti ir kitos serogrupės meningokokinė infekcija. Siekiant sumažinti infekcijos riziką, likus mažiausiai dviem savaitėms iki gydymo Soliris pradžios, visi pacientai turi būti paskiepyti. PNH sergantys pacientai turi būti skiepijami likus 2 savaitėms iki gydymo Soliris pradžios. aHUS sergantiems pacientams, kuriems gydymas Soliris pradamas praėjus mažiau kaip 2 savaitėms po skiepijimo nuo meningokokinės infekcijos, turi būti taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Pacientai tu būti skiepijami pakartotinai pagal galiojančias vakcinų vartojimo medicinines gaires. Griežtai rekomenduojama naudoti keturvalentes konjuguotas vakcinas prieš A, C, Y ir W135 serogrupes.

Vakcinacijos gali nepakakti, norint išvengti meningokokinės infekcijos. Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių medžiagų naudojimo. Pranešta apie sunkios arba mirtinos meningokokinės infekcijos atvejus Soliris gydytiems pacientams. Visus pacientus būtina stebėti, kad pirmieji meningokokinės infekcijos simptomai būtų nedelsiant įvertinti, įtarus infekciją, ir, jei reikia, pacientai gydomi atitinkamais antibiotikais. Pacientus reikia informuoti apie šiuos požymius bei simptomus, dėl kurių jie turėtų nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo Soliris naudą ir riziką, pateikti pacientui informacinę brošiūrą ir paciento saugumo kortelę (aprašymas pateiktas pakuotės lapelyje).

#### Kitos sisteminės infekcijos

Gydymą Soliris dėl jo veikimo mechanizmo reikia apdairiai skirti pacientams, sergantiems aktyviomis sisteminėmis infekcijomis. Gali padidėti pacientų imlumas infekcijoms, ypač kapsulę turinčių bakterijų sukeltoms infekcijoms. Informacija pacientams turi būti pateikta pakuotės lapelyje, kad jie būtų geriau susipažinę su galinčiomis kilti sunkiomis infekcijomis, jų požymiais bei simptomais.

#### Reakcijos į infuziją

Vartojant Soliris, gali pasireikšti reakcijos į infuziją arba imunogeniškumas, kuris gali sukelti alergines arba padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant anafilaksiją), nors imuninės sistemos sutrikimai, nustatyti per 48 valandų laikotarpį, per kurį buvo vartojamas Soliris, nesiskyrė nuo sutrikimų, pasireiškusių pacientams, sergantiems PNH, aHUS ir vartojusiems placebo, ir kitų tyrimų su Soliris metu. Klinikinių tyrimų metu PNH ar aHUS sergantiems pacientams nepasireiškė sunkios reakcijos į infuziją, dėl kurių reikėtų nutraukti Soliris vartojimą. Gydymą Soliris būtina nutraukti visiems pacientams, kuriems pasireiškė sunkios reakcijos į infuziją, ir jiems turi būti skiriamas atitinkamas gydymas.

#### Imunogeniškumas

Visų tyrimų su Soliris gydomais pacientais metu retais atvejais buvo nustatytas žemo titro antikūnų atsakas. Placebo kontroliuojamų tyrimų metu žemo titro antikūnų atsako dažnumas (3,4 proc.) buvo panašus į placebo vartojusių pacientų atsako dažnumą (4,8 proc.). Nė vienam pacientui po gydymo Soliris neišsivystė neutralizuojantys antikūnai, ir nebuvo pastebėta antikūnų išsivystymo sąryšio su klinikiniu atsaku ar šalutiniu poveikiu.

#### Imunizacija

Prieš pradėdant gydymą Soliris, rekomenduojama pradėti imunizuoti PNH ir aHUS sergančius pacientus pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas. Be to, likus mažiausiai dviem savaitėms iki gydymo Soliris pradžios, visi pacientai turi būti skiepijami nuo meningokokinės infekcijos. Pacientams, kuriems gydymas Soliris pradėdamas praėjus mažiau kaip 2 savaitėms po skiepavimo nuo meningokokinės infekcijos, turi būti taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Rekomenduojama naudoti keturvalentes konjuguotas vakcinas, jei jos prieinamos (žr. „Meningokokinė infekcija“).

Jaunesni kaip 18 metų pacientai turi būti skiepijami nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos, griežtai laikantis nacionalinių vakcinacijos rekomendacijų kiekvienai amžiaus grupei.

#### Antikoagulantų terapija

Gydymas Soliris neturi pakeisti antikoagulantų vartojimo.

#### PNH laboratorinis stebėjimas

PNH sergantiems pacientams turi būti nuolat stebimi intravaskulinės hemolizės požymiai ir simptomai, įskaitant laktatdehidrogenazės (LDH) serume lygį. PNH sergantys pacientai, gydomi Soliris, taip pat turi būti analogiškai stebimi, sekant intravaskulinės hemolizės požymius, matuojant LDH lygius, ir palaikomojo gydymo etapo metu (maždaug kas 12 dienų) pagal 14+/-2 dienų dozavimo grafiką vartojamos dozės gali būti pakoreguotos.

#### aHUS laboratorinis stebėjimas

aHUS sergantys pacientai, gydomi Soliris, turi būti stebimi, sekant trombinės mikroangiopatijos požymius, matuojant trombocitų kiekį, LDH ir kreatinino serume lygius, ir palaikomojo gydymo etapo metu (maždaug kas 12 dienų) pagal 14+/-2 dienų dozavimo grafiką vartojamos dozės gali būti pakoreguotos.

#### Gydymo nutraukimas PNH sergantiems pacientams

PNH sergantys pacientai, kurių gydymas Soliris nutraukiamas, taip pat turi būti atidžiai stebimi, siekiant nustatyti sunkios intravaskulinės hemolizės požymius ir simptomus. Intravaskulinė hemolizė laikoma sunkia, kai LDH lygis serume yra aukštesnis už buvusį prieš gydymą, ir kartu pasireiškia šie reiškiniai: per savaitę ar mažiau PNH klonų dydis sumažėja daugiau nei 25 proc. (dėl praskiedimo stokos atlikus kraujo perpylimą); per savaitę ar mažiau hemoglobino lygis tampa mažesnis nei <5 g/dl arba sumažėja daugiau nei >4 g/dl; angina; psichinės būklės pokyčiai; 50 proc. padidėja kreatinino lygis serume arba pasireiškia trombozė. Pacientai, kuriems gydymas Soliris nutrauktas, turi būti stebimi mažiausiai 8 savaites dėl sunkios hemolizės arba kitų reakcijų.

Jeigu po gydymo Soliris nutraukimo pasireiškia sunki hemolizė, apsvarstomos šios procedūros/gydymas: kraujo perpylimas (konservuota eritrocitų masė) arba pakaitinis kraujo perpylimas, jei tėkmės citometrijos būdu nustatyta, kad PNH raudonųjų kraujo kūnelių yra >50 proc. bendro raudonųjų kraujo kūnelių kiekio; antikoaguliacijos priemonės; gydymas kortikosteroidais; pakartotinis gydymas Soliris. Atliekant PNH klinikinius tyrimus, 16 pacientų gydymas Soliris buvo nutrauktas. Tyrimų metu sunkios hemolizės atvejų nenustatyta.

#### Gydymo nutraukimas aHUS sergantiems pacientams

Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos po gydymo Soliris nutraukimo nustatytos aHUS klinikinių tyrimų metu. Jeigu aHUS sergantiems pacientams nutraukiamas gydymas Soliris, turi būti atidžiai stebimi sunkių trombinės mikroangiopatijos komplikacijų požymiai ir simptomai.

Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos po gydymo nutraukimo įvardijamos (i) - kaip bet kurios dvi arba kartotiniu matavimu – bet kuri viena iš toliau išvardytų: trombocitų kiekio sumažėjimas 25% ar daugiau, lyginant su pradiniu trombocitų kiekiu arba piko metu, taikant gydymą Soliris; kreatinino lygio serume padidėjimas 25% ar daugiau, palyginus su pradiniu ar žemiausiu lygiu taikant gydymą Soliris; arba LDH aktyvumo serume padidėjimas 25% ar daugiau, palyginus su pradiniu ar žemiausiu lygiu taikant gydymą Soliris; arba (ii) bet kuri viena iš toliau išvardytų: psichinės būklės pokyčiai arba traukuliai; angina arba dispėja; arba trombozė.

Pacientai, kuriems gydymas Soliris nutrauktas, turi būti stebimi mažiausiai 12 savaičių dėl sunkių trombinės mikroangiopatijos komplikacijų.

Jeigu po gydymo Soliris nutraukimo pasireiškia sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos, apsvarstomas pakartotinis gydymas Soliris, palaikomoji terapija taikant PE/PI, arba atitinkamos organų palaikomosios priemonės, įskaitant palaikomąją inkstų dializę, kvėpavimo palaikymą dirbtiniu plaučių ventiliavimu ar antikoaguliacijos priemonės. Atliekant aHUS klinikinius tyrimus, 18 pacientų (5 iš prospektyvinių tyrimų) gydymas Soliris buvo nutrauktas. Buvo nustatytos septynios (7) trombinės mikroangiopatijos komplikacijos 5 Soliris dozę praleidusiems pacientams, gydymas Soliris atnaujintas 4 iš šių 5 pacientų.

#### Mokomoji medžiaga.

Visi gydytojai, ketinantys skirti Soliris, turi būti susipažinę su gydytojams skirtomis Soliris skyrimo rekomendacijomis. Gydytojas turi aptarti su pacientu Soliris gydymo naudą ir riziką, pateikti pacientui informacinę brošiūrą ir paciento saugumo kortelę.

Pacientams turi būti nurodyta, kad jeigu pasireiškia karščiavimas > 39°C, galvos skausmas kartu su karščiavimu ir (arba) kaklo raumenų sustingimas ar jautrumas šviesai, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, kadangi tai gali būti meningokokinės infekcijos požymiai.

#### Pagalbinės medžiagos

Šio vaisto viename flakone yra 5 mmol natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingo amžiaus moterys

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 5 mėnesius.

##### Nėštumas

Klinikinių duomenų apie Soliris vartojimą nėštumo metu nėra.

Ekulizumabo poveikio gyvūnų reprodukciniams funkcijoms tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Žinoma, kad žmogaus IgG nesulaiko placentos barjeras, todėl ekulizumabas gali sukelti mirtiną embriono apytakos sutrikimą. Todėl Soliris nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

##### Žindymas

Nežinoma, ar ekulizumabas išsiskiria į motinos pieną. Kadangi daugelis vaistų ir imunoglobulinų patenka į moters pieną ir dėl to žindomiems kūdikiams gali pasireikšti šalutinis poveikis, gydymo metu ir bent 5 mėnesius po gydymo žindymą reikia nutraukti.

##### Vaisingumas

Specifinių poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

#### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Soliris gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

##### Saugumo savybių santrauka

Dažniausiai pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas (dažniausiai pasireiškė pradiniam vartojimo etape) ir leukopenija, sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo meningokokinė infekcija.

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta spontaniškai arba kurios buvo stebimos PNH ir aHUS klinikinių tyrimų metu, išvardytos 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias, gydant ekulizumabu, pranešta labai dažnai ( $\geq 1/10$ ), dažnai (nuo  $\geq 1/100$  iki  $\leq 1/10$ ) arba nedažnai (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), išvardytos pagal organų sistemų klases ir pirmenybę turinčius terminus. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos PNH ir aHUS klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems 239 pacientams ir pateikus preparatą į rinką**

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)
Infekcijos ir infestacijos		Meningokokinis sepsis, meningokokinis meningitas, sepsis, sepsinis šokas, plaučių uždegimas, <i>Aspergillus</i> infekcija, bakterinis artritas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nazofaringitas, bronchitas, burnos pūslelinė, virškinimo trakto infekcija, šlapimo takų infekcija, cistitas, virusinė infekcija	Neisseria bakterijos sukelta infekcija, apatinių kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, <i>Haemophilus influenzae</i> bakterijos sukelta infekcija, abscesas, celiulitas, gripas, dantenų infekcija, infekcija, sinusitas, dantų infekcija, impetiga
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)			Piktybinė melanoma, Mielodisplazinis sindromas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Leukopenija	Trombocitopenija, hemolizė*	Koagulopatija, raudonųjų kraujo ląstelių agliutinacija, nenormalus krešėjimo faktorius, anemija, limfopenija
Imuninės sistemos sutrikimai		Anafilaksinė reakcija	Padidėjęs jautrumas
Endokrininiai sutrikimai			Bazedovo liga
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Anoreksija, sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai			Depresija, nerimas, nemiga, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, nuotaikų kaita
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys, parestezija, disgeuzija	Sinkopė, drebulys
Akių sutrikimai			Neaiškus regėjimas, junginės dirginimas
Ausų ir labirintų sutrikimai		Galvos svaigimas (vertigo)	Spengimas ausyse
Širdies sutrikimai			Palpitacija
Kraujagyslių sutrikimai		Piktybinė hipertenzija	Hipertenzija, hipotonija, hematoma, karščio pylimas, venų sutrikimai
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, nosies užsikimšimas, ryklės ir gerklų skausmas, ryklės dirginimas	Epistaksė, rinorėja
Virškinimo trakto sutrikimai		Diarėja, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, dispepsija	Peritonitas, gastroezofaginio reflukso liga, pilvo pūtimas, dantenų skausmas



<b>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</b>			Gelta
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>		Išbėrimas, alopecija, sausa oda, niežulys	Dilgėlinė, dermatitas, eritema, petechija, odos depigmentacija, hiperhidrozė
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>		Artralgija, mialgija, nugaros skausmas, kaklo skausmas, galūnių skausmas	Trizmas, sąnarių patinimas, raumenų spazmai, kaulų skausmas
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>		Dizurija	Inkstų nepakankamumas, hematurija
<b>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</b>		Spontaniška varpos erekcija	Menstruacinio ciklo sutrikimas
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>		Edema, su infuzija susijusi reakcija, diskomfortas krūtinėje, pireksija, drebulys, nuovargis, astenija	Krūtinės skausmas, parestezija infuzijos vietoje, skausmas infuzijos vietoje, ekstravazacija, gripo simptomai, karščio pojūtis
<b>Tyrimai</b>		Teigiamas Kumbso tyrimo rezultatas*	Padidėjusi alanino aminotransferazė, padidėjusi aspartato aminotransferazė, padidėjusi gama glutamiltransferazė, hematokrito sumažėjimas, hemoglobino sumažėjimas

\* Žiūrėkite skyrelį Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas.

#### Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Visų PNH klinikinių tyrimų metu sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo dviejų skiepytų PNH sergančių pacientų meningokokinis sepsis (žr. 4.4 skyrių). aHUS klinikinių tyrimų metu meningokokinių infekcijų ar mirties atvejų nepasitaikė.

2 proc. pacientų, sergančių PNH ir gydytų Soliris, buvo nustatyta žema antikūnų koncentracija. Kaip ir kitų baltymų atveju, gali išsivystyti imunogeniškumas.

PNH klinikinių tyrimų metu nustatyta hemolizės atvejų praleidus Soliris dozę arba ją pavartojus pavėluotai (taip pat žr. 4.4 skyrių).

aHUS klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie trombinės mikroangiopatijos atvejus, praleidus Soliris dozę arba ją suvartojus pavėluotai (taip pat žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikų populiacija

PNH tyrime M07-005 dalyvavusių PNH sergančių pacientų vaikų ir paauglių (nuo 11 iki mažiau kaip 18 metų) saugumo savybės buvo panašios į PNH sergančių suaugusiųjų. Pacientams vaikams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas.

aHUS sergančių pacientų paauglių (pacientų nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų) saugumo savybės atitiko suaugusiųjų. Retrospektyviniame tyrime C09-001r dalyvavusių aHUS sergančių pacientų kūdikių ir vaikų (amžius nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 12 metų) saugumo savybės yra panašios į suaugusiųjų/ paauglių aHUS sergančių pacientų. Dažniausiai pasireiškiančios (>10%) nepageidaujamos reakcijos vaikams buvo viduriavimas, vėmimas, karščiavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos ir galvos skausmas.

### Pacientai, sergantys kitomis ligomis

#### *Kitų klinikinių tyrimų saugumo duomenys*

Patvirtinantys saugumo duomenys buvo gauti iš 11 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 716 ekulizumabą vartojusių pacientų, suskirstytų į šešias grupes pagal ligą, skirtingą nuo PNH ir aHUS. Nevakcinuotas pacientas, kuris dalyvavo tyrimuose su idiopatinės membraninės glomerulonefropatijos diagnoze, susirgo meningokokiniu meningitu. Kito šalutinio poveikio atvejais, įvertinus visus dvigubai aklius, placebo kontroliuojamus tyrimus, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys ne PNH ligomis (Soliris vartoję pacientai, N=526; placebo vartoję pacientai, N=221), šalutinis poveikis, pasireiškęs vartojant Soliris 2 proc. dažniau ar daugiau negu vartojant placebo buvo: viršutinių kvėpavimo takų infekcija, išbėrimas ir traumas.

## **4.9 Perdozavimas**

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – selektyvūs imunosupresantai, ATC kodas – L04AA25.

Soliris yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas IgG<sub>2/4κ</sub>, kuris prisijungia išskirtinai prie komplemento proteino C5 ir veikia kaip terminalinio komplemento inhibitorius. Soliris antikūnas sudarytas iš žmogaus pastoviųjų sričių ir antikūnų komplementarumą apsprendžiančių pelės sričių sekų, kurios įterptos į žmogaus lengvųjų bei sunkiųjų grandinių kintamąsias sritis. Soliris sudarytas iš dviejų 448 aminorūgščių sunkiųjų grandinių ir iš dviejų 214 aminorūgščių lengvųjų grandinių. Jo apytikrė molekulinė masė – 148 kDa.

Soliris gaminamas pelių mielomos (NS0 ląstelių linija) terpėje ir valomas afininės chromatografijos bei jonų kaitos būdais. Pagrindinės vaisto medžiagos gaminimo procesas taip pat apima specifinio virusų inaktyvinimo ir šalinimo etapus.

#### Veikimo mechanizmas

Ekulizumabas, veikioji Soliris medžiaga, yra terminalinio komplemento inhibitorius, kuris prisijungia išskirtinai prie komplemento proteino C5 su didele trauka, tokiu būdu trukdydamas jo skilimui į C5a ir C5b ir neleisdamas susidaryti terminalinių komplementų kompleksui C5b-9. Ekulizumabas išsaugo ankstyvuosius komplemento aktyvacijos komponentus, kurie būtini mikroorganizmų opsonizacijai ir imuninių kompleksų suderinimui.

Soliris blokuoja nekontroliuojamą terminalinio komplemento aktyvavimą ir po to sekančią komplemento sukeltą intravaskulinę PNH sergančių pacientų hemolizę.

Daugumai PNH sergančių pacientų terminalinio komplemento sukeltos intravaskulinės hemolizės slopinimui pakanka maždaug 35 mikrogramų/ml ekulizumabo serumo koncentracijos.

PNH sergantiems pacientams nuolat skiriant Soliris, staigiai ir ilgam laikui sumažėja terminalinio komplemento sukelta hemolizė.

Soliris blokuoja nekontroliuojamą terminalinio komplemento aktyvavimą ir po to sekančią komplemento sukeltą trombinę mikroangiopatiją aHUS sergantiems pacientams.

Visiems aHUS sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis Soliris dozėmis, buvo stebimas staigus ir ilgalaikis terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas.

Visų aHUS sergančių pacientų terminalinio komplemento slopinimui pakanka maždaug 50-100 mikrogramų/ml ekulizumabo serumo koncentracijos.

aHUS sergantiems pacientams nuolat skiriant Soliris, staigiai ir ilgam laikui sumažėja terminalinio komplemento sukelta trombinė mikroangiopatija.

## Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

### *Paroksizminė naktinė hemoglobinurija*

Soliris saugumas ir veiksmingumas gydant PNH sergančius pacientus, kuriems pasireiškė hemolizė, buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo 26 savaičių trukmės tyrimo (C04-001) metu. PNH pacientai taip pat buvo gydyti Soliris atviro 52 savaičių trukmės tyrimo (C04-002) metu ir ilgalaikio išplėstinio tyrimo metu (E05-001). Prieš pradėdant gydymą Soliris, pacientai buvo paskiepyti nuo meningokokinės infekcijos. Visų tyrimų metu ekulizumabą vartojantiems pacientams buvo duodama 600 mg ekulizumabo kas  $7 \pm 2$  dienas 4 savaites, po to 900 mg po  $7 \pm 2$  dienų, o vėliau – 900 mg dozė kas  $14 \pm 2$  dienas visą likusį tyrimų laikotarpį. Ekulizumabas buvo skiriamas infuzijos į veną būdu (trukmė 25 – 45 minutės).

C04-001 (TRIUMPH) tyrime dalyvavo PNH pacientai, kuriems pasireiškė hemolizė, ir kuriems per praėjusius 12 mėnesių buvo atliktos mažiausiai 4 transfuzijos, be to, tėkmės citometrijos būdu buvo nustatyta, kad PNH raudonųjų kraujo kūnelių yra bent 10 proc. bendro raudonųjų kraujo kūnelių kiekio, o trombocitų kiekis siekė mažiausiai 100 000 mikrolitre. Šiems pacientams atsitiktiniu būdu buvo skiriamas Soliris (n = 43) arba placebo (n = 44). Prieš pradėdant gydymą visiems pacientams buvo skirtas pirminio stebėjimo laikotarpis siekiant patvirtinti, kad būtinas raudonųjų kraujo kūnelių perpylimas, ir nustatyti hemoglobino koncentraciją (pradinis lygis), pagal kurią galima būtų įvertinti, kad atitinkamo paciento hemoglobino vertė stabilizuota, o perpylimas davė teigiamų rezultatų. Turinčių simptomų pacientų hemoglobino pradinis lygis buvo ne didesnis už 9 g/dl, o neturinčių simptomų – ne didesnis už 7 g/dl. Pirminiai veiksmingumo rodikliai buvo hemoglobino lygio stabilizavimas (pacientai, kurių hemoglobino koncentracija visas 26 savaites išliko aukštesnė už atitinkamą pradinį lygį) ir kraujo perpylimo poreikis. Nuovargis ir su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė buvo antriniai rodikliai. Iš esmės sekant intravaskulinės hemolizės požymius buvo matuojami LDH lygiai serume, o PNH raudonųjų kraujo kūnelių kiekis buvo stebimas tėkmės citometrijos būdu. Pacientai, kuriems iki gydymo pradžios buvo skiriami antikoagulantai ir sisteminiai kortikosteroidai, juos toliau vartojo nuo gydymo pradžios. Pagrindinės pradinės charakteristikos buvo subalansuotos (žr. 2 lentelę).

C04-002 (SHEPHERD) nekontroliuojamame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems per praėjusius 24 mėnesius buvo atlikta mažiausiai viena transfuzija, o trombocitų kiekis siekė mažiausiai 30 000 mikrolitre. Šiems pacientams 52 savaites buvo skiriamas Soliris. 63 proc. pacientų buvo papildomai skiriami vaistai nuo trombozės, o 40 proc. – sisteminiai kortikosteroidai. Pradinės charakteristikos pateiktos 2 lentelėje.

**2 lentelė: C04-001 ir C04-002 tyrimuose dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir charakteristikos**

Parametras	C04-001		C04-002
	Placebas N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Vidutinis amžius (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Lytis - moteriška (proc.)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Ankstesnės aplazinės anemijos ar MDS ligos (proc.)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Susiję antikoagulantai (proc.)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Susiję steroidai/gydymas imunosupresantais (proc.)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Nutrauktas gydymas	10	2	1

Parametras	C04-001		C04-002
	Placebas N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Raudonųjų kraujo kūnelių vienetai per pastaruosius 12 mėnesių (vidurkis (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Vidutinis Hgb lygis (g/dl) nustatytu momentu (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH koncentracija prieš gydymą (vidutinė, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Laisvas hemoglobinas pradiniam taške (vidutinis, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

TRIUMPH tyrimo metu Soliris gydytiems pacientams (lyginant su placebo grupe) žymiai sumažėjo hemolizė ( $p < 0,001$ ) ir tuo pačiu sumažėjo mažakraujystės lygis, t. y. stabilizavosi hemoglobino lygis ir sumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijų poreikis (žr.3 lentelę). Šis poveikis buvo nustatytas visų trijų grupių pacientams, kuriems prieš tyrimą buvo atliktos raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijos (4 – 14 vienetų; 15 – 25 vienetų; > 25 vienetų). Po 3 savaičių gydymo Soliris pacientams sumažėjo nuovargis ir pagerėjo su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė. Dėl tyrimo apimties ir trukmės nebuvo įmanoma įvertinti Soliris įtakos trombozės susidarymui. Iki galo SHEPHERD tyrime dalyvavo 96 iš 97 pacientų (vienas pacientas mirė nuo trombozės reiškinių). Viso tyrimo metu sumažėjo intravaskulinės hemolizės požymių, kurie buvo nustatomi pagal LDH lygį serume. Dėl to sumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijų poreikis, pacientai jautė mažiau nuovargio. Žr. 3 lentelę.

**3 lentelė: C04-001 ir C04-002 tyrimų veiksmingumo rezultatai**

	C04-001			C04-002*	
	Placebas N = 44	Soliris N = 43	P – reikšmė	Soliris N = 97	P – reikšmė
Pacientų, kurių hemoglobino lygis stabilizavosi gydymo pabaigoje, procentinė dalis	0	49	< 0,001	N/A	
Raudonųjų kraujo kūnelių vienetų skaičius, perpiltas gydymo metu (vidutinis)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Išvengta transfuzijų per gydymo laikotarpį (proc.)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH koncentracija gydymo pabaigoje (vidutinė, U/l)	2,167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC gydymo pabaigoje (vidutinė, U/l x dienos)	411,822	58,587	< 0,001	-632,264	< 0,001
Laisvas hemoglobinas gydymo pabaigoje (vidutinė reikšmė, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (veiksmingumo lygis)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\* C04-002 tyrimo rezultatai gauti lyginant pradinį ir vėlesnį gydymą.

Iš 195 PNH pacientų, dalis C04-001, C04-002 ir kitų pirminių tyrimų dalyvių, kurie buvo gydomi Soliris, buvo įtraukti į ilgalaikį E05-001 išplėstinį tyrimą. Visiems pacientams tyrimo metu po gydymo Soliris (10–54 mėn.) sumažėjo intravaskulinės hemolizės požymių. Lyginant su atitinkamu laikotarpiu prieš gydymą, gydymo metu pasireiškė mažiau trombozės atvejų. Vis dėlto šios išvados padarytos nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

#### *Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas*

Soliris veiksmingumui gydant aHUS sergančius pacientus įvertinti buvo naudojami duomenys iš dviejų prospektyvinių kontroliuojamų tyrimų (C08-002A/B ir C08-003A/B), kuriuose dalyvavo 37 pacientai ir vieno restrospektyvinio tyrimo, kuriame dalyvavo 30 pacientų.

C08-002A/B prospektyvinis, kontroliuojamas atviro tipo tyrimas, kuriame surinkti ankstyvąja aHUS stadija sergantys pacientai, ir kuriems nustatyti klinikiniai trombinės mikroangiopatijos požymiai: trombocitų kiekis  $\leq 150 \times 10^9/L$  nepaisant PE/PI, LDH ir kreatinino kiekis serume virš normos ribų. C08-003A/B prospektyvinis, kontroliuojamas atviro tipo tyrimas, kuriame surinkti ilgesnį laiką aHUS sergantys pacientai be aiškių klinikinių trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo požymių, kuriems taikoma nuolatinė PE/PI ( $\geq 1$  PE/PI kas dvi savaites ir ne daugiau kaip 3 PE/PI per savaitę, mažiausiai 8 savaites prieš pirmąją dozę). Pacientai, iš abiejų prospektyvinių tyrimų, buvo gydomi Soliris 26 savaites, dauguma pacientų buvo įtraukti į ilgalaikį atvirą išplėstinį tyrimą. Į abu prospektyvinius tyrimus įtrauktų pacientų ADAMTS-13 lygis buvo virš 5%.

Prieš gydymą Soliris, pacientai vakcinuoti nuo meningokokinės infekcijos arba jiems buvo taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Visuose tyrimuose Soliris dozė suaugusiems ir paaugliams, kurie serga aHUS, buvo 900 mg kas  $7 \pm 2$  dienas 4 savaites, po  $7 \pm 2$  dienų buvo skiriama 1 200 mg dozė, vėliau – 1 200 mg dozė kas  $14 \pm 2$  dienas visą tyrimo laikotarpį. Soliris dozė buvo sulašinama į veną per 35 minutes. Dozavimo režimas vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, buvo apibrėžtas remiantis farmakokinetiniu (PK) modeliavimu, kurio pagalba rekomenduojamos dozės ir vartojimo intervalai nustatyti pagal kūno masę (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo trombocitų kiekio pokyčiai, lyginant su pradiniu, C08-002A/B tyrime ir būklė be trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymių, C08-003A/B tyrime. Papildomos vertinamosios baigtys buvo TMA intervencijos dažnis, hematologinių rodiklių normalizavimas, pilnas TMA atsakas, LDH pokyčiai, inkstų funkcija ir gyvenimo kokybė. Būklė be TMA požymių buvo apibrėžiama, kai 12 savaičių iš eilės nepasireiškia trombocitų kiekio sumažėjimas  $> 25\%$  lyginant su pradiniu lygiu, netaikoma PE/PI ir nauja dializė. TMA intervencijos apibrėžiamos kaip PE/PI ar naujos dializės taikymas. Hematologinių rodiklių normalizavimas apibūdinamas kaip trombocitų kiekio normalizavimas ir LDH lygio palaikymas atliekant  $\geq 2$  matavimus iš eilės  $\geq 4$  savaites. Pilnas TMA atsakas apibūdinamas kaip hematologinių rodiklių normalizavimas ir kreatinino lygio kraujyje sumažėjimo  $\geq 25\%$  palaikymas, atliekant  $\geq 2$  matavimus iš eilės  $\geq 4$  savaites.

Bazinės charakteristikos nurodytos 4 lentelėje.

**4 lentelė: C08-002A/B, C08-003A/B ir C09-001r tyrimuose dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir charakteristikos**

Parametras	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Laikas, nuo pirmosios diagnozės iki patikrinimo, mėnesiais, mediana (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)

Parametras	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Laikas, nuo esamo klinikinio TMA pasireišimo iki patikrinimo, mėnesiai, mediana (min, max)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
PE/PI procedūrų kiekis iki klinikinio TMA pasireišimo, mediana (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
PE/PI procedūrų kiekis per 7 dienas iki pirmos ekulizumabo dozės (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Pradinis trombocitų kiekis ( $\times 10^9/L$ ), vidutinis (SD)	109 (32)	228 (78)
Pradinis LDH (U/l), vidutinis (SD)	323 (138)	223 (70)
Pacientai, kuriems mutacija nenustatyta, n (%)	4 (24)	6 (30)

C08-002A/B tyrime dalyvavę pacientai buvo gydomi Soliris mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo, dauguma pacientų toliau vartojo Soliris ir buvo įtraukti į išplėstinį tyrimą. Vidutinė Soliris vartojimo trukmė aHUS klinikinio tyrimo C08-002A/B metu buvo maždaug 64 savaitės (nuo 2 iki 90 savaičių).

Pradėjus vartoti Soliris, staigiai ir ilgam laikui sumažėjo terminalinio komplemento aktyvumas ir padidėjo trombocitų kiekis, lyginat su pradiniu. Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems Soliris pradėjusiems varoti pacientams. 5 lentelėje apibendrinami aHUS klinikinio tyrimo C08-002A/B veiksmingumo rezultatai.

Remiantis eGFG duomenimis, gydymo Soliris laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija. Keturiems iš penkių pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo būtina dializė, Soliris gydymo laikotarpiu dializę galėjo nutraukti, vienam pacientui atsirado naujos dializės poreikis. Pacientai pranešė apie su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimą.

C08-002A/B tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į aHUS gydymą Soliris buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis, tiek be jų.

aHUS C08-0032A/B tyrime dalyvavę pacientai buvo gydomi Soliris mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo, dauguma pacientų toliau vartojo Soliris ir buvo įtraukti į išplėstinį tyrimą. Vidutinė Soliris vartojimo trukmė aHUS klinikinio tyrimo C08-003A/B metu buvo maždaug 62 savaitės (nuo 26 iki 74 savaičių). 5 lentelėje apibendrinami aHUS klinikinio tyrimo C08-003A/B veiksmingumo rezultatai.

aHUS C08-003A/B tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į gydymą Soliris buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis, tiek be jų.

Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems Soliris pradėjusiems varoti pacientams. Nė vienam iš pacientų neprireikė naujos dializės. Remiantis vidutiniais eGFG duomenimis, gydymo Soliris laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija.

**5 lentelė: Prospektyvinių aHUS tyrimų C08-002A/B ir C08-003A/B veiksmingumo rezultatai**

	<b>C08-002A/B</b> N=17	<b>C08-003A/B</b> N=20
Trombocitų kiekio pokytis nuo pradinio per 26 savaites ( $\times 10^9/L$ ), taškinis įvertis (95% CI)	73 (40-105) <i>P</i> =0,0001	5 (-17,5-28) <i>P</i> =0,64
Trombocitų kiekio normalizavimas Visiems pacientams, n (%) (95% CI) Pacientams, su pradinio kiekio nukrypimais, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 3/20 (15)
Būklė be TMA požymių, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)
TMA intervencijos dažnis Dažnis prieš ekulizumabo vartojimą, per parą, mediana (min, max) Dažnis po ekulizumabo vartojimo, per parą, mediana (min, max) <i>P</i> -vertė	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
CKD pagerėjimas $\geq 1$ stadija, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	7 (35) (15-59)
eGFG pokyčio mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : vidurkis (diapazonas) 26 savaitę	20 (-1, 98)	5 (-1, 20)
eGFG pagerėjimas $\geq 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% CI)	9 (53) (28-77) <sup>1</sup>	1 (5) (0-25)
Hgb pokytis $> 20g/l$ , n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>
Hematologinių rodiklių normalizavimas, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	18 (90) (68-99)
Pilnas TMA atsakas, n (%) (95% CI)	11(65) (38-86)	5 (25) (9-49)

<sup>1</sup>Duomenų rinkimo nutraukimo metu

<sup>2</sup>C08-002 tyrimas: 3 pacientai vartojo ESA, po gydymo ekulizumabu pradžios, ESA vartojimas nutrauktas.

<sup>3</sup>C08-003 tyrimas: 8 pacientai vartojo ESA, gydymo ekulizumabu metu, 3 iš jų ESA vartojimas nutrauktas.

### Vaikų populiacija

#### *Paroksizminė naktinė hemoglobinurija*

Tyrimo M07-005 metu Soliris vartojo iš viso 7 PNH sergantys pacientai vaikai nuo 11 iki 17 metų (amžiaus mediana – 15,6 metų), kurių svorio mediana buvo 57,2 kg (nuo 48,6 kg iki 69,8 kg).

Gydymas ekulizumabu siūlomu dozavimo režimu vaikų populiacijoje buvo susijęs su sumažėjusia intravaskuline hemolize, nustatyta pagal LDH lygį serume. Taip pat labai sumažėjo arba išnyko kraujo perpylimų poreikis ir apskritai bendra būklė buvo linkusi gerėti. PNH sergančių pacientų vaikų gydymo ekulizumabu veiksmingumas atitiko suaugusių PNH sergančių pacientų, dalyvavusių pagrindžiamuosiuose PNH tyrimuose (C04-001 ir C04-002) (3 ir 6 lentelė).

**6 lentelė: PNH sergančių pacientų vaikų tyrimo M07-005 veiksmingumo rezultatai**

	Vidurkis (SN)	P vertė	
		Vilkošono ranginiai kriterijai	Porinis t testas
LDH vertės pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x d.)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Laisvo hemoglobino lygio plazmoje pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tipo RBC klonų dydžio pokytis nuo pradinio taško (nenormalių ląstelių procentas)	1,80 (358,1)		
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų gyvenimo kokybės klausimyną <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core scale</i> (pacientai)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų gyvenimo kokybės klausimyną <i>PedsQL™ 4.0 Generic Core scale</i> (tėvai)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų daugiamačio nuovargio klausimyną <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> (pacientai)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų daugiamačio nuovargio klausimyną <i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue</i> (tėvai)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

*Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas*

aHUS klinikinio C09-001r tyrimo metu Soliris buvo gydomi iš viso 15 vaikų (nuo 2 mėnesių iki 12 metų amžiaus). Keturiasdešimt septyniems procentams pacientų buvo nustatytos komplemento signalinio faktoriaus mutacijos arba autoantikūnai. Laikotarpio nuo aHUS diagnozės iki pirmos Soliris dozės mediana buvo 14 mėnesių (nuo <1 iki 110 mėnesių). Laikotarpio nuo trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo iki pirmos Soliris dozės mediana buvo 1 mėnuo (nuo <1 iki 16 mėnesių). Gydomo Soliris laikotarpio mediana vaikams < 2 metų amžiaus (n=5) buvo 16 savaičių (nuo 4 iki 70 savaičių), vaikams nuo 2 iki <12 metų amžiaus (n=10) – 31 savaitė (nuo 19 iki 63 savaičių).

Apskritai veiksmingumo rezultatai sutapo su suaugusiųjų ir paauglių aHUS prospektyvinių klinikinių tyrimų C08-002 ir C08-003 metu gautais rezultatais (5 lentelė). Soliris gydymo laikotarpiu nė vienam vaikui naujos dializės neprireikė.



**7 lentelė: aHUS klinikinio C09-001r tyrimo su vaikais veiksmingumo rezultatai**

<b>Veiksmingumo parametras</b>	<2 metų (n=5)	nuo 2 iki <12 metų (n=10)	<12 metų (n=15)
Pacientai, kuriems trombocitų kiekis normalizavosi n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pilnas TMA atsakas, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
TMA intervencijų dažnis per parą (intervalas)			
Prieš ekulizumabo vartojimą	1 (0, 2)	<1 (0.07, 1.46)	<1 (0, 2)
Ekulizumabo vartojimo metu	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Pacientai, kurių eGFG pagerėjo $\geq 15$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Vaikams, kuriems esama sunki klinikinė trombinė mikroangiopatija (TMA) reikėsi trumpesnį laikotarpį iki ekulizumabo vartojimo, pradėjus gydymą ekulizumabu, pasireiškė TMA kontrolė ir inkstų funkcijos pagerėjimas (8 lentelė).

Vaikams, kuriems esama sunki klinikinė trombinė mikroangiopatija (TMA) reikėsi ilgesnį laikotarpį iki ekulizumabo vartojimo, pradėjus gydymą ekulizumabu, pasireiškė TMA kontrolė. Inkstų funkcijos pokyčių nenustatyta dėl anksčiau įvykusių negrįžtamų inkstų pažeidimų (8 lentelė).

**8 lentelė: Veiksmingumo pacientams vaikams rezultatai C09-001r tyrime pagal esamos sunkios klinikinės trombinės mikroangiopatijos (TMA) pasireiškimo trukmę**

	<b>Esamos sunkios klinikinės TMA pasireiškimo trukmė</b>	
	<b>&lt; 2 mėnesiai N=10 (%)</b>	<b>&gt;2 mėnesiai N=5 (%)</b>
Trombocitų kiekio normalizavimas	9 (90)	5 (100)
Būklė be TMA požymių	8 (80)	3 (60)
Pilnas TMA atsakas	7 (70)	0
eGFG pagerėjimas $\geq 15$ mL/min/1,73m <sup>2</sup>	7 (70)	0*

\*Vienam pacientui eGFG pagerėjimas pasireiškė persodinus inkstą.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tyrimų su Soliris rezultatus iš vieno ar daugiau vaikų, kurie serga PNH, aHUS, populiacijos pogrupių (žr. 4.2 skyriuje informaciją apie vartojimą vaikams).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

### Farmakokinetinės savybės ir vaistų metabolizmas

#### Biotransformacija

Retikuloendotelinės sistemos ląstelėse žmogaus antikūnus veikia endocitozė. Ekulizumabo sudėtyje yra tik natūraliai susidarančios aminorūgštys, ir nėra žinomų aktyvių metabolitų. Daugiausia žmogaus antikūnus į smulkius peptidus ir aminorūgštis katabolizuoja lizosominiai fermentai.

### Eliminacija

Nėra atlikta specialių tyrimų, norint įvertinti Soliris pašalinimo/eliminacijos kelius per kepenis, inkstus, plaučius ar virškinimo traktą. Esant sveikiems inkstams, antikūnai neišskiriami ir nepatenka į filtravimą dėl savo dydžio.

### Farmakokinetiniai parametrai

Buvo atlikta standartinio 1 sekcijos modelio analizė, siekiant nustatyti kartotinės dozės farmakokinetinius duomenis. Tyrime dalyvavo 40 PNH pacientų. Buvo nustatyti vidutiniai klirensai ( $0,31 \pm 0,12$  ml/val./kg), pasiskirstymo tūris ( $110,3 \pm 17,9$  ml/kg) ir pusinės eliminacijos laikas ( $11,3 \pm 3,4$  dienos). Remiantis šiais farmakokinetiniais parametrais, galima numatyti, kad pusiausvyros fazės pradžia PNH pacientams yra maždaug po 49 – 56 dienų.

PNH sergančių pacientų organizme farmakodinaminis aktyvumas tiesiogiai susijęs su ekulizumabo serumo koncentracijomis, ir palaikant žemiausią lygį, aukštesnį už  $\geq 35$  mikrogramus/ml, daugumai PNH sergančių pacientų iš esmės visiškai nuslopina hemolizės aktyvumą.

Buvo atlikta standartinio 1 sekcijos modelio antra populiacijos farmakokinetikos (PK) analizė naudojant kartotinių dozių PK duomenis iš C08-002A/B ir C08-003A/B tyrimų su 37 aHUS sergančiais pacientais, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis Soliris dozėmis. Šiame modelyje tipiškas aHUS sergančio paciento, kurio svoris 70 kg, Soliris klirensas buvo 0,0139 l/h ir paskirstymo tūris 5,6 l. Pusinės eliminacijos laikas buvo 297 h (maždaug 12,4 dienos).

Ekulizumabo klirensas ir pusinės eliminacijos laikas taip pat buvo vertinami plazmos pakeitimo procedūros metu. Dėl plazmos pakeitimo ekulizumabo koncentracija sumažėjo maždaug 50% po valandos trukmės procedūros, ekulizumabo pusinės eliminacijos laikas sumažėjo iki 1,3 valandos. Reikia skirti papildomai Soliris, kai aHUS sergantiems pacientams kartu yra taikoma plazmos infuzija ar pakeitimas (žr. 4.2 skyrių).

Greitas ir ilgalaikis terminalinio komplekto aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems aHUS sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis Soliris dozėmis. aHUS sergančių pacientų organizme farmakodinaminis aktyvumas tiesiogiai susijęs su ekulizumabo serumo koncentracijomis, ir palaikant žemiausią lygį, aukštesnį už 50-100 mikrogramų/ml, daugumai aHUS sergančių pacientų iš esmės visiškai nuslopina terminalinio komplekto aktyvumą.

### Specialios pacientų grupės

#### PNH

Oficialių tyrimų, siekiant įvertinti ekulizumabo vartojimo farmakokinetines savybes specialiose pacientų, sergančių PNH, grupėse, atsižvelgiant į lytį, rasę, amžių (geriatrinę grupę) arba inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimus, atlikta nebuvo.

#### Pacientai vaikai

Ekulizumabo farmakokinetika buvo vertinama tyrime M07-005, kuriame dalyvavo 7 PNH sergantys pacientai vaikai (nuo 11 iki mažiau kaip 18 metų).

Svoris buvo svarbi kovariantė, lemianti mažesnę ekulizumabo klirensą 0,0105 l/h pacientams paaugliams. Dozavimas pacientams vaikams, sveriantiems  $< 40$  kg, paremtas dozavimu aHUS sergantiems pacientams vaikams.

#### aHUS

Atlikti farmakokinetiniai Soliris tyrimai su įvairaus amžiaus ir įvairių inkstų funkcijos sutrikimų turinčiais aHUS sergančiais pacientais. Šiuose aHUS sergančių pacientų pogrupiuose farmakokinetikos parametrų skirtumų nenustatyta.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ekulizumabo specifiškumas C5 atžvilgiu žmogaus serume buvo įvertintas dviejų tyrimų *in vitro* metu.

Ekulizumabo kryžminis reaktyvumas audiniuose buvo įvertintas, nustatant prisijungimą prie 38 žmogaus audinių terpės. Šiame tyrime tirta C5 ekspresija žmogaus audinių terpėse atitinka paskelbtas C5 ekspresijos ataskaitas, kadangi C5 buvo aptiktas lygiuosiuose raumenyse, skersaruožiuose raumenyse ir inkstų proksimalinių kanalėlių epitelyje. Nebuvo pastebėta netikėto audinių kryžminio reaktyvumo.

26 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų, atliktų su pelėmis su surogatiniu antikūnu, nukreiptu prieš pelių C5, metu gydymas neturėjo įtakos tiriamiems toksiškumo parametrams. Hemolitinis aktyvumas tyrimų metu buvo veiksmingai slopinamas tiek pelių patinams, tiek patelėms.

Ekulizumabo poveikio gyvūnų reprodukcinėms funkcijoms tyrimų neatlikta. Atliekant reprodukcinis toksikologinius pelių tyrimus su surogatiniu terminalinius komplementus slopinančiu antikūnu, nepastebėta akivaizdžių su gydymu susijusių reiškinų ar šalutinio poveikio. Kai vaisingas peles paveikė gemalo organų formavimosi metu atsiradęs antikūnas, ištyrus 230 jauniklių, kurių motinos gavo didelę antikūno dozę (apie 4 kartus didesnę nei rekomenduojama Soliris dozė žmonėms, apskaičiuota pagal santykinį kūno svorį), buvo pastebėti du tinklainės displazijos ir vienas išvaržos atvejais. Vis dėlto dėl vaisto vartojimo nepadidėja persileidimų arba naujagimių mirčių skaičius.

Ekulizumabo genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo, taip pat jo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas  
Dinatrio fosfatas  
Natrio chloridas  
Polisorbatas 80  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

### 6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Praskiestas vaistinis preparatas turi būti vartojamas nedelsiant. Cheminiu ir fiziniu požiūriu infuzinis tirpalas išlieka stabilus 24 valandas (laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje).

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Gamintojo pakuotėje laikomus Soliris flakonus galima išimti iš šaldytuvo **tik vienam ne ilgesniam kaip 3 dienų laikotarpiui**. Pasibaigus šiam laikotarpiui, preparatą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Flakonas (I tipo stiklinis), kuriame yra 30 ml koncentrato, su butilsilikono kamšteliu, padengtu aliuminio sandarikliu, ir nuimamu polipropileno dangteliu.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

Prieš vartojimą Soliris tirpalas turi būti vizualiai patikrintas ir nustatyta, ar nėra pašalinių medžiagų dalelių ar spalvos pakitimų.

### *Instrukcijos*

Vaistas turi būti paruoštas ir praskiestas pagal geros praktikos taisykles, ypatingą dėmesį skiriant aseptikos reikalavimams.

Steriliu švirkštu ištraukite visą Soliris kiekį iš flakono(-ų).

Rekomenduojamą dozę suleiskite į infuzinį maišelį.

Praskieskite Soliris tirpalą iki galutinės 5 mg/ml koncentracijos, pridėdami į infuzinį maišelį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo.

Galutinis 5 mg/ml praskiesto tirpalo kiekis 300 mg dozei yra 60 ml, 600 mg dozei – 120 ml, 900 mg dozei – 180 ml ir 1 200 mg dozei – 240 ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

Švelniai sujudinkite infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas tirpalas, kad vaistinis preparatas gerai susimaišytų su skiedikliu.

Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia palaikyti aplinkos temperatūroje, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros.

Nevartoti vaistinio preparato likučių flakone, kadangi vaisto sudėtyje nėra konservantų.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS**

Alexion Europe SAS  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix  
75016 Paris  
PRANCŪZIJA

## **8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/393/001

## **9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2007 m. birželio mėn. 20 d.

Rinkodaros teisė paskutinį kartą atnaujinta 2012 m. birželio mėn. 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI  
IR GAMINTOJAS (-AD), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ  
IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS  
TEISĖS TURĖTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Lonza Biologics, Inc.  
101 International Drive  
Pease International Tradeport  
Portsmouth, New Hampshire 03801  
JAV

Lonza Biologics, plc.  
228 Bath Road  
Slough  
Berkshire SL1 4DX  
Jungtinė Karalystė

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)  
100 Technology Way  
Smithfield, Rhode Island 02917  
JAV

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

### Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Jungtinė Karalystė

Patheon Italia S.p.A  
Viale G. B. Stucchi, 110  
20900 Monza (MB)  
Italija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Rinkodaros teisės turėtojas šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus teikia remdamasis Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje, nustatytais reikalavimais.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Rinkodaros teisės turėtojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti rinkodaros teisės bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Rinkodaros teisės turėtojas susitaria su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija dėl kontroliuojamo vaisto platinimo sistemos ir mokomosios medžiagos, įskaitant paciento saugumo korteles, detalių. Jis turi įdiegti šias programas nacionaliniu lygmeniu, siekiant užtikrinti, kad:

1. visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali skirti ekulizumą, būtų pateikta atitinkama mokomoji medžiaga;
2. visiems pacientams, kurie bus gydomi ekulizumabu, būtų pateikta paciento saugumo kortelė;
3. skirti vaistą būtų įmanoma tik gavus raštišką patvirtinimą, kad pacientas vakcinuotas nuo meningokokinės infekcijos ir (arba) jam buvo taikomas profilaktinis gydymas antibiotikais;
4. vaistus skiriantiems specialistams būtų pateikiami priminimai apie vakcinaciją.

Mokomoji medžiaga turi būti suderinta su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis. Joje turi būti pateikta ši informacija:

- Preparato charakteristikų santrauka
- Gydytojams skirtos vaisto skyrimo rekomendacijos
- Pacientams ir (arba) globėjams skirtos informacinės brošiūros
- Paciento saugumo kortelė

Gydytojams skirtos vaisto skyrimo rekomendacijos turi būti susijusios su konkrečiomis indikacijomis, jose turi būti pateikta ši pagrindinė informacija:

- Gydymas ekulizumabu didina sunkios infekcijos, ypač *Neisseria meningitidis*, ir sepsio riziką.
- Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia meningito požymių.
- Likus dviems savaitėms iki ekulizumabo vartojimo pacientus būtina paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* ir (arba) taikyti profilaktinį gydymą antibiotikais.
- Prieš gydymą ekulizumabu vaikus būtina paskiepyti nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.
- Ekulizumabu gydomiems pacientams yra svarbi *Aspergillus* infekcijos rizika. Sveikatos priežiūros specialistams reikia nurodyti nustatyti, ar yra rizikos veiksnių ir *Aspergillus* infekcijos požymių bei simptomų. Rizikai sumažinti reikia duoti praktinių patarimų.
- Reakcijų į infuziją, įskaitant anafilaksiją, rizika ir stebėjimo po infuzijos būtinybė.



- Klinikinių duomenų apie poveikį nėštumui nėra. Ekulizumabas nėštumo metu skiriamas tik, jei tai yra aiškiai būtina. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent penkis mėnesius. Gydymo metu žindymą reikia nutraukti ir paskui negalima žindyti bent penkis mėnesius.
- Antikūnių ekulizumabui atsiradimo rizika.
- Vartojimo vaikams saugumo klausimai.
- Stiprios hemolizės, nutraukus ekulizumabo vartojimą, rizika ir gydymo atidėjimas, kriterijai, reikalingas stebėjimas po gydymo ir pasiūlytas gydymas (tik PNH sergantiems pacientams).
- Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos, nutraukus ekulizumabo vartojimą, rizika ir gydymo atidėjimas, požymiai, simptomai, stebėjimas ir gydymas (tik aHUS sergantiems pacientams).
- Būtinybė paaiškinti ir užtikrinti, kad pacientai ir (arba) globėjai suprastų:
  - gydymo ekulizumabu riziką
  - sepsio ir (arba) sunkios infekcijos požymius ir simptomus bei kokių veiksmų reikia imtis
  - pacientams ir (arba) globėjams skirtas rekomendacijas ir jų turinį
  - būtinybę nešiotis paciento saugumo kortelę ir pasakyti sveikatos priežiūros specialistui, kad pacientė (-as) yra gydoma (-s) ekulizumabu
  - vakcinacijos ir (arba) profilaktinio gydymo antibiotikais prieš gydymą būtinybę
  - įtraukimą į registrus.
- Išsami informacija apie PNH bei aHUS registrus ir pacientų įtraukimą į registrus.

Pacientams ir (arba) globėjams skirtos rekomendacijos turi būti susijusios su konkrečiomis indikacijomis; jose turi būti pateikta ši pagrindinė informacija:

- Gydymas ekulizumabu didina sunkios infekcijos, ypač *Neisseria meningitidis*, riziką.
- Sunkios infekcijos požymiai ir simptomai bei būtinybė gauti skubią medicininę priežiūrą.
- Paciento saugumo kortelė ir būtinybė ją nešiotis bei pasakyti gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, kad pacientas yra gydomas ekulizumabu.
- Vakcinacijos nuo meningokokinės infekcijos ir (arba) profilaktinio gydymo antibiotikais taikymo prieš gydymą ekulizumabu svarba.
- Būtinybė prieš gydymą ekulizumabu paskiepyti vaikus nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.
- Reakcijų į ekulizumabo infuziją, įskaitant anafilaksiją, rizika ir klinikinio stebėjimo po infuzijos būtinybė.
- Kad ekulizumabas gali būti teratogeniškas ir kad vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent penkis mėnesius, taip pat, kad gydymo metu žindymą reikia nutraukti ir paskui negalima žindyti bent penkis mėnesius.
- Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos rizika (aHUS sergantiems pacientams), nutraukus ar atidėjus ekulizumabo vartojimą, požymiai ir simptomai bei rekomendacija prieš nutraukiant ar atidedant ekulizumabo vartojimą pasitarti su vaistą skiriančiu specialistu.
- Stiprios hemolizės rizika (PNH sergantiems pacientams), nutraukus ar atidėjus ekulizumabo vartojimą, požymiai ir simptomai bei rekomendacija prieš nutraukiant ar atidedant ekulizumabo vartojimą pasitarti su vaistą skiriančiu specialistu.
- Įtraukimas į PNH ir aHUS registrus.
- Vartojimo vaikams saugumo klausimai.

Paciento saugumo kortelėje turi būti ši informacija:

- Infekcijos ir sepsio požymiai bei simptomai.
- Įspėjimas kreiptis skubios medicininės pagalbos, jei yra pirmiau nurodytos būklės.
- Nurodymas, kad pacientas vartoja ekulizumabą.
- Kontaktinė informacija, kur sveikatos priežiūros specialistas gali gauti daugiau informacijos.

Rinkodaros teisės turėtojas turi kasmet siųsti vaistą išrašantiems asmenims ir vaistininkams, kurie išrašo arba išduoda ekulizumabą, priminimą, kad vaistą išrašantis asmuo ar vaistininkas patikrintų, ar

jo (jos) ekulizumabą vartojantiems pacientms reikalinga (kartotinė) vakcinacija nuo *Neisseria meningitidis*.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A.ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**Dėžutės etiketė**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
Ekulizumabas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename 30 ml flakone yra 300 mg ekulizumabo(10mg/ml)

Ekulizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas IgG<sub>2/4k</sub>, pagamintas pelių NS0 ląstelių linijoje, naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Po praskiedimo galutinė infuzijai paruošto tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Natrio chloridas, dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos galite rasti pakuotės lapelyje

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Koncentratas infuziniam tirpalui  
1 flakonas su 30 ml (10 mg/ml)

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į veną.  
Prieš vartojimą praskiesti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki  
Praskiestas vaistinis preparatas turi būti vartojamas per 24 valandas.

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Rinkodaros teisės turėtojas:

Alexion Europe SAS

25 Boulevard de l'Amiral Bruix

75016 PARIS

Prancūzija

**12. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)**

EU/1/07/393/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**Vienkartinio vartojimo I tipo stiklinis flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui  
Ekulizumabas  
Leisti į veną

**2. VARTOJIMO METODAS**

Prieš vartojimą praskiesti.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

30 ml (10 mg/ml)

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **Soliris 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui** Ekulizumabas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Soliris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Soliris
3. Kaip vartoti Soliris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Soliris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Soliris ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Soliris**

Soliris veikloji medžiaga ekulizumabas, priklauso vaistų kategorijai, vadinamai monokloniniais antikūnais. Ekulizumabas prisijungia prie tam tikro proteino, sukeliančio organizmo uždegimą, ir slopina jo veiklą, taip užkirsdamas kelią Jūsų organizmo sistemoms atakuoti ir naikinti pažeidžiamas kraujo ląsteles.

##### **Kam Soliris vartojamas**

###### **Paroksizminė naktinė hemoglobinurija**

Soliris skiriamas gydyti pacientus suaugusiuosius ir vaikus, sergančius tam tikra kraujo sistema pažeidžiančia liga, vadinama paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH). PNH sergančių pacientų raudonieji kraujo kūneliai gali būti sunaikinti. Tai sukelia mažakraujystę (anemiją), nuovargį, veiklos sunkumus, skausmą, patamsėjusį šlapimą, oro trūkumą ir kraujo krešulių susidarymą. Ekulizumabas gali užkirsti kelią uždegiminiams procesams organizme ir neleisti jam naikinti dėl PNH pažeistų kraujo kūnelių. Duomenys surinkti tik apie PNH sergančių pacientų gydymą, kuriems anksčiau buvo atliktas kraujo perpylimas.

###### **Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas**

Soliris taip pat skiriamas gydyti pacientus, sergančius tam tikra kraujo sistema ir inkstus pažeidžiančia liga, vadinama atipiniu hemoliziniu-ureminiu sindromu (aHUS). aHUS sergančių pacientų inkstus ir kraujo ląsteles, įskaitant trombocitus, gali pažeisti uždegimas, dėl kurio gali sumažėti kraujo ląstelių kiekis (trombocitopenija ir anemija), sutrikti arba visai sustoti inkstų veikla, gali formuotis kraujo krešuliai, pasireikšti nuovargis ir veiklos sunkumai. Ekulizumabas blokuoja organizmo atsaką į uždegimą ir jo savybes atakuoti ir naikinti pažeidžiamas jo paties kraujo ir inkstų ląsteles.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Soliris

### Soliris vartoti negalima

- jeigu yra alergija ekulizumabui, pelių proteinams, kitiems monokloniniams antikūnams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs neskiepytas nuo meningokokinės infekcijos (PNH sergantiems pacientams);
- jeigu Jūs neskiepytas nuo meningokokinės infekcijos arba nevartojate antibiotikų, kad būtų sumažinta infekcijos rizika iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas (aHUS sergantiems pacientams);
- jeigu Jums pasireiškė meningito infekcija.

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

#### Meningito pavojus

Gydymas Soliris gali sumažinti natūralų atsparumą infekcijoms, ypač atsparumą tam tikriems organizmams, sukeliantiems meningitą (galvos smegenų dangalų infekcija).

Prieš pradėdami gydymą Soliris, būtinai pasitarkite su gydytoju ir bent jau prieš dvi savaites iki jo pradžios pasiskiepykite nuo *Neisseria meningitidis*, organizmo, sukeliančio meningitą, arba vartokite antibiotikus, kad sumažintumėte infekcijos riziką iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas bei įsitikinkite, kad nesibaigė jūsų skiepo nuo meningito galiojimo laikas. Taip pat būtina žinoti, kad vakcinacija ne visais atvejais padeda apsaugoti nuo šios rūšies infekcijos. Remdamasis nacionalinėmis rekomendacijomis jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad jums reikia taikyti papildomas priemones, siekiant išvengti infekcijos.

#### Meningito simptomai

Kadangi pacientams, vartojantiems Soliris, labai svarbu greitai nustatyti ir pradėti gydyti tam tikros rūšies infekcijas, jūs gausite kortelę, kurioje išvardyti specifiniai pirmieji simptomai, ir kurią turite nešiotis su savimi. Ši kortelė vadinasi: „Pacientų saugumo kortelė“.

Jei jums pasireiškė kuris nors iš žemiau išvardytų simptomų, tuoj pat kvieskite gydytoją:

- galvos skausmas, šleikštulys ar vėmimas;
- galvos skausmas, kaklo ar nugaros raumenų sustingimas;
- > 39 °C karščiavimas;
- išbėrimas;
- sumišimas;
- stiprūs raumenų skausmai kartu su gripo simptomais;
- jautrumas šviesai.

#### Meningito gydymas kelionės metu

Jei ruošiatės keliauti po atokius regionus, kur nėra galimybės kreiptis į gydytoją arba kurį laiką neįmanoma gauti medicininių paslaugų, jūsų gydytojas gali iš anksto imtis prevencinių priemonių ir išrašyti jums receptą antibiotikams, veikiantiems *Neisseria meningitidis*, kuriuos jums reikia turėti su savimi. Jei pajutote kurį nors iš anksčiau išvardytų simptomų, vartokite antibiotikus, kaip nurodyta gydytojo. Turėkite omenyje, kad būtina kaip galima greičiau kreiptis į gydytoją, net jei išgėrę antibiotikų jaučiatės geriau.

#### **Infekcijos**

Prieš pradėdami vartoti Soliris, informuokite gydytoją, jei sergate kokiomis nors infekcijomis.

#### **Alerginės reakcijos**

Soliris sudėtyje yra proteino, o proteinai kai kuriems žmonėms gali sukelti alergines reakcijas.

### **Vaikams ir paaugliams**

Jaunesni kaip 18 metų pacientai turi būti skiepijami nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.

### **Senyvi pacientai**

Nereikia jokių specialių atsargumo priemonių gydant 65 metų ir vyresnius pacientus.

### **Kiti vaistai ir Soliris**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

#### *Vaisingo amžiaus moterys*

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 5 mėnesius po gydymo.

#### *Nėštumas*

Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, būtina apie tai pasakyti gydytojui prieš gydymą Soliris. Soliris nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.

#### *Žindymo laikotarpis*

Soliris gali per motinos pieną patekti į kūdikio organizmą. Dėl to vartojant Soliris negalima žindyti kūdikio.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Soliris gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **Soliris sudėtyje yra natrio**

Viename vaistinio preparato flakone yra 115 mg natrio. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

## **3. Kaip vartoti Soliris**

Mažiausiai 14 dienų prieš pradėdant gydymą Soliris, gydytojas turi jus paskiepyti nuo meningito, jei anksčiau nesiskiepijote, arba, jei baigėsi skiepo galiojimo laikas. Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnio amžiaus nei galima skiepyti arba jeigu Jūs nebuvote paskiepytas bent 14 dienų iki gydymo Soliris pradžios, gydytojas skirs antibiotikų, kad būtų sumažinta infekcijos rizika iki kol praeis 14 dienų po to, kai buvote paskiepytas.

Jūsų gydytojas paskiepys jaunesnį kaip 18 metų vaiką nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos, griežtai laikydamasis nacionalinių vakcinacijos rekomendacijų kiekvienai amžiaus grupei.

### **Tinkamo vartojimo instrukcijos**

Gydymą atlikti gali gydytojas ar kitas medicinos darbuotojas, sulašindamas praskiestą Soliris flakono turinį iš lašelinės maišelio pro vamzdelį tiesiai į veną. Pradiniu etapu vadinamos gydymo pradžios rekomenduojama trukmė yra virš 4 savaičių, po to eina palaikomasis etapas.

### Jeigu šį vaistinį preparatą vartojate PNH gydymui

Suaugusiems

- Pradinis etapas  
Per pirmąsias keturias savaites gydytojas kas savaitę turi atlikti praskiesto Soliris infuziją į veną. Kiekvienos infuzijos dozė yra 600 mg (2 flakonai po 30 ml), ir ji trunka 25-45 minutes.
- Palaikomasis etapas
  - Penktąją savaitę gydytojas sulašina į veną 900 mg praskiesto Soliris dozę (3 flakonus po 30 ml) per 25-45 minutes.
  - Pasibaigus penktajai savaitei, gydytojas skirs 900 mg dozę kas dvi savaites kaip ilgalaikį gydymą.

### Jeigu šį vaistinį preparatą vartojate aHUS gydymui:

Suaugusiems

- Pradinis etapas  
Per pirmąsias keturias savaites gydytojas kas savaitę turi atlikti praskiesto Soliris infuziją į veną. Kiekvienos infuzijos dozė yra 900 mg (3 flakonai po 30 ml), ir ji trunka 25-45 minutes.
- Palaikomasis etapas
  - Penktąją savaitę gydytojas sulašina į veną iki 1 200 mg praskiesto Soliris dozę (4 flakonai po 30 ml) per 25-45 minutes.
  - Pasibaigus penktajai savaitei, gydytojas skirs iki 1 200 mg dozę praskiesto Soliris (4 flakonai po 30 ml) kas dvi savaites kaip ilgalaikį gydymą.

PNH ar aHUS sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie sveria 40 kg ir daugiau, skiriama suaugusiųjų dozė.

PNH ar aHUS sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, skiriama mažesnė dozė, atsižvelgiant į jų kūno svorį. Dozė apskaičiuos gydytojas.

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems PNH ar aHUS: <b>Kūno svoris</b>	<b>Pradinis etapas</b>	<b>Palaikomasis etapas</b>
30- <40 kg	600 mg kas savaitę x 2	900 mg trečiąją savaitę; vėliau 900 mg kas 2 savaites
20- <30 kg	600 mg kas savaitę x 2	600 mg trečiąją savaitę; vėliau 600 mg kas 2 savaites
10- <20 kg	600 mg kas savaitę x 1	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 2 savaites
5-<10 kg	300 mg kas savaitę x 1	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 3 savaites

Jeigu atliekama plazmos pakeitimo procedūra, gali būti skiriamos papildomos Soliris dozės.

Po kiekvienos infuzijos jus reikia stebėti maždaug vieną valandą. Visada tiksliai laikykitės gydytojo nurodymų.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Soliris dozę?**

Jei manote, kad netyčia pavartojote didesnę, negu jums paskirta, Soliris dozę, pasitarkite su gydytoju.

### **Pamiršus pavartoti Soliris**

Jei pamiršote pavartoti dozę, tuoj pat kreipkitės į gydytoją ir perskaitykite žemiau pateiktą skyrių „Nustojus vartoti Soliris“.

#### **Nustojus vartoti Soliris, jei sergate PNH**

Nutraukus ar baigus gydymą, gali pasikartoti PNH simptomai. Gydytojas turi su jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti galimus pavojus. Gydytojas turi nuolat jus stebėti bent 8 savaites.

Kaip vieną iš pavojų, nutraukus Soliris vartojimą, galima paminėti suirusių raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimą, kuris gali sukelti:

- žymų raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimą (anemiją);
- minčių susipainiojimą arba Jūsų budrumo pokyčius;
- krūtinės skausmą arba anginą;
- kreatinino kiekio kraujyje padidėjimą (inkstų sutrikimus);
- trombozę (kraujo krešulius).

Jei jums pasireiškė bet kuris šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

#### **Nustojus vartoti Soliris, jei sergate aHUS**

Nutraukus ar baigus gydymą, gali pasikartoti aHUS simptomai. Gydytojas turi su jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti galimus pavojus. Gydytojas turi nuolat jus stebėti bent 12 savaitių.

Kaip vieną iš pavojų, nutraukus Soliris vartojimą, galima paminėti trombocitų uždegimą, kuris gali sukelti:

- žymų trombocitų skaičiaus sumažėjimą (trombocitopenija),
- žymų raudonųjų kraujo kūnelių irimo padidėjimą,
- retesnę šlapinimąsi (inkstų problemas),
- kreatinino kiekio kraujyje padidėjimą (inkstų sutrikimus),
- minčių susipainiojimą arba Jūsų budrumo pokyčius,
- krūtinės skausmą arba anginą,
- dusulį,
- trombozę (kraujo krešulius).

Jei jums pasireiškė bet kuris šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas turi su jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti Soliris privalumus bei pavojus.

Dažniausiai pasireiškiantis šalutinis poveikis buvo galvos skausmas (dažniau pasireiškė gydymo pradžioje), sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių skaičius, sunkiausias šalutinis poveikis buvo meningokokinės infekcijos.

Jei nesate tikri dėl žemiau išvardyto šalutinio poveikio, paprašykite gydytojo jį paaiškinti.

**Labai dažnas:** pasireiškia daugiau kaip 1 vartotojui iš 10: galvos skausmas, mažas baltųjų kraujo ląstelių skaičius.

**Dažnas:** pasireiškia 1-10 vartotojų iš 100:

- sunki infekcinė liga (sepsis, sepsinis šokas, meningokokinis sepsis), smegenų dangalų infekcija (meningokokinis meningitas), plaučių uždegimas (pneumonija), bronchitas, grybelių sukelta infekcija (*Aspergillus* infekcija), sąnario infekcija (bakterinis artritas), peršalimas (nazofaringitas), pūslelės ant lūpų peršalus (paprastoji pūslelinė), skausmas skrandžio srityje (virškinimo trakto infekcinė liga), šlapimo sistemos infekcinė liga (šlapimo takų infekcija), cistitas, virusinė infekcinė liga;

- santykinai mažas trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija), raudonųjų kraujo kūnelių irimas (hemolizė);
- sunki alerginė reakcija, sukianti pasunkėjusį kvėpavimą arba svaigulį (anafilaksinė reakcija),
- svaigulys, kūno dalies dilgčiojimas (parestezija), skonio jutimo sutrikimai (disgeuzija),
- staigus ir greitai pasireiškiantis labai aukštas kraujospūdis;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, kosulys, užkimšta nosis (nosies gleivinės paburkimas), ryklės dirginimas ar skausmas (ryklės ir gerklės skausmas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas, vidurių užkietėjimas, diskomfortas skrandyje pavalgius (dispepsija);
- išbėrimas, plaukų slinkimas (alopecija), sausa oda, odos niežulys (dilgėlinė);
- galūnių ar sąnarių (rankų ir kojų) skausmai, raumenų skausmai, nugaros ir kaklo skausmas,
- pasunkėjęs ar skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- spontaniinė varpos erekcija;
- patinimas (edema), su infuzija susijusios reakcijos, diskomfortas krūtinėje, karščiavimas, drebulys, nuovargis, silpnumo pojūtis (astenija).

**Nedažnas: pasireiškia 1-10 vartotojų iš 1000:**

- infekcija, grybelinė infekcija, pūlių kaupimasis (abscesas), tam tikro tipo odos infekcija (celiulitas), gripas, dantenų infekcija, sinusitas, dantų infekcija, impetiga;
- odos auglys (melanoma), kaulų čiulpų sutrikimas;
- Sutrikęs kraujo krešėjimas, ląstelių sukibimas, nenormalus krešėjimo faktorius, raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio pabąla oda, juntamas silpnumas ar dusulys, sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kiekis kraujyje, juntamas širdies plakimas;
- su padidėjusiu skydliaukės aktyvumu susijusi liga (Bazedovo liga);
- apetito praradimas;
- depresija, nerimas, nesugebėjimas miegoti, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, nuotaikos pokyčiai;
- alpulys;
- neaiškus regėjimas, akies dirginimas;
- spengesys ausyse;
- padidėjęs kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis, kraujosruvos, karščio pylimas, venų sutrikimai;
- kraujavimas iš nosies, sloga;
- pilvaplėvės (daugumą pilvo ertmės organų dengiančio audinio) uždegimas, neįprastas skrandžio turinio grįžimas, dantenų skausmas;
- odos ir (arba) akių pageltimas (gelta);
- dilgėlinė, odos uždegimas, odos paraudimas, raudonos arba violetinės dėmės po oda, odos spalvos sutrikimas, padidėjęs prakaitavimas;
- burnos raumens spazmas, raumenų mėšlungis, drebulys;
- inkstų sutrikimas, kraujas šlapime;
- menstruacijų sutrikimas;
- krūtinės skausmas, skausmas infuzijos vietoje, nenormalus į veną leidžiamo vaisto ištekėjimas iš venos, į gripą panaši liga, karščio pojūtis;
- fermentų kiekio kepenyse padidėjimas, kraujo tūrio dalies, kurią užima raudonieji kraujo kūneliai sumažėjimas, deguonį pernešančio baltymo raudonuosiuose kraujo kūneliuose kiekio sumažėjimas.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai.

## **5. Kaip laikyti Soliris**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Gamintojo pakuotėje laikomus Soliris flakonus galima išimti iš šaldytuvo **tik vienam ne ilgesniam kaip 3 dienų laikotarpiui**. Pasibaigus šiam laikotarpiui, preparatą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas preparatas turi būti vartojamas per 24 valandas.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Soliris sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra ekulizumabas (viename flakone yra 300 mg/30 ml, t. y. 10 mg/ml).
  - Pagalbinės medžiagos yra:
    - natrio-divandenilio fosfatas
    - dinatrio fosfatas
    - natrio chloridas
    - polisorbato 80 (augalinės kilmės)
- Tirpiklis: injekcinis vanduo

### **Soliris išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Soliris yra tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui (pakuotėje yra vienas 30 ml flakonas). Soliris yra skaidrus ir bespalvis tirpalas.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

Alexion Europe SAS  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix  
75016 Paris  
Tel: +33 (0) 1 53 64 38 00  
Prancūzija

### **Gamintojas**

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Jungtinė Karalystė

Patheon Italia S.p.A  
Viale G. B. Stucchi, 110  
20900 Monza (MB)  
Italija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį rinkodaros teisės turėtojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

Alexion Pharma Belgium  
Rue de la Régence 58 – 1000 Bruxelles / Brussel  
Belgique / België

Tél/Tel: +32 (0)2 548 36 36  
alexion.belgium@alxn.com

**България**

Alexion Pharma France  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris  
Франция

Тел.: +33 (0) 1 53 64 39 50  
alexion.france@alxn.com

**Česká republika**

Alexion Pharma France  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris  
Francie

Tel: +33 (0) 1 53 64 39 50  
alexion.france@alxn.com

**Danmark**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Sverige

Tlf: +46 (0) 8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Deutschland**

Alexion Pharma Germany  
Arnulfstr. 19  
80335 München  
Deutschland

Tel : +49 89 45 70 91 300  
alexion.germany@alxn.com

**Eesti**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Rootsi

Tel: +46 (0)8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Lietuva**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stokholmas  
Švedija

Tel: +46 (0)8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Alexion Pharma Belgium  
Rue de la Régence 58 – 1000 Bruxelles  
Belgique

Tél/Tel: +32 (0)2 548 36 36  
alexion.belgium@alxn.com

**Magyarország**

Alexion Pharma France  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris  
Franciaország

Tel: +33 (0) 1 53 64 39 50  
alexion.france@alxn.com

**Malta**

Alexion Pharma UK  
Unit 14, Horizon Business Village  
1, Brooklands Road, Weybridge,  
Surrey KT13 OTJ  
UK

Tel: +44 (0) 1 932 35 9220  
alexion.uk@alxn.com

**Nederland**

Alexion Pharma Belgium  
Rue de la Régence 58 – 1000 Brussel  
België

Tel: +32 (0)2 548 36 36  
alexion.belgium@alxn.com

**Norge**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Sverige

Tlf: +46 (0) 8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com



**Ελλάδα**

Alexion Pharma Belgium  
Rue de la Régence 58 – 1000 Βρυξέλλες  
Βέλγιο

Τηλ: +32 (0)2 548 36 36  
alexion.belgium@alxn.com

**España**

Alexion Pharma Spain  
Passeig de Gràcia,  
85, 4a Planta  
Barcelona 08008  
Espanya

Tel : +34 93 272 30 05  
alexion.spain@alxn.com

**France**

Alexion Pharma France  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris  
France

Tel: +33 (0) 1 53 64 39 50  
alexion.france@alxn.com

**Hrvatska**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Švedska

Tel: +46 (0)8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Ireland**

Alexion Pharma UK  
Unit 14, Horizon Business Village  
1, Brooklands Road, Weybridge,  
Surrey KT13 OTJ  
UK

Tel: +44 (0) 1 932 35 9220  
alexion.uk@alxn.com

**Österreich**

Alexion Pharma Germany  
Arnulfstr. 19  
80335 München  
Deutschland

Tel : +49 89 45 70 91 300  
alexion.germany@alxn.com

**Polska**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Szwecja

Tel: +46 (0) 8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Portugal**

Alexion Pharma Spain  
Passeig de Gràcia,  
85, 4a Planta  
Barcelona 08008  
Espanha

Tel : +34 93 272 30 05  
alexion.spain@alxn.com

**România**

Alexion Pharma France  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris  
Franța

Tel: +33 (0) 1 53 64 39 50  
alexion.france@alxn.com

**Slovenija**

Alexion Pharma France  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris  
Francija

Tel: +33 (0) 1 53 64 39 50  
alexion.france@alxn.com

**Ísland**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Svíþjóð

Simi: +46 (0) 8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Italia**

Alexion Pharma Italy S.r.l.  
Largo Corsia Dei Servi 3  
20122 Milano  
Italia

Tel: 800 915 921  
alexion.italy@alxn.com

**Κύπρος**

Alexion Pharma Belgium  
Rue de la Régence 58 – 1000 Βρυξέλλες  
Βέλγιο

Τηλ: +32 (0)2 548 36 36  
alexion.belgium@alxn.com

**Latvija**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stokholm  
Zviedrija

Tel: +46 (0)8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Slovenská republika**

Alexion Pharma France  
25 Boulevard de l'Amiral Bruix 75016 Paris  
Francúzsko

Tel: +33 (0) 1 53 64 39 50  
alexion.france@alxn.com

**Suomi/Finland**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Tukholma/Stockholm  
Ruotsi

Puh/Tel: +46 (0)8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**Sverige**

Alexion Pharma Nordics AB  
7A Centralen  
Vasagatan 7  
111 20 Stockholm  
Sverige

Tel: +46 (0) 8 557 727 50  
alexion.nordics@alxn.com

**United Kingdom**

Alexion Pharma UK  
Unit 14, Horizon Business Village  
1, Brooklands Road, Weybridge,  
Surrey KT13 OTJ  
UK

Tel: +44 (0) 1 932 35 9220  
alexion.uk@alxn.com

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

*Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje*  
<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

---

## Soliris vartojimo instrukcijos medicinos darbuotojams

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### 1- Kaip Soliris tiekiamas?

Kiekviename Soliris flakone yra 30 ml preparato tirpalo, kuriame ištirpinta 300 mg veikliosios medžiagos.

### 2- Prieš vartojimą

Vaistas turi būti paruoštas ir praskiestas pagal geros praktikos taisykles, ypatingą dėmesį skiriant aseptikos reikalavimams.

Soliris paruošti vartojimui gali tik kvalifikuotas medicinos darbuotojas, naudojantis aseptikos metodus.

- Vizualiai patikrinti Soliris tirpalą ir nustatyti, ar nėra pašalinių medžiagų dalelių ir spalvos pakitimų.
- Steriliu švirkštu ištraukti reikiamą Soliris kiekį iš flakono(-ų).
- Įleisti rekomenduojamą dozę į infuzinį maišelį.
- Atskiesti Soliris iki galutinės 5 mg/ml koncentracijos (pradinė koncentracija padalinta iš 2), pridėdant į infuzinį maišelį atitinkamą kiekį skiediklio. 300 mg dozėms reikia 30 ml Soliris (10 mg/ml) ir 30 ml skiediklio. 600 mg dozėms reikia 60 ml Soliris (10mg/ml) 60 ml skiediklio. 900 mg dozėms reikia 90 ml Soliris ir 90 ml skiediklio. 1 200 mg dozėms reikia 120 ml Soliris ir 120 ml skiediklio.

Galutinis 5 mg/ml praskiesto Soliris tirpalo kiekis yra 60 ml 300 mg dozėms, 120 ml 600 mg dozėms, 180 ml 900 mg dozėms arba 240 ml 1 200 mg dozėms.

- Skiedikliai: 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės tirpalas vandenyje.
- Švelniai sujudinti infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas Soliris tirpalas, kad vaistinis preparatas gerai susimaišytų su skiedikliu.
- Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia palaikyti aplinkos temperatūroje, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros [18 °C - 25 °C].
- Praskiesto tirpalo negalima šildyti mikrobangų krosnelėje arba taikant kitą karščio šaltinį, išskyrus vyraujančią kambario temperatūrą.
- Negalima vartoti vaistinio preparato likučių flakone, kadangi vaisto sudėtyje nėra konservantų.
- Praskiestas Soliris tirpalas prieš vartojimą gali būti laikomas 2 °C - 8 °C temperatūroje iki 24 valandų.

### 3- Vartojimas

- Soliris į veną negalima sušvirkšti iš karto arba boliuso būdu.
- Soliris turi būti lašinamas kaip infuzija į veną.
- Praskiestas Soliris tirpalas turi būti lašinamas kaip infuzija į veną 25-45 minutes, naudojant lašelinę, pompą su švirkštu arba infuzinę pompą. Lašinimo pacientui metu praskiesto Soliris tirpalo apsaugoti nuo šviesos nebūtina.

Po infuzijos pacientą reikia vieną valandą stebėti. Jei vartojant Soliris pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojo nuožiūra būtina sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti. Jei infuzijos greitis sumažinamas, bendra infuzijos trukmė suaugusiems ir paaugliams negali viršyti dviejų valandų, vaikams iki 12 metų amžiaus – keturių valandų.

### 4- Specialios preparato ruošimo ir laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Gamintojo pakuotėje laikomus Soliris flakonus galima išimti iš šaldytuvo **tik vienam ne ilgesniam kaip 3 dienų laikotarpiui**. Pasibaigus šiam laikotarpiui, preparatą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

#### **IV PRIEDAS**

### **MOKSLINĖS IŠVADOS IR PAGRINDAS REKOMENDUOTI RINKODAROS TEISĖS SĄLYGŲ KEITIMĄ**

## **Mokslinės išvados**

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (angl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) vertinimo ataskaitą dėl Soliris PASP, PRAC mokslinės išvados yra tokios.

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie *aspergillosis* infekcijas, PRAC nuomone, reikalingi preparato informacijos pakeitimai. Rinkodaros teisės turėtojo farmakologinio budrumo duomenų bazėje registruota 16 nustatytų *Aspergillus* infekcijų atvejų. Penkiolika (15) atvejų nustatyta pateikus preparatą į rinką, 1 atvejis – klinikinio tyrimo metu. 12 iš 16 atvejų baigėsi mirtimi, 1 atvejis buvo susijęs su Soliris vartojimu persodinant inkstą, 1 – persodinant širdį, 5 – persodinant hematopoetines kamienines ląsteles, 3 – gydant PNH, po 1 atvejį – gydant šalčio agliutininų sukeltą ligą ir aHUS. Visais nustatytais *Aspergillus* infekcijos atvejais prieš pradedant gydymą ekulizumabu pacientams buvo reikšmingų gretutinių rizikos veiksnių, įskaitant nusilpusį imunitetą, statybos ar griovimo poveikį, sunkią pancitopeniją dėl aplazinės anemijos ir jau esamą plaučių sutrikimą arba *Aspergillus* infekciją. Tačiau ekulizumabo poveikio negalima atmesti. Todėl PRAC rekomenduoja atitinkamai įtraukti *Aspergillus* infekciją į nepageidaujamų reakcijų, kilusių dėl vaisto, sąrašą Soliris preparato charakteristikų santraukoje (PCS) ir pakuotės lapelyje.

Atsižvelgiant į tai, kad dviejų tyrimų (C10-001 ir C10-002) (N = 84) metu nustatytas vienas atvejis, *Aspergillus* infekcijų dažnis yra 1 iš 84 arba 1,2 % (t. y. dažnis apibrėžiamas kaip „dažni“).

CHMP (Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas) sutinka su PRAC (Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto) padarytomis mokslinėmis išvadomis.

## **Pagrindas rekomenduoti keisti rinkodaros teisės sąlygas**

Remdamasis mokslinėmis išvadomis apie Soliris, CHMP laikosi nuomonės, kad vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos EKULIZUMABO, naudos ir rizikos santykis yra palankus, atsižvelgiant į siūlomų pakeitimų preparato informacijoje sąlygą.

CHMP rekomenduoja pakeisti rinkodaros teisės sąlygas.