

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az ekulizumab egy humanizált monoklonális IgG_{2/4κ} antitest, amelyet rekombináns DNS-technológia segítségével az NS0 sejt vonal termel.

300 mg ekulizumab 30 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml)

Hígítást követően az infundálandó oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

Ismert hatású segédanyagok: Nátrium (5 mmol injekciós üvegenként)

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Áttetsző, színtelen oldat, pH-értéke 7,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Soliris az alábbi állapotokban szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére javallott.

- Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH).
Klinikai hasznot olyan hemolízises betegek esetén igazoltak, akiknél a klinikai tünet(ek) magas betegségaktivitást jelez(tek), attól függetlenül, hogy a beteg kórtörténetében szerepelt-e transzfúzió (lásd 5.1 pont).
- Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS) (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Soliris-t csak egészségügyi szakember adhatja be, olyan orvos felügyelete mellett, aki kellő tapasztalattal rendelkezik hematológiai és/vagy vesebetegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Adagolás

Felnőtt betegek:

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH):

PNH esetében az adagolási rend felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeknél egy 4-hetes kezdeti szakaszból, valamint egy ezután következő fenntartó szakaszból áll:

- Kezdeti szakasz: az első 4 hétben hetente 600 mg Soliris 25-45 perces intravénás infúzióban beadva.
- Fenntartó szakasz: 900 mg Soliris 25-45 perces intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd 900 mg Soliris 25-45 perces intravénás infúzióban 14±2 naponként beadva (lásd 5.1 pont).

Atípusos haemolyticus uraemiás szindrómában (aHUS):

Az aHUS adagolási rendje felnőtt betegek (18 éven felüliek) esetében egy 4 hetes kezdeti szakaszból, majd az ezt követő fenntartó szakaszból áll.

- Kezdeti szakasz: 900 mg Soliris 25–45 perces intravénás infúzióban beadva minden héten az első 4 héten át
- Fenntartó szakasz: 1200 mg Soliris 25–45 perces intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd ezt követően 1200 mg Soliris 25–45 perces intravénás infúzióban 14 ± 2 naponta beadva (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők:

A PNH-ban és aHUS-ban szenvedő, 40 kg vagy afeletti testtömegű gyermekgyógyászati betegeket a megfelelő, felnőttek számára készült adagolási javaslat szerint kell kezelni.

A PNH-ban és aHUS-ban szenvedő, 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekgyógyászati betegek esetében a Soliris adagolási rendje az alábbiakból áll:

A beteg testtömege	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30-tól < 40 kg-ig	2 × 600 mg hetente	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20-tól <30 kg-ig	2 × 600 mg hetente	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10-től <20 kg-ig	1 × 600 mg hetente	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5-től <10 kg-ig	1 × 300 mg hetente	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

A Soliris-t 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű, PNH-ban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. A 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű, PNH-ban szenvedő betegek esetében a Soliris adagolása az aHUS-ban szenvedő, 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegek esetében alkalmazott adagolási renden alapul.

Felnőtt és aHUS-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetében a Soliris kiegészítő adagolására van szükség egyidejű PE/PI (plasmapheresis vagy plazmacsere vagy friss fagyasztott plazma infúziója) alkalmazása esetén:

A plazmaintervenció típusa	A legutóbbi Soliris-dózis	Kiegészítő Soliris-dózis minden egyes plazmaintervenció alkalmával	A kiegészítő Soliris-dózis időzítése
Plasmapheresis vagy plazmacsere	300 mg	300 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmával	Minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere után 60 percen belül
	≥ 600 mg	600 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmával	
Friss fagyasztott plazmainfúzió	≥ 300 mg	300 mg friss fagyasztott plazma infúzióként	Minden egyes friss fagyasztott plazma infúzió beadása előtt 60 perccel

A kezelés ellenőrzése

Az aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit és tüneteit (lásd 4.4 pont: Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése).

A Soliris-kezelést a beteg élete végig javasolt folytatni, kivéve, ha a Soliris-kezelés befejezése orvosilag indokolt (lásd 4.4 pont).

Idősek

A Soliris 65 éves és ennél idősebb betegeknek is adható. Nincsenek arra vonatkozó adatok, hogy az idősebb betegek kezelésekor különleges óvintézkedésekre van-e szükség – bár a Soliris e betegcsoportnál végzett alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok egyelőre korlátozottak.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.1 pont).

Májkárosodás

A Soliris biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Az alkalmazás módja

Intravénás lökés vagy bolus injekcióban nem adható. A Soliris kizárólag a későbbiekben leírt intravénás infúzió formájában alkalmazható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A Soliris hígított oldatát felnőtteknek 25-45 perces, gyermekgyógyászati betegeknek pedig 1-4 órás intravénás infúzióval kell beadni, a gravitáció elvén működő infúzióval, fecskendő pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során a Soliris hígított oldatát nem szükséges a fénytől védeni.

A betegeket az infúziót követő egy órában megfigyelés alatt kell tartani. Ha a Soliris alkalmazása alatt valamilyen nemkívánatos esemény alakul ki, az infúzió adása az orvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek és serdülők (12 éves kortól legfeljebb 18 éves korig), illetve a négy órát 12 év alatti gyermekek esetében.

4.3 Ellenjavallatok

Az ekulizumabbal, az egéreredetű fehérjékkel vagy a készítmény bármely, a 6.1 pontban felsorolt segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A Soliris-kezelést tilos megkezdeni azoknál a betegeknél (lásd 4.4 pont):

- akiknél megoldatlan *Neisseria meningitidis* fertőzés áll fenn;
- akik jelenleg nincsenek oltva *Neisseria meningitidis* ellen (kivéve ha megfelelő antibiotikummal folytatott profilaktikus kezelésben részesültek a vakinációt követő 2 héten át).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem várható, hogy a Soliris befolyásolja a PNH-ban szenvedő betegek anaemiájának aplasticus komponensét.

Meningococcus-fertőzés

Hatásmechanizmusából adódóan a Soliris növeli a páciens érzékenységét meningococcus (*Neisseria meningitidis*) fertőzéssel szemben. Ezen betegek esetén nagyobb a ritka szerocsoportok (mint pl. az X) fertőzésének kockázata. A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében minden beteget vakcinálni kell legalább 2 héttel a Soliris beadása előtt, kivéve, ha a Soliris-kezelés elhalasztásával járó kockázat meghaladja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknél, akik a meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel Soliris-kezelésben részesülnek, az oltás után 2 hétig megfelelő prophylacticus antibiotikum-kezelést kell kapniuk. Ajánlottak az A, C, Y, W135 és B szerotípusok elleni vakcinák, amennyiben rendelkezésre állnak, az általános patogén szerotípusok által okozott fertőzések megelőzésére. A betegeket a vakcinálásra vonatkozó aktuális nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően be kell oltani, vagy újra kell oltani.

A vakcinálás nem feltétlenül elegendő a meningococcus-fertőzés megelőzéséhez. Az antibakteriális szerek helyes alkalmazásáról szóló hivatalos útmutatókat figyelembe kell venni. Súlyos vagy halálos

meningococcus-fertőzésekről számoltak be Soliris-szal kezelt betegeknél. A meningococcus fertőzés korai jeleinek észlelése érdekében minden beteg állapotát nyomon kell követni, a fertőzés gyanúja esetén a beteget azonnal meg kell vizsgálni, és szükség szerint megfelelő antibiotikumokkal kell kezelni. A pácienseket tájékoztatni kell ezekről a jelekről és tünetekről, valamint az azonnali orvosi segítség kérésének lépéseiről. Az orvosnak meg kell beszélnie a beteggel a Soliris-kezelés előnyeit és kockázatait, és el kell látnia őt betegtájékoztató füzetével és betegbiztonsági kártyával (a leírást lásd a Betegtájékoztatóban).

Egyéb szisztémás fertőzések

Hatásmechanizmusa miatt a Soliris-kezelést az aktív szisztémás fertőzésekben szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A betegek hajlamosabbak lehetnek fertőzésekre, különösen a tokos baktériumok által okozott fertőzésekre. A betegeket tájékoztatni kell a Betegtájékoztató alapján, hogy tudatában legyenek a súlyos fertőzések lehetőségének, valamint ismerjék azok jeleit és tüneteit.

Infúziós reakciók

A Soliris beadása infúziós reakciókat vagy immunogenitást válthat ki, ami allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat eredményezhet (beleértve az anafilaxiát), bár a Solirisra vonatkozó, PNH, aHUS és egyéb vizsgálatokban a Soliris beadását követő 48 órán belül bekövetkezett immunrendszeri zavarok nem különböztek a placebóval végzett kezelés során megfigyeltektől. A klinikai vizsgálatokban a PNH vagy aHUS betegek egyikénél sem jelentkezett olyan infúziós reakció, amely a Soliris adásának megszakítását tette volna szükségessé. A Soliris adását minden olyan betegnél meg kell szakítani, akinél súlyos infúziós reakció alakul ki, és a beteget megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni.

Immunogenitás

Ritkán az összes klinikai vizsgálatban antitestválaszt figyeltek meg a Soliris-szal kezelt betegeknél. A placebo-kontrollos vizsgálatok során alacsony antitestválaszról számoltak be, amelynek gyakorisága (3,4%) hasonló volt a placebo mellett megfigyelthez (4,8%). Soliris-szal kezelt, aHUS-ban szenvedő betegeknél 3/100 (3%) arányban mutattak ki Soliris elleni antitesteket elektrokemilumineszcenciás hídképző vizsgálattal („ECL bridging format assay”).

Az aHUS-ban szenvedő betegek közül 1/100 (1%) esetében észleltek gyenge pozitív neutralizáló antitest-értékeket.

Az antitestek termelődése, illetve a klinikai válasz vagy a mellékhatások között nem figyeltek meg összefüggést.

Immúnizálás

A Soliris-kezelés megkezdése előtt ajánlott, hogy a PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegeknél az alkalmazandó immúnizálási iránymutatásoknak megfelelően kezdjék meg az immúnizálást. Ezen felül a Soliris adása előtt legalább 2 héttel minden beteget vakcinálni kell meningococcus ellen, kivéve, ha a Soliris-kezelés elhalasztásával járó kockázat meghaladja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknél, akik meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel részesülnek Soliris-kezelésben, az oltás után legalább 2 héten át megfelelő profilaktikus antibiotikum-kezelésben kell részesülniük. Ajánlottak az A, C, Y, W135 és B szerotípusok elleni vakcinák, amennyiben rendelkezésre állnak, az általános patogén szerotípusok által okozott fertőzések megelőzésére (lásd Meningococcus-fertőzés).

A 18 évnél fiatalabb betegeket be kell oltani *Haemophilus influenzae* és pneumococcus fertőzés ellen, és minden egyes korcsoportban szigorúan be kell tartani az országos védőoltási ajánlásokat.

Antikoaguláns kezelés

A Soliris-kezelés nem befolyásolja az antikoaguláns kezelést.

A PNH laboratóriumi ellenőrzése

A Soliris-kezelés alatt álló PNH betegeknél az LDH-szintjének mérésével az intravasculáris hemolízis kialakulását nyomon kell követni, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 naponta végzett ajánlott adagolási rendben alkalmazott adag módosítására (legfeljebb 12 naponta).

Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése

A Soliris-kezelés alatt álló, aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia esetleges kialakulását a thrombocytaszám, a szérum LDH-szint és a szérum kreatininszint mérésével, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 napos ajánlott adagolási rend módosítására (legfeljebb 12 naponta).

A kezelés megszakítása PNH-ban szenvedő betegek esetében

Amennyiben a PNH-ban szenvedő beteg megszakítja a Soliris-kezelést, akkor szorosan ellenőrizni kell, hogy jelentkeznek-e súlyos intravasculáris hemolízis jelei és tünetei. Súlyos fokú hemolízist jelent, ha a szérum LDH-szintje meghaladja a kezelés előttit, valamint ha a következők bármelyike fennáll: a PNH klón méretének 25%-ot meghaladó abszolút mértékű csökkenése (a transzfúzió okozta hígítás hiányában) egy hét vagy rövidebb idő alatt; < 5 g/dl hemoglobinszint vagy annak > 4 g/dl mértékű meghaladó csökkenése egy hét vagy rövidebb idő alatt; angina pectoris; a mentális státusz változása; a szérum kreatininszint 50%-os emelkedése; illetve trombozisos állapot. Minden Soliris-kezelést befejező beteget legalább 8 héten át ellenőrizni kell, hogy jelentkeznek-e súlyos fokú hemolízis vagy más reakció.

Ha a Soliris-kezelés megszakítása után súlyos hemolízis jelentkezik, a következő eljárások/kezelések alkalmazása megfontolandó: transzfúzió (vvt-szuspenzióval) vagy vércsere, ha flow-citometriával mérve a PNH vvt-ek aránya az összes vvt-hez képest $> 50\%$; véralvadásgátlás; kortikoszteroidok; illetve a Soliris-kezelés visszaállítása. A PNH-ra vonatkozó klinikai vizsgálatokban 16 betegnél szakították meg a Soliris-kezelést. Súlyos hemolízist nem figyeltek meg.

A kezelés megszakítása aHUS-ban szenvedő betegek esetében

Néhány betegnél thromboticus microangiopathia (TMA) szövődményeit figyelték meg a Soliris-kezelés abbahagyása után már 4 héttel és legfeljebb a 127. hétig. A kezelés abbahagyását csak akkor kell megfontolni, ha az orvosilag indokolt.

Az aHUS klinikai vizsgálatokban 61 beteg (21 gyermekkorú beteg) hagyta abba a Soliris-kezelést; a medián utánkövetési idő 24 hét volt. A kezelés abbahagyása után 12 betegnél 15 súlyos thromboticus microangiopathiás (TMA) szövődményt figyeltek meg, valamint 2 súlyos TMA szövődmény lépett fel további 2 olyan betegnél, akik a Soliris engedélyezett adagolási rendjétől eltérő, csökkentett adagban kapták a Soliris-t (lásd 4.2 pont). A súlyos TMA szövődmények fellépése a betegeknél független volt attól, hogy rendelkeztek-e azonosított genetikai mutációval, nagy kockázatú polimorfizmussal vagy autoantitissal. Ezeknél a betegeknél további súlyos egészségügyi szövődmények léptek fel, köztük a veseműködés súlyos fokú romlása, a betegséggel összefüggésben történt hospitalizáció, valamint progresszív dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségig. Egy betegnél jelentkezett progresszív végstádiumú vesebetegségig annak ellenére, hogy leállítását követően a Soliris alkalmazását újrakezdték.

Amennyiben egy aHUS-ban szenvedő beteg abbahagyja a Soliris-kezelést, a betegnél szorosan ellenőrizni kell a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények okozta panaszokat és tüneteket. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a Soliris-kezelés leállítását követően nem feltétlenül elégséges a beteg ellenőrzése a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények előrejelzésére vagy megelőzésére.

A kezelés abbahagyása után kialakuló súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények az alábbiak szerint határozhatók meg: (i) az alábbi értékek közül bármelyik kettő észlelése vagy bármely egy érték ismételt észlelése: a thrombocytaszám legalább 25%-os vagy nagyobb mértékű csökkenése a Soliris-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt maximális thrombocytaszámhoz képest; a szérum kreatininszint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése a Soliris-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; vagy a szérum LDH-szint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése a Soliris-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; illetve (ii) a következők bármelyike: a mentális állapotban bekövetkező változás vagy görcsrohamok; angina vagy dyspnoe; vagy thrombosis.

Ha a Soliris-kezelés abbahagyása után súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények jelentkeznek, meg kell fontolni a Soliris-kezelés újratekintését, PE/PI-vel végzett támogató kezelést vagy megfelelő szervspecifikus támogató intézkedéseket, beleértve a veseműködés támogatását dialízissel, a légzés támogatását gépi lélegeztetéssel vagy az antikoaguláns kezelést.

Oktatási anyagok

A Soliris-t felírni szándékozó valamennyi orvos köteles gondoskodni arról, hogy megismerje az orvosoknak szóló gyógyszerrendelési útmutatót. Az orvosoknak meg kell beszélniük a Soliris-kezelés előnyeit és kockázatait a betegekkel, és át kell adniuk számukra egy betegájékoztató füzetet és egy betegbiztonsági kártyát.

A betegeket utasítani kell, hogy amennyiben láz, lázzal kísért fejfájás és/vagy tarkómerevség vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek meningococcus okozta fertőzésre utalhatnak.

Segédanyagok

A készítmény 5 mmol nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és 5 hónapig azt követően.

Terhesség

A Soliris-szal kapcsolatban nincsenek terhességre vonatkozó klinikai adatok.

A ekulizumabra vonatkozóan állatokon nem végeztek reprodukciós vizsgálatokat (lásd az 5.3 pont). Ismert, hogy a humán IgG átjut a humán placenta gáton, így az ekulizumab potenciálisan terminális komplement-gátlást okozhat a magzati keringésben. Ezért a Soliris-t a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ekulizumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Miután számos gyógyszer és immunglobulin kiválasztódik az emberi anyatejbe, illetve miután a szoptatott csecsemőknél súlyos mellékhatások kockázata áll fenn, a szoptatást mellőzni kell a kezelés ideje alatt és 5 hónapig azt követően.

Termékenység

A termékenységre vonatkozóan nem végeztek specifikus vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Soliris nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (legtöbbször a kezelés kezdeti szakaszában fordult elő) volt, a legsúlyosabb mellékhatás pedig a meningococcus sepsis volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat tartalmazza a spontán jelentésekből származó és a PNH-ban és az aHUS-ban végzett klinikai vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat. Ekulizumab alkalmazása mellett észlelt nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), illetve nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$) mellékhatások felsorolása az 1. táblázatban látható, szervrendszerenként osztályozva és az alkalmazandó kifejezések használatával. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A PNH és az aHUS javallatban végzett klinikai vizsgálatokban részt vett 302 beteg körében megfigyelt és a forgalomba hozatal utáni jelentésekben szereplő mellékhatások

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Fertőző betegségek és parazitafertőzések		Meningococcus sepsis, Aspergillus-fertőzés, bakteriális arthritis, felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, bronchitis, ajakherpesz, húgyúti fertőzés, vírusfertőzés,	Meningococcus meningitis, Neisseria fertőzés, sepsis, septicus sokk, pneumonia, alsó légúti fertőzés, gombás fertőzés, <i>Haemophilus influenzae</i> fertőzés, abscessus, cellulitis, influenza, gastrointestinalis fertőzés, cystitis, gingivafertőzés, fertőzés, sinusitis, impetigo, fogfertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)			Melanoma malignum, myelodysplasiás szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Thrombocytopenia, leukopenia, haemolysis*	Coagulopathia, vörösvértest-agglutináció, kóros véralvadási faktor, anaemia, lymphopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Anaphylaxiás reakció	Túlérzékenység
Endokrin betegségek és tünetek			Basedow-kór
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Étvágycsökkenés	Étvágytalanság
Pszichiátriai kórképek			Depresszió, szorongás, álmatlanság, alvászavar, szokatlan álmok, hangulatingadozások

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés, dysgeusia	Ájulás, tremor, paraesthesia
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Homályos látás, conjunctiva irritáció
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Tinnitus, vertigo
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio
Érbetegségek és tünetek		Hypotonia	Accelerált hypertonia, hypertonia, haematoma, hőhullámok, vénabetegségek
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Dyspnoe, köhögés, orrdugulás, pharyngolaryngealis fájdalom, orrfolyás	Orrvézés, torokirritáció
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, obstipatio, dyspepsia	Peritonitis, gastrooesophagealis reflux, hasi distensio, gingivafájdalom,
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Icterus
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés, alopecia, pruritus	Urticaria, dermatitis, erythema, petechiák, a bőr depigmentációja, fokozott verejtékezés, száraz bőr.
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom, izomfájdalom, izomgörcsök, csontfájdalom, hátfájás, nyakfájdalom, végtagfájdalom	Trismus, ízületi duzzanat
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vesekárosodás, haematuria, dysuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Spontán erekció, menstruációs zavarok
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Oedema, mellkasi diszkomfort, láz, hidegrázás, fáradékonyság, gyengeség, influenzaszerű betegség	Mellkasi fájdalom, paraesthesia az infúzió helyén, fájdalom az infúzió helyén, extravasatio, melegségérzés

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Pozitív Coombs-teszt*	Emelkedett alanin-aminotranszferáz, aszpartát-aminotranszferáz és gamma-glutamil transzferáz értékek. Csökkent haematocrit és haemoglobin értékek.
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			Az infúzióval kapcsolatos reakció,

*Lásd Válogatott mellékhatások leírása

Válogatott mellékhatások leírása

A PNH és aHUS vizsgálatok során a legsúlyosabb mellékhatás a meningococcus septicaemia volt (lásd 4.4 pont). Soliris elleni antitesteket mutattak ki a PNH betegek 2%-ánál ELISA-vizsgálattal, és az aHUS betegek 3%-ánál elektrokemilumineszcenciás hídképző vizsgálattal („ECL bridging format assay”). Mint minden fehérje esetén, immunogenitás alakulhat ki.

PNH-ban végzett klinikai vizsgálatok során haemolysis esetekről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott Soliris-adagok kapcsán (lásd még 4.4 pont).

Az aHUS-ban végzett klinikai vizsgálatok során thromboticus microangiopathiás szövődmények eseteiről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott Soliris-dózisok kapcsán (lásd még 4.4. pont).

Gyermekek és serdülők

Az M07-005 PNH vizsgálatba bevont, PNH-ban szenvedő gyermekek és serdülők (11 évesnél idősebb, 18 évesnél fiatalabb) esetében a biztonságossági profil hasonló volt a PNH-ban szenvedő felnőtt betegekénél megfigyelthez. A gyermekgyógyászati betegekénél jelentett leggyakoribb mellékhatás a fejfájás volt.

Az aHUS-ban szenvedő serdülők (12 évesnél idősebb, 18 évesnél fiatalabb betegek) esetében a biztonságossági profil megegyezett a felnőtteknél megfigyelttel. A C08-002, C08-003, C09-001r és C10-003 számú aHUS-vizsgálatokban részt vevő, aHUS-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegekénél (2 hónaposnál idősebb, 18 évesnél fiatalabb) a biztonságossági profil hasonlóan mutatkozott az aHUS-ban szenvedő felnőtt betegekéhez. A biztonságossági profil a gyermekgyógyászati betegek különböző korcsoportjaiban hasonló volt.

Egyéb betegségekben szenvedő betegek

Más klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok

Alátámasztó biztonsági adatok 11 klinikai vizsgálatból állnak rendelkezésre, amelyekben a PNH-tól és az aHUS-tól eltérő, 6 egyéb betegségben szenvedő betegcsoportban 716 beteget kezeltek ekulizumabbal. Egy diagnosztizált idiopátiás membranózus glomerulonephropathiában szenvedő, védőoltásban nem részesült betegnél meningococcus okozta agyhártyagyulladás alakult ki. Ami az egyéb mellékhatásokat illeti, az összes kettős-vak, placebo-kontrollos, a PNH-tól eltérő betegségben szenvedő betegek részvételével végzett vizsgálatot figyelembe véve (Soliris-szal kezelt betegek: n = 526; placebóval kezelt betegek: n = 221) az ekulizumab használata mellett 2%-os vagy a placebo mellett megfigyelt gyakoriságnál nagyobb gyakorisággal jelentett mellékhatások a következők voltak: felső légúti fertőzések, kiütések és sérülések.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív immunszuppresszánsok, ATC-kód: L04AA25

A Soliris egy rekombináns humanizált monoklonális IgG_{2/4k} antitest, amely kötődik a humán C5 komplement proteinhez, és gátolja a terminális komplement aktiválását. A Soliris antitest humán konstans régiókat, valamint egéregedetű komplementaritást-meghatározó régiókat tartalmaz, amelyek a humán könnyű- és nehézlánc variábilis régiókból álló keretre vannak ültetve. A Soliris két, 448 aminosavból álló nehéz láncból és két, 214 aminosavból álló könnyű láncból áll; molekulásúlya kb. 148 kD.

A Soliris-t egéregedetű myeloma (NS0 sejtvonal) expressziós rendszer állítja elő, és tisztítása affinitás-, illetve ioncserélő kromatográfiával történik. A gyógyszer előállításának részét képezik a specifikus vírus inaktiváló és eltávolító lépések.

Hatásmechanizmus

Az ekulizumab, a Soliris hatóanyaga egy terminális komplement inhibitor, amely nagy affinitással, specifikusan kötődik a C5 komplementfehérjéhez, ezáltal meggátolja, hogy az C5a és C5b egységekre hasadjon, és megakadályozza a C5b-9 terminális komplement komplex kialakulását. Az ekulizumab megőrzi a komplementaktiváció korai komponenseit, amelyek nélkülözhetetlenek a mikroorganizmusok opszonizációjához és az immunkomplexek kiürüléséhez.

PNH-ban szenvedő betegeknél a Soliris-kezelés a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált intravasculáris haemolysist gátolja.

A PNH-ban szenvedő legtöbb betegnél az ekulizumab körülbelül 35 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációja elegendő a terminális komplement által mediált intravasculáris hemolízis gyakorlatilag teljes gátlásához.

PNH-ban a Soliris krónikus alkalmazása a komplementmediált haemolyticus aktivitás gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a Soliris-kezelés gátolja a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált thromboticus microangiopathiát.

A Soliris-szal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Körülbelül 50-100 mikrogramm/ml-es ekulizumab szérumkoncentráció minden aHUS-ban szenvedő beteg esetében elegendő a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlásához.

A Soliris aHUS-ban történő krónikus alkalmazása a komplementmediált thromboticus microangiopathia gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

A Soliris biztonságosságát és hatásosságát hemolízissel járó PNH betegekben egy randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 26 hetes vizsgálattal (C04-001) értékelték. Egy másik 52 hetes vizsgálat (C04-002) során, valamint egy hosszútávra kiterjesztett vizsgálatban (E05-001) is kezeltek Soliris-szal PNH betegeket. A betegek a Soliris-kezelés előtt meningococcus védőoltásban részesültek. Az ekulizumab adagja minden vizsgálatban 4 héten át, 7 ± 2 naponta 600 mg volt, amit 7 ± 2 nappal később 900 mg követett, majd a vizsgálat végéig 14 ± 2 naponta 900 mg volt a dózis. A Soliris-t 25-45 percen át tartó intravénás infúzióként adták be. Egy megfigyeléses, beavatkozással nem járó, nyilvántartás-alapú vizsgálatot is indítottak PNH betegeknél (M07-001) a PNH természetes lefolyásának, illetve a Soliris kezelés klinikai kimenetelének jellemzésére.

A C04-001 (TRIUMPH) vizsgálatban olyan a PNH betegek kerültek véletlenszerűen a Soliris- (n = 43) vagy a placebo-csoportba (n = 44), akik legalább 4 transzfúzióban részesültek az előző 12 hónap során, a flow-citometria legalább 10% PNH sejtet és legalább 100 000/mikroliter thrombocytaszámot igazolt. Randomizálás előtt minden beteg átesett a kezdeti megfigyelési időszakon, amely során igazolták a vvt-transzfúzió szükségességét, és meghatározták azt a hemoglobin-koncentrációt (az „alapértéket”), amely meghatározza az egyes betegek hemoglobin stabilitását és a transzfúzió kimenetelét. A hemoglobin alapérték tüneteket mutató betegekben legfeljebb 9 g/dl, tünetmentes betegekben legfeljebb 7 g/dl volt. Az elsődleges hatásossági végpont a hemoglobinérték stabilizálódása (azok a betegek, akiknél a hemoglobinkoncentráció az alapérték felett maradt, és elkerülték a vvt-transzfúziót a teljes 26-hetes időszak alatt), valamint a vértranszfúzió igény volt. Releváns másodlagos végpont volt a fáradtság és az egészséggel összefüggő életminőség. A hemolízist főként a szérum LDH-szint mérésével, a PNH vvt-k arányát pedig flow-citometriával ellenőrizték. Azok a betegek, akik a vizsgálat megkezdésekor véralvadásgátló, illetve szisztémás kortikoszteroid készítményeket kaptak, folytatták ezeket a kezeléseket. A fő jellemzők a vizsgálat megkezdésekor kiegyenlítették voltak (lásd a 2. táblázatot).

A C04-002 (SHEPHERD) nem kontrollos vizsgálatban azok a PNH betegek, akik az utolsó 24 hónap során legalább egyszer transzfúziót kaptak, és thrombocytaszámuk legalább 30 000 volt mikroliterenként, 52 hétig tartó Soliris-kezelésben részesültek. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közül véralvadásgátlót a betegek 63%-a, szisztémás kortikoszteroidokat a betegek 40%-a szedett. A vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemzőket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

Paraméter	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Soliris n = 97
Átlagéletkor (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Nem – Nő (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Korábban előfordult aplasztikus anémia vagy MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Egyidejűleg alkalmazott véralvadásgátlók (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Egyidejűleg alkalmazott szteroidok /Immunszuppresszív kezelések (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Megszakított kezelés	10	2	1
PRBC [vörösvértest-koncentráció, <i>packed red blood cells</i>] az előző 12 hónapban (medián [Q1,Q3])	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Átlagos hemoglobinszint (g/dl) a kiinduláskor (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	NÉ

Paraméter	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Soliris n = 97
A kezelés előtti LDH-szint (medián, E/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Szabad hemoglobinszint a kiinduláskor (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

A TRIUMPH-vizsgálatban Soliris-szal kezelt betegeknél, az anémia javulásának jeleként szignifikánsan kisebb ($p < 0,001$) arányban fordult elő hemolízis, amelyet a placebóval kezelt betegekhez képest fokozott hemoglobin stabilizálódás és csökkent vvt-transzfúzió igény jelzett (lásd a 3. táblázatot). Ezen hatások mindhárom vizsgálat előtti vvt-transzfúziós betegcsoportban (4-14 egység; 15–25 egység; > 25 egység) megfigyelhetőek voltak. Háromhetes Soliris-kezelést követően a betegek kisebb mértékű fáradtságról és javuló egészséggel összefüggő életminőségről számoltak be. A vizsgálat mintanagysága és időtartama miatt a Soliris trombólizis eseményekre gyakorolt hatását nem lehetett meghatározni. A SHEPHERD-vizsgálatban a 97 besorolt betegből 96 fejezte be a vizsgálatot (egy beteg trombólizis esemény következtében elhunyt). A kezelés időtartama alatt az intravasculáris hemolízis szérumban LDH-érték által jelzett mértéke tartósan csökkent, amely a transzfúzió elkerülésének növekedését, kisebb vvt-transzfúzió igényt és csökkent mértékű fáradtságot eredményezett. Lásd a 3. táblázatot.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	p-érték	Soliris n = 97	p-érték
Stabilizált hemoglobin-szinttel rendelkező betegek százalékos aránya a vizsgálat végén	0	49	$< 0,001$	NÉ	
PRBC transzfúzió a kezelés során (medián)	10	0	$< 0,001$	0	$< 0,001$
Transzfúzió elkerülése a kezelés során (%)	0	51	$< 0,001$	51	$< 0,001$
LDH-szint a vizsgálat végén (medián, E/l)	2,167	239	$< 0,001$	269	$< 0,001$
LDH AUC-szint a vizsgálat végén (medián, E/l x nap)	411'822	58'587	$< 0,001$	-632'264	$< 0,001$
Szabad hemoglobinszint a vizsgálat végén (medián, mg/dl)	62	5	$< 0,001$	5	$< 0,001$
FACIT-fáradtság (hatásosság mértéke)		1,12	$< 0,001$	1,14	$< 0,001$

* A C04-002 számú vizsgálatból származó adatok a vizsgálat előtti és a vizsgálat utáni értékek összehasonlítására vonatkoznak.

A C04-001, C04-002 és más kiindulási vizsgálatokban résztvevő 195 beteg közül Soliris-szal kezelt PNH betegeket soroltak be a hosszútávra kiterjesztett vizsgálatba (E05-001). Minden betegnél tartósan csökkent az intravasculáris hemolízis mértéke a teljes Soliris-kezelés 10-54 hónapos időtartama alatt. Kevesebb trombólizis esemény fordult elő a Soliris-kezelés során, mint ugyanennyi idő alatt a kezelés előtt. Ez az eredmény azonban nem kontrollált klinikai vizsgálatból származik.

A PNH nyilvántartást (M07-001) a Soliris hatásosságának értékelésére használták vvt-transzfúziós kórelőzmény nélküli PNH betegeknél. Ezeknél a betegeknél a magas betegségaktivitást az emelkedett hemolízis ($LDH \geq 1,5x$ ULN) és a kapcsolódó klinikai tünet(ek) jelenléte határozta meg: fáradtság,

haemoglobinuria, hasi fájdalom, légszomj (dyspnoe), anaemia (haemoglobin < 100 g/l), jelentős érrendszeri mellékhatás (thrombosis is beleértve), dysphagia, vagy erectilis dysfunctio.

A PNH nyilvántartásban a Soliris-szal kezelt betegek esetében megfigyelték a hemolízis és a kapcsolódó tünetek mérséklődését. Hat hónap után a Soliris-szal kezelt, vvt-transzfúziós kórelőzmény nélküli betegeknél, az LDH szintek jelentős ($p < 0,001$) csökkenését (medián LDH érték 305 U/l) észlelték. Emellett a Soliris-szal kezelt betegek 74%-a tapasztalt klinikailag jelentős javulást a FACIT-fáradtság pontszámában (pl. 4 vagy több pontos növekedés), 84%-uk pedig az EORTC fáradtság pontszámában (pl. 10 vagy több pontos csökkenés).

4. táblázat: Hatásossági eredmények (LDH szint és FACIT-fáradtság) transzfúziós kórelőzmény nélküli PNH betegeknél az M07-001 során

M07-001	
Paraméter	Soliris-szal Transzfúzió nélkül
LDH szint kiinduláskor (medián, U/l)	N = 43 1447
LDH szint 6 hónap után (medián, U/l)	N = 36 305
FACIT-fáradtság pontérték kiinduláskor (medián)	N = 25 32
FACIT-fáradtság pontérték az utolsó rendelkezésre álló értékeléskor (medián)	N = 31 44

A FACIT-fáradtság pontértéket 0-tól 52-ig terjedő skálán határozzák meg, a magasabb érték jelzi a kisebb mértékű fáradtságot.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Négy prospektív, kontrollós vizsgálat – melyek közül három vizsgálatot felnőttekkel és serdülőkkel (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), egyet pedig gyermekgyógyászati és serdülő betegekkkel (C10-003) végeztek – 100 betegétől, valamint egy retrospektív vizsgálat (C09-001r) 30 betegétől származó adatokat használtak fel a Soliris aHUS kezelésében mutatott hatásosságának értékelésére.

Az C08-002A/B vizsgálat prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe az aHUS korai szakaszában lévő, olyan betegeket vontak be, akiknél a PE/PI ellenére a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái álltak fenn legfeljebb $150 \times 10^9/l$ -es thrombocytaszámmal, és az LDH, valamint a szérum kreatininszint meghaladta a normálérték felső határát. A C08-003A/B jelű vizsgálat egy prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe hosszabb ideje fennálló aHUS-ban szenvedő betegeket vontak be, akiknél a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái látszólag nem álltak fenn, és krónikus PE/PI-ben részesültek (kéthetente legfeljebb 1 PE/PI kezelés, és legfeljebb 3 PE/PI kezelés hetente legalább 8 héten át az első dózis előtt). Mindkét prospektív vizsgálat betegeit 26 héten át kezelték Soliris-szal, és a betegek többségét bevonták egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba. A két prospektív vizsgálatba bevont valamennyi beteg esetében 5% felett volt az ADAMTS-13 szint.

A betegek meningococcus elleni oltást kaptak, mielőtt a Soliris-t megkapták, illetve megfelelő antibiotikumokkal végzett profilaktikus kezelésben részesültek az oltás utáni 2 héten át. A Soliris aHUS-ban szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegek esetében alkalmazott adagja az összes vizsgálatban 900 mg volt 7 ± 2 naponta 4 héten át, ezt követte 1200 mg 7 ± 2 nappal később, majd 1200 mg 14 ± 2 naponta a vizsgálat időtartamára. A Soliris-t intravénás infúzió formájában, 35 perc alatt adták be. A gyermekgyógyászati betegeknél és 40 kg alatti testtömegű serdülőknél alkalmazott

adagolási rend meghatározása farmakokinetikai szimuláció segítségével történt, amely a testtömeg alapján állapította meg az ajánlott adagot és adagolási rendet (lásd 4.2 pont).

Az elsődleges végpontok közé tartozott a vizsgálat kezdetéhez képest a thrombocytaszámban bekövetkezett változás a C08-002A/B vizsgálatban, valamint a thromboticus microangiopathiás (TMA) eseménytől mentes állapot a C08-003A/B vizsgálatban. A további végpontok közé tartozott a TMA miatti beavatkozások gyakorisága, a haematológiai értékek normalizálódása, a teljes TMA-válasz, az LDH-szintben, a vesefunkcióban és az életminőségben bekövetkezett változások. A TMA-eseménytől mentes állapot meghatározása az alábbiak legalább 12 héten át tartó hiánya volt: a thrombocytaszámnak a vizsgálat kezdetén észlelthez viszonyított, több mint 25%-os csökkenése, PE/PI és új keletű dialízis. A TMA miatt végzett beavatkozások meghatározása PE/PI vagy újonnan megkezdett dialíziskezelés volt. A haematológiai paraméterek normalizálódásának meghatározása a thrombocytaszám és az LDH-szintek legalább 2, egymást következő mérés alapján, legalább 4 héten át tartó normalizálódása volt. A teljes TMA-válasz meghatározása a haematológiai paraméterek normalizálódása és a szérum kreatininszint legalább 25%-os csökkenése volt, amely legalább 2, egymást követő mérés során, legalább 4 héten át fennállt.

A vizsgálat kezdetén fennálló jellemzők az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban

Paraméter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
A diagnózis első felállításától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulásától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulási formájára kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Az ekulizumab első adagjának beadását megelőző 7 napon belül kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), átlag (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), átlag (SD)	323 (138)	223 (70)
Azonosított mutációval nem rendelkező betegek, n (%)	4 (24)	6 (30)

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26-hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége továbbra is kapta a Soliris-t egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján. A C08-002A/B aHUS vizsgálat során a Soliris-kezelés medián időtartama körülbelül 100 hét volt (tartomány: 2 héttől 145 hétig).

A terminális komplementaktivitásban csökkenést, a thrombocytaszámban pedig növekedést figyeltek meg a vizsgálat kezdetéhez képest a Soliris-kezelés megkezdése után. A terminális komplementaktivitásban csökkenést figyeltek meg minden betegnél a Soliris-kezelés megkezdése után. A 6. táblázat foglalja össze a C08-002A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten túl is folytatták, két további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA válasz az LDH normalizálódásának

(1 beteg) és a szérumban kreatininszint csökkenésének (2 beteg) köszönhetően. Az eGFR alapján mért veseműködés javult és fennmaradt a Soliris-terápia alatt. A vizsgálatba való belépéskor dialízisre szoruló öt beteg közül négyenél lehetett abbahagyni a dialízist a Soliris-kezelés ideje alatt, és egy beteg esetében jelentkezett újonnan kezdett dialíziskezelés szükségessége. A betegek az életminőségüknek (quality of life, QoL) az egészségi állapotuktól függő javulásáról számoltak be.

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban a Soliris-ra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteineket kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező vagy nem rendelkező betegek esetében.

A C08-003A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján továbbra is kapta a Soliris-t. A C08-003A/B aHUS vizsgálat során a Soliris-kezelés medián időtartama körülbelül 114 hét volt (tartomány: 26 héttől 129 hétig). A 6. táblázat foglalja össze a C08-003A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit.

A C08-003A/B aHUS vizsgálatban a Soliris-ra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteineket kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező és nem rendelkező betegek esetében. A terminális komplementaktivitás csökkenését figyelték meg minden betegnél a Soliris-kezelés megkezdése után. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten túl is folytatták, hat további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA válasz a szérumban kreatininszint csökkenésének köszönhetően. Egy beteg sem szorult újonnan megkezdett dialíziskezelésre a Soliris-kezelés mellett. A medián eGFR alapján mért veseműködés javult a Soliris-kezelés során.

6. táblázat: A C08-002A/B és C08-003A/B prospektív aHUS vizsgálatok hatásossági mutatói

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	A 26. hétre	A 2. évre ¹	A 26. hétre	A 2. évre ¹
A thrombocytaszám normalizációja				
Az összes beteg, n (%) (95%-os CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Kóros kiindulási értékkel rendelkező betegek, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%) (95%-os CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA miatti beavatkozások gyakorisága				
Ekulizumab-kezelés előtti napi gyakoriság, medián (min., max.)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Ekulizumab-kezelés alatti napi gyakoriság, medián (min., max.)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
P-érték	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001	P<0,0001
A krónikus vesebetegség javulása ≥1 stádiummal, n (%) (95%-os CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Az eGFR változása ml/perc/1,73 m ² : Medián (tartomány)	20 (-1; 98)	28 (3, 82)	5 (-1; 20)	11 (-42, 30)

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	A 26. hétre	A 2. évre ¹	A 26. hétre	A 2. évre ¹
Az eGFR javulása ≥15 ml/perc/1,73 m ² , n (%) (95%-os CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
A Hgb változása > 20 g/l, n (%) (95%-os CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%) (95%-os CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Teljes TMA-válasz, n (%) (95%-os CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Az adatbázis lezárásakor (2012. április 20.)

² C08-002-es vizsgálat: 3 beteg kapott ESA-t, amelyet az ekulizumab megkezdésekor leállítottak

³ C08-003-as vizsgálat: 8 beteg kapott ESA-t, amelyet közülük 3 beteg esetében leállítottak az ekulizumab-kezelés alatt

A C10-004. számú aHUS-vizsgálatba 41 olyan beteget vontak be, akik thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit mutatták. Azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például emelkedett volt a szérum LDH-szintjük, valamint a szérum kreatininszintjük meghaladta a normál tartomány felső határát anélkül, hogy krónikus dialysisre szorultak volna. A betegek medián életkora 35 év volt (tartomány: 18-80 év). A C10-004. számú aHUS-vizsgálatba bevont valamennyi betegnek 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 51%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 35 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 7. táblázat foglalja össze a C10-004. számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

7. táblázat: A C10-004. számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	C10-004. számú aHUS vizsgálat N = 41
Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,79 (0,03; 311)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,52 (0,03; 19)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	125 (16; 332)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	375 (131; 3318)
eGFR a vizsgálat kezdetén (ml/perc/1,73 m ²), medián érték (minimum, maximum)	10 (6; 53)

A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött.

A Soliris-kezelés megkezdését követően a terminális komplementaktivitás csökkenését és a thrombocytaszám növekedését figyelték meg a vizsgálat kezdetéhez képest. A Soliris csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit az átlagos thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban

az átlagos (\pm SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $119 \pm 66 \times 10^9/l$ -es értékről egy hét múlva $200 \pm 84 \times 10^9/l$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám (\pm SD) a 26. héten: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). A vesefunkció az eGFR alapján mérve javult a Soliris-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 24 beteg közül 20 betegnél lehetett abbahagyni a dialysist a Soliris-kezelés során. A 8. táblázat foglalja össze a C10-004. számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

8. táblázat: A C10-004. számú, prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	C10-004. számú aHUS vizsgálat (N = 41) a 26. héten
A thrombocytaszámban a 26. hét végéig bekövetkező változás ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%)	36 (88)
A haematológiai paraméterek normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	46 (10, 74)
Teljes TMA-válasz („Complete TMA response”), n (%)	23 (56)
A teljes TMA-válasz fennállásának medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	42 (6, 74)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%)	37 (90)
95%-os CI	77; 97
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány)	
Ekulizumab előtt	0,63 (0, 1,38)
Ekulizumab-kezelés alatt	0 (0, 0,58)

¹ Az adatbázis lezárásáig (2012. szeptember 4.), a Soliris-kezelés 50 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 13 héttől 86 hétig)

aHUS-ban szenvedő felnőtt betegeknél a Soliris-szal végzett hosszabb távú (15 héttől 126 hétig terjedő, 52 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor a Soliris-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további három betegnél (összesen a betegek 63%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további négy betegnél (összesen a betegek 98%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 41 beteg közül 25-nél (61%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább $15 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ értékű javulást elérni az eGFR-ben.

Gyermekek és serdülők

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

Összesen 7, PNH-ban szenvedő, 57,2 kg átlagos testtömegű (48,6 kg és 69,8 kg közötti tartomány), és 11-17 éves (medián életkor: 15,6 év) gyermekgyógyászati beteg kapott Soliris-t az M07-005 vizsgálat során.

A javasolt dózisban alkalmazott ekulizumab-kezelés gyermekek esetében az intravascularis haemolysis csökkenésével járt, melyet a szérum LDH-szintjével mértek. A kezelés azt is eredményezte, hogy a betegek lényegesen kevesebbszer szorultak transzfúzióra, illetve néhány esetben egyáltalán nem volt szükség transzfúzióra, valamint összességében az általános állapotukban is javulás mutatkozott. PNH-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél az ekulizumab hatásossága látszólag megegyezik a PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél a PNH pivotális vizsgálatok (C04-001 és C04-002) során tapasztalt hatásossággal (3. és 9. táblázat).

9. táblázat: A gyermekgyógyászati, M07-005 PNH vizsgálat hatásossági mutatói

	Átlag (SD)	P-érték	
		Wilcoxon-féle előjeles rangpróba	Párosított t-próba
Az LDH-értékben (E/l) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/l x nap)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
A plazma szabad hemoglobinszintjében (mg/dl) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-10,3 (21.13)	0,2188	0,1232
A III. típusú vörösvértestkolónia méretében (az abnormális sejtek százalékos aránya) bekövetkező változás a kiindulástól	1,80 (358,1)		
A PedsQL™4.0 generikus skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	10,5 (6.66)	0,1250	0,0256
A PedsQL™4.0 generikus skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
A PedsQL™ többdimenziós kimerültséget mérő skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
A PedsQL™ többdimenziós kimerültséget mérő skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Összesen 15 gyermekgyógyászati beteg (2 hónapostól 12 éves életkorig) kapott Soliris-t a C09-001r aHUS vizsgálat során. A betegek 47%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Az aHUS diagnosztizálásától a Soliris első adagjáig eltelt idő mediánja 14 hónap volt (tartomány: <1 hónap, 110 hónap). A thromboticus microangiopathia aktuális megnyilvánulási formájától a Soliris első adagjáig eltelt idő mediánja 1 hónap volt (<1 hónap-16 hónap). A Soliris-terápia medián időtartama 2 év alatti gyermekek (n = 5) esetében 16 hét (tartomány: 4-70 hét), 2 és < 12 év közöttiek (n = 10) esetében pedig 31 hét volt (tartomány: 19-63 hét).

A gyermekgyógyászati betegcsoportok esetében kapott hatásossági eredmények összességében egyezők mutatkoztak azokkal, mint amelyeket a C08-002 és C08-003 számú aHUS pivotális vizsgálatokba bevont betegeknél figyeltek meg (6. táblázat). Egyetlen gyermekgyógyászati beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre a Soliris-kezelés során.

10. táblázat: Hatásossági eredmények a C09-001r aHUS vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél

Hatásossági paraméter	2 év alatti korúak (n = 5)	2 és <12 év közötti korúak (n = 10)	12 év alattiak (n=15)
Thrombocytaszám normalizálódását elérő betegek, n/N (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Teljes TMA-válasz, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)

Hatásossági paraméter	2 év alatti korúak (n = 5)	2 és <12 év közötti korúak (n = 10)	12 év alattiak (n=15)
Napi TMA miatti beavatkozások gyakorisága, medián (tartomány) Ekulizumab-kezelés előtt Ekulizumab-kezelés alatt	1 (0, 2) <1 (0, <1)	<1 (0,07, 1,46) 0 (0, <1)	<1 (0, 2) 0 (0, <1)
≥15 ml/perc/1,73 m ² -es eGFR javulást elérő betegek n/(%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Azoknál a gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt rövidebb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA, és javult a veseműködés az ekulizumab-kezelés mellett (10. táblázat).

Azoknál a gyermekgyógyászati betegeknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt hosszabb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA. Ugyanakkor a veseműködés nem változott a korábbi irreverzibilis vesekárosodás miatt (11. táblázat).

11. táblázat: Hatásossági mutatók a C09-001r vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama szerint

	A TMA aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama	
	< 2 hónap N=10 (%)	> 2 hónap N=5 (%)
Thrombocytaszám normalizálódása	9 (90)	5 (100)
TMA esemény nélküli állapot	8 (80)	3 (60)
Teljes TMA-válasz	7 (70)	0
eGFR javulása ≥ 15 ml/perc/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Egy betegnél javulást értek el az eGFR-ben veseátültetés után

Összesen 22 gyermek- és serdülőkorú beteg (5 hónaptól 17 éves életkorig) kapott Soliris-t a C10-003 számú aHUS-vizsgálat során.

A C10-003 számú vizsgálatban azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például a szérum LDH-szintjük meghaladta a normál tartomány felső határát, valamint a szérum kreatininszintjük elérte vagy meghaladta az életkornak megfelelő 97. percentilis értéket, anélkül, hogy krónikus dialysisre szorultak volna. A betegek medián életkora 6,5 év volt (tartomány: 5 hónaptól 17 évig). A C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegeknél 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 50%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 10 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 12. táblázat foglalja össze a C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

12. táblázat: A C10-003. számú aHUS-vizsgálatba bevont gyermek- és serdülőkorú betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	1 hónaptól <12 évig (N = 18)	Összes beteg (N = 22)
Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR (ml/perc/1,73 m ²) a vizsgálat kezdetén, medián érték (minimum, maximum)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

A C10-003. számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak Soliris-t. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött. A Soliris-kezelés megkezdését követően az összes betegnél megfigyelték a terminális komplementaktivitás csökkenését. A Soliris csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit a thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. Az átlagos (\pm SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $88 \pm 42 \times 10^9/l$ -es értékről egy hét múlva $281 \pm 123 \times 10^9/l$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám (\pm SD) a 26. héten: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). A vesefunkció a eGFR alapján mérve javult a Soliris-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 11 beteg közül 9 beteg nem szorult többé dialysisre az ekulizumab-kezelés vizsgálatának 15. napját követően. A terápiás válaszok az 5 hónapostól 17 éves életkorig terjedő valamennyi korcsoportban hasonlóak voltak. A C10-003. számú aHUS-vizsgálatban a Soliris-re adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulációs faktorproteinek kódoló génekben azonosított mutációkat hordozó, illetve nem hordozó, valamint a H-faktor ellenes autoantitesttel rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknél.

A 13. táblázat foglalja össze a C10-003. számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

13. táblázat: A C10-003. számú prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	1 hónaptól <12 évig (N = 18) a 26. héten	Összes beteg (N = 22) a 26. héten
Haematológiai paraméterek teljes normalizálódása, n (%)	14 (78)	18 (82)
A haematológiai paraméterek teljes normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Teljes TMA-válasz, n (%)	11 (61)	14 (64)
A teljes TMA-válasz medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány)		
Ekulizumab-kezelés előtt, medián érték	NA	0,4 (0, 1,7)
Ekulizumab-kezelés alatt, medián érték	NA	0 (0, 1,01)

Hatásossági paraméter	1 hónaptól <12 évig (N = 18) a 26. héten	Összes beteg (N = 22) a 26. héten
eGFR-javulás ≥ 15 ml/perc/ $1,73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR változása (≥ 15 ml/perc/ $1,73 \cdot m^2$) a 26. héten, medián érték (tartomány)	64 (0,146)	58 (0, 146)
A krónikus vesebetegség javulása ≥ 1 stádiummal, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI eseménytől mentes állapot (%)	16 (89)	20 (91)
Új dialysis eseménytől mentes állapot, n (%)	18 (100)	22 (100)
95%-os CI	NA	85;100

¹ az adatbázis lezárásáig (2012. október 12.), a Soliris-kezelés 44 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 1 adag - 8 hét).

Gyermek- és serdülőkorú, aHUS-ban szenvedő betegeknél a Soliris-szal végzett hosszabb távú (1 naptól 107 hétig terjedő, 55 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor a Soliris-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további egy betegnél (összesen a betegek 68%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további két betegnél (összesen a betegek 91%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 22 beteg közül 19-nél (86%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább 15 ml/perc/ $1,73$ m² értékű javulást elérni az eGFR-ben. Egyetlen beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre a Soliris-kezelés során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika és gyógyszer-metabolizmus

Biotranszformáció

A humán antitestek a retikuloendoteliális rendszer sejtjeiben sejten belüli emésztésen mennek keresztül. Az ekulizumab kizárólag természetesen előforduló aminosavakat tartalmaz, és nincsenek ismert aktív metabolitjai. A humán antitesteket főként a lizoszomális enzimek bontják le kisebb peptidekre és aminosavakra.

Elimináció

A Soliris májon, vesén, tüdőn vagy emésztőrendszeren keresztül történő kiválasztásának/eliminációjának értékelésére nem végeztek célzott vizsgálatokat. Egészséges vese esetében az antitestek nem választódnak ki, és méretük kizárja a filtrációjukat.

Farmakokinetikai paraméterek

Negyven PNH beteg esetén 1-kompartmentes modellt alkalmaztak a farmakokinetikai paraméterek ismételt dózisok utáni értékelésére. Az átlagos clearance-érték $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat $110,3 \pm 17,9$ ml/kg és az átlagos eliminációs félidő $11,3 \pm 3,4$ nap volt. Ezen adatok alapján az egyensúlyi állapot kialakulása körülbelül a 49-56. napra esik.

A PNH betegek esetében a farmakodinámiai aktivitás közvetlenül korrelál az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a ≥ 35 mikrogramm/ml felett tartott minimális szint a PNH betegek többségénél a hemolitikus aktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi.

Egy második populációs farmakokinetikai elemzésben a standard egykompartmentes modellt alkalmazták 37 olyan aHUS-ban szenvedő beteg többszöri adagok alkalmazásával kapott farmakokinetikai adatain, akik a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban az ajánlott adagolási rend szerint kapták a Soliris-t. Ebben a modellben a Soliris clearance-e egy 70 kg testtömegű tipikus aHUS-ban szenvedő beteg esetében $0,0139$ l/óra volt, az eloszlási térfogat pedig $5,6$ l. Az eliminációs felezési idő 297 h (körülbelül $12,4$ nap) volt.

A második populációs farmakokinetikai modellt a C10-003. számú aHUS-vizsgálatban az ajánlott adagolásban alkalmazott Soliris-szal kezelt 22 gyermekgyógyászati aHUS-beteg ismételt dózisu farmakokinetikai adataira alkalmazták. A Soliris clearance-e és eloszlási térfogata a testtömegtől függ, ami gyermekgyógyászati betegeknel a testtömeg-kategóriák szerinti adagolási rend alapját képezi (lásd 4.2 pont). A Soliris clearance-értéke gyermekgyógyászati aHUS-betegeknel 70 kg-os testtömeg esetén 10,4 ml/óra, 30 kg-os testtömeg esetén 5,3 ml/óra, 10 kg-os testtömeg esetén pedig 2,2 ml/óra volt, az eloszlási térfogat vonatkozó értékei pedig sorrendben a 5,23, 2,76 és 1,21 l voltak. A vonatkozó eliminációs felezési idő csaknem változatlan maradt, és a 349-378 órás tartományba esett (körülbelül 15,5-15,8 nap).

Az ekulizumab clearance-ét és felezési idejét szintén értékelték a plazmacserés beavatkozások során. A plazmacsere az ekulizumab koncentrációjában hozzávetőleg 50%-os csökkenést eredményezett egy 1 órás beavatkozást követően, és az ekulizumab eliminációs felezési ideje 1,3 órára csökkent. Ha a Soliris-t plazmainfúzióban vagy plazmacserében részesülő aHUS-ban szenvedő betegeknek adják, kiegészítő dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

A Soliris-szal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Az aHUS-ban szenvedő betegek esetében a farmakodinámiás aktivitás egyenes arányosságot mutat az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a mélyponti koncentrációk 50-100 mikrogramm/ml körüli szinteken tartása a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi az aHUS-ban szenvedő összes betegnél.

Különleges betegcsoportok

PNH

A nem, bőrszín, életkor (idős betegek), illetve vese- vagy májkárosodás szerinti speciális PNH betegcsoportoknak adott Soliris farmakokinetikájának értékelésére szabályszerű vizsgálatokat nem végeztek.

Gyermekgyógyászati betegek

Az ekulizumab farmakokinetikáját az M07-005 vizsgálat során értékelték 7, PNH-ban szenvedő gyermekkorú beteg (11 évesnél idősebb, 18 évesnél fiatalabb) részvételével.

A testtömeg szignifikáns kovariánsnak bizonyult, amely serdülőkorú betegeknel alacsonyabb, 0,0105 l/órás ekulizumab-clearance-t eredményezett. A 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekgyógyászati betegeknel az adagolás az aHUS-ban szenvedő gyermekgyógyászati betegeknel alapul.

aHUS

A Soliris farmakokinetikáját különböző súlyosságú veseműködési zavarokban szenvedő és életkorú, aHUS-ban szenvedő betegeknel vizsgálták. Nem figyeltek meg eltérést a farmakokinetikai paraméterekben az aHUS-ban szenvedő betegek ezen alpopulációiban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ekulizumab specificitását a humán szérumban található C5 iránt két *in vitro* vizsgálatban értékelték.

Az ekulizumab szövetközi keresztreaktivitását egy 38 humán szövetből álló panelhez való kötődésének értékelésével vizsgálták. A vizsgálat során tanulmányozott humánszövet-panel C5-expressziója megfelelt a C5-expresszióról megjelent publikációknak, mivel a C5 jelenlétét a simaizomban, a harántcsíktolt izomban és a vese proximális tubulusainak hámjában jelentették. Nem várt szövetközi keresztreaktivitást nem figyeltek meg.

Egy egereken végzett, egér C5 elleni helyettesítő antitestet alkalmazó 26-hetes toxicitási vizsgálatban a kezelés a vizsgált toxicitási paraméterek egyikére sem volt hatással. A vizsgálat során a hemolitikus aktivitás gátlása mind a nőstény, mind a hím egereknél hatékony volt.

Az ekulizumabbal reprodukciós állatkísérleteket nem végeztek. A helyettesítő, terminális komplement inhibitor antitest alkalmazásával egereken végzett reprodukzív toxikológiai vizsgálatokban nem figyeltek meg egyértelműen a kezeléssel összefüggő hatásokat vagy mellékhatásokat. Amikor az anya antitest-expozíciója az organogenezis során történt, a 230 utódból két esetben retina dysplasia, egy esetben pedig köldöksérv alakult ki a nagyobb antitest dózison kitett anyáknál (a testsúly-arányt figyelembe véve kb. az ajánlott maximális humán Soliris dózis négyszeresénél); azonban az expozíció nem növelte a magzati veszteséget és az újszülött halandóságot.

Az ekulizumab genotoxikus és karcinogén potenciálját, illetve termékenységre gyakorolt hatását értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát
Dinátrium-hidrogén-foszfát
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Hígítás után a gyógyszert azonnal fel kell használni. A kémiai és fizikai stabilitás azonban 2°C – 8°C hőmérsékleten bizonyítottan fennmarad 24 órán át.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az eredeti csomagolásban lévő Soliris injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 3 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 ml koncentrátum injekciós üvegben (I. típusú üveg), dugóval (butil, szilikonnal kezelt), valamint rolnizott fémkupakkal (alumínium) lepattintható kupakkal (polipropilén).

Egy darab injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt meg kell nézni, hogy a Soliris oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el.

Útmutató:

Az elkészítés és a hígítás során be kell tartani a helyes klinikai gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptisre.

Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni a Soliris teljes mennyiségét.

Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.

Adagoljon az infúziós zsákba hígítószerként 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os vizes dextranszoldatot, úgy hígítsa a Soliris- készítményt, hogy végül az oldat koncentrációja 5 mg/ml-es legyen.

Az 5 mg/ml-es hígított oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml, az 1200 mg-os adag esetében pedig 240 ml. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie.

A hígított oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman rázza fel, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.

Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat a környező levegőn szobahőmérsékletűre melegedjen.

Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki, mivel a gyógyszer semmilyen tartósítószerrel nem tartalmaz.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
FRANCIAORSZÁG

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/393/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2007. június 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2012. június 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Nagy-Britannia

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)
100 Technology Way
Smithfield, Rhode Island 02917
Amerikai Egyesült Államok

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Nagy-Britannia

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

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Írország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az ellenőrzött gyógyszerforgalmazási rendszer részleteiről, valamint az oktatási anyagról – a betegbiztonsági kártyát is beleértve – az egyes illetékes nemzeti hatóságokkal, és ezeket a programokat nemzeti szinten meg kell valósítani annak biztosítása érdekében, hogy:

1. az összes olyan orvos, aki felírhatja az ekulizumabot, megkapja a megfelelő oktatási anyagot;
2. az ekulizumab-kezelésben részesülő valamennyi beteg kapjon egy betegbiztonsági kártyát;
3. a gyógyszer kiadása csak annak írásbeli igazolása után lesz lehetséges, hogy a beteg valóban kapott meningococcus elleni oltást és/vagy antibiotikum prophylaxist;
4. oltási emlékeztetők kerüljenek kiküldésre a gyógyszert felíró orvosoknak.

Az oktatási anyagot egyeztetni kell az illetékes nemzeti hatóságokkal, és a következőket kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás;
- orvosoknak szóló gyógyszerfelírási útmutató;
- a betegnek/a gondozónak szóló tájékoztató füzetek;
- betegbiztonsági kártya.

Az orvosoknak szóló gyógyszerfelírási útmutatónak a javallatra specifikusnak kell lennie, és a következő fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés és sepsis, különösen a *Neisseria meningitidis* kockázatát;
- minden betegnél ellenőrizni kell a meningitis jeleit;
- a betegeknek *Neisseria meningitidis* elleni oltásban és/vagy antibiotikum prophylaxisban kell részesülniük két héttel azelőtt, hogy ekulizumabot kapnának;

- a gyermekeket ekulizumab-kezelés előtt be kell oltani pneumococcus és *Haemophilus influenzae* ellen;
- az ekulizumabbal kezelt betegeknél Aspergillus-fertőzés jelentős kockázata áll fenn. Fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy keressék az Aspergillus-fertőzés kockázati tényezőit, valamint a fertőzés okozta panaszokat és tüneteket. A kockázat csökkentése érdekében gyakorlati tanácsokat kell adni;
- az infúziós reakciók, köztük az anaphylaxia kockázata, valamint tanácsok az infúzió utáni ellenőrzésre vonatkozóan;
- terhesség alatti alkalmazására vonatkozó klinikai adatok nem állnak rendelkezésre. Az ekulizumab csak abban az esetben adható terhes nőnek, ha ez egyértelműen szükséges. Fogamzóképes nőknél hatékony fogamzásgátlás szükséges a kezelés alatt és a kezelés után még öt hónapig. A szoptatást abba kell hagyni a kezelés alatt és a kezelés utáni öt hónapra;
- az ekulizumab elleni antitestek kialakulásának kockázata;
- a gyermekeknél fennálló biztonságossági aggályok;
- az ekulizumab abbahagyása és beadásának elhalasztása után a súlyos haemolysis kockázata, ennek kritériumai, valamint a szükséges kezelés utáni ellenőrzés és a javasolt kezelés (csak PNH esetében);
- az ekulizumab abbahagyása és beadásának elhalasztása után a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények kockázata, ennek jelei, tünetei, ellenőrzése és kezelése (csak aHUS esetében);
- a következőket el kell magyarázni a betegeknél/gonozóknak, és meg kell győződni róla, hogy megértették:
 - az ekulizumabbal végzett kezelés kockázata;
 - a sepsis/súlyos fertőzés jelei és tünetei és a szükséges tennivalók;
 - a betegeknél/gonozóknak szóló útmutatók és azok tartalma;
 - a betegnek mindig magával kell hordania a betegbiztonsági kártyát, és minden egészségügyi dolgozóval közölnie kell, hogy ekulizumab-kezelésben részesül;
 - a kezelés előtt oltás/antibiotikum prophylaxis szükségessége;
 - a nyilvántartásokba történő bevezetés;
- a PNH- és aHUS-nyilvántartások részletei, és hogy miként kell ebbe betegeket bevinni.

A betegeknél/gonozóknak szóló útmutatóknak javallat specifikusnak kell lennie, és a következő fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés, különösen a *Neisseria meningitidis* kockázatát;
- a súlyos fertőzés jelei és tünetei és a sürgős orvoshoz fordulás szükségessége;
- a betegbiztonsági kártya, valamint annak szükségessége, hogy ezt mindig maguknál hordják a betegek, és az őket kezelő valamennyi egészségügyi szakemberrel közöljék, hogy ekulizumab-kezelés alatt állnak;
- az ekulizumab-kezelés előtt adott meningococcus elleni oltás és/vagy antibiotikum prophylaxis fontossága;
- gyermekeknek pneumococcus és *Haemophilus influenzae* elleni oltást kell kapniuk az ekulizumab-kezelés előtt;
- az ekulizumabbal járó infúziós reakciók – köztük az anaphylaxia – kockázata, valamint a klinikai ellenőrzés szükségessége az infúzió után;
- az ekulizumab teratogén hatású lehet, és fogamzóképes nők esetében hatékony fogamzásgátlásra van szükség a kezelés alatt, valamint a kezelés után még öt hónapig, továbbá a szoptatást abba kell hagyni a kezelés alatt és a kezelést követő öt hónapra;
- az ekulizumab abbahagyása/beadásának elhalasztása után a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények kockázata (aHUS esetében), ennek jelei és tünetei, illetve hogy az ekulizumab abbahagyása/beadásának elhalasztása esetén ajánlott konzultálni a gyógyszerrel felíró orvossal;
- az ekulizumab adagolásának abbahagyása és beadásának elhalasztása után a súlyos haemolysis (PNH esetében) kockázata, ennek jelei és tünetei, illetve hogy az ekulizumab abbahagyása/beadásának elhalasztása esetén ajánlott konzultálni a gyógyszerrel felíró orvossal;

- a PNH- és aHUS-nyilvántartásokba történő bevezetés;
- a gyermekeknél fennálló biztonságossági aggályok.

A megbiztonsági kártyának az alábbiakat kell tartalmaznia:

- a fertőzés és sepsis jelei és tünetei;
- figyelmeztetés, miszerint azonnal orvoshoz kell fordulni, amennyiben a fentiek fennállnak;
- annak közlése, hogy a beteg ekulizumabot kap;
- elérhetőségi adatok, ahonnan az egészségügyi dolgozó további tájékoztatást kaphat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente küldenie kell egy emlékeztetőt azoknak az orvosoknak és gyógyszerészeknek, akik ekulizumabot írnak fel/adnak ki, annak érdekében, hogy a gyógyszert felíró szakemberek/gyógyszerészek ellenőrizhessék, szükséges-e az ekulizumab-kezelésben részesülő betegek (újra)oltása.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Doboz címke

1. A GYÓGYSZER NEVE

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg ekulizumab 30 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml)

Az ekulizumab egy humanizált monoklonális IgG_{2/4κ} antitest, amelyet rekombináns DNS-technológia segítségével az NS0 sejtvonaltól termel.

Hígítást követően az infundálandó oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, nátrium-dihidrogén-foszfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, poliszorbát 80, valamint injekcióhoz való víz.

További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db 30 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Használat előtt hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Hígítás után a gyógyszert 24 órán belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Alexion Europe SAS

1-15, avenue Edouard Belin

92500 Rueil-Malmaison, Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/07/393/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Egyszer használatos, I. típusú üvegből készült injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt hígítandó.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 ml (10 mg/ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Soliris 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz ekulizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a szakszemélyzethez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a szakszemélyzetet. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Soliris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Soliris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Soliris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Soliris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Soliris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Soliris

A Soliris az ekulizumab nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a monoklonális antitestek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik. Az ekulizumab hozzákötődik, és gátolja a szervezet egyik speciális, gyulladáskeltő fehérjéjét, ezáltal megakadályozza, hogy a test szervrendszerei megtámadják és pusztítsák a vörösvértesteket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Soliris

Paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (vörös vérfesték vizelése, főleg éjjel)

A Soliris-t a vért érintő, paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH) [*vörös vérfesték vizelése, főleg éjjel*] nevű betegségben szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére alkalmazzák. A PNH betegek vörösvértestjei elpusztíthatók, ami alacsony vörösvértestszámhoz (vérszegénység), fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz és vérrögök kialakulásához vezethet. Az ekulizumab gátolhatja a szervezet gyulladáshoz vezető választást, védekezőképességét és a sérülékeny PNH vörösvértestek elpusztítását.

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

A Soliris-t egy bizonyos betegségben, a vérképzőrendszert és a vesét érintő úgynevezett atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére is alkalmazzák. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a vesében és vesejétekben, köztük a vérlemezkékben is gyulladás keletkezhet, ami alacsony vörösvértestszámhoz (trombocitopénia és vérszegénység), csökkent vagy leállt veseműködéshez, véralvadékok képződéséhez, fáradtság érzéséhez és a tevékenységek nehéz elvégzéséhez vezethet. Az ekulizumab megakadályozhatja a szervezet gyulladáshoz vezető választást, és azon képességét, hogy a saját sérülékeny vér és vesetesteit támadja meg és pusztítsa el.

2. Tudnivalók a Soliris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Soliris-t

- Ha allergiás az ekulizumabra vagy egérből származó fehérjékre; más monoklonális antitestekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha nem részesült meningokokkusz-fertőzés elleni védőoltásban (kivéve, ha a fertőzések kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot szed a védőoltás beadása után 2 hétig).
- Ha agyhártyagyulladásban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Agyhártyagyulladás figyelmeztetés

A Soliris-kezelés csökkentheti a fertőzésekkel szembeni természetes védekezőképességét, különösen az agyhártyagyulladást (meningitist, az agyhártyák fertőzését) előidéző bizonyos kórokozókkal szemben.

A Soliris alkalmazása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak biztosítása érdekében, hogy legalább 2 héttel a kezelés megkezdése előtt megkapja a *Neisseria meningitidis* – egy agyhártyagyulladás okozó baktérium – elleni védőoltást, vagy a védőoltás beadása után legalább 2 hétig antibiotikumot szedjen a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében. Győződjön meg róla, hogy az agyhártyagyulladás elleni jelenlegi védőoltása védelmet biztosít. Azzal is tisztában kell lennie, hogy a védőoltás esetleg nem akadályozza meg az ilyen típusú fertőzés kialakulását. Az országos ajánlásokkal összhangban kezelőorvosa kiegészítő intézkedéseket javasolhat a fertőzés megelőzése érdekében.

Az agyhártyagyulladás tünetei

Mivel igen fontos, hogy a Soliris-szal kezelt betegeknél kialakuló fertőzések egyes típusait gyorsan felismerjék és kezeljék, a jellegzetes tünetek felsorolását tartalmazó kártyát fog kapni, hogy azt magánál tartsa. E kártya neve: „Biztonsági információkat tartalmazó betegkártya”.

Ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- fejfájás émelygéssel vagy hányással;
- fejfájás nyak- vagy hátmerevséggel;
- láz;
- kiütés;
- zavartság;
- erős izomfájdalmak, amelyekhez influenzaszerű tünetek társulnak;
- fényérzékenység.

Az agyhártyagyulladás kezelése utazás során

Ha távoli helyre utazik, ahol nem tudja kezelőorvosával felvenni a kapcsolatot, vagy átmenetileg nem tud orvosi kezeléshez jutni, kezelőorvosa megelőző intézkedésként felírhat Önnek egy antibiotikumot a *Neisseria meningitidis* ellen, amelyet magánál kell tartania. Ha a fent említett tünetek bármelyikét tapasztalja, az utasításnak megfelelően antibiotikumokat kell bevennie. Ne feledje, hogy a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia, még akkor is, ha az antibiotikumok beszedése után jobban érzi magát.

Fertőzések

Tájékoztassa kezelőorvosát a Soliris beadása előtt, ha bármilyen fertőzése van.

Allergiás reakciók

A Soliris egy fehérjét tartalmaz, és a fehérjék bizonyos embereknél allergiás reakciókat okozhatnak.

Gyermekek és serdülők

A 18 évesnél fiatalabb betegeket *Haemophylus influenzae* és Pneumococcus baktériumok okozta fertőzések elleni védőoltásban kell részesíteni.

Idősek

65 év feletti betegek kezelése esetén nincs szükség különleges óvintézkedésekre.

Egyéb gyógyszerek és a Soliris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazni a kezelés ideje alatt és azt követően 5 hónapig.

Terhesség

A Soliris-kezelés megkezdése előtt mondja el kezelőorvosának, ha terhes vagy terhességet tervez. A Soliris-kezelés terhesség alatt nem ajánlott.

Szoptatás

A Soliris az anyatejen keresztül átjuthat gyermeke szervezetébe. Emiatt nem szabad szoptatni a Soliris-kezelés alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Soliris nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Soliris nátriumot tartalmaz

A készítmény 115 mg per adag (1 injekciós üveg) nátriumot tartalmaz, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni.

3. Hogyan kell alkalmazni a Soliris-t?

Kezelőorvosa a Soliris-kezelés megkezdése előtt legalább 14 nappal agyhártyagyulladás elleni védőoltást fog Önnel adni, ha előzőleg nem kapott ilyet, vagy korábbi védőoltásának hatása már elmúlt. Amennyiben a gyermeke még nem töltötte be a védőoltás beadásához szükséges életkort, illetve ha Ön a Soliris-kezelés megkezdése előtt legalább 14 nappal korábban nem részesült védőoltásban, a kezelőorvos a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot rendel a védőoltás beadását követő 14 napon át.

Kezelőorvosa 18 évnél fiatalabb gyermekének védőoltást fog adni a *Haemophylus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések ellen a különböző korcsoportokra vonatkozó országos védőoltási ajánlásoknak megfelelően.

Útmutatás a helyes használattal kapcsolatban

Kezelését orvosa vagy más egészségügyi szakember fogja végezni, úgy, hogy egy infúziós zsákból egy csövön keresztül Soliris oldatot juttat az Ön egyik vénájába. Ajánlott, hogy a kezelés eleje, az úgynevezett kezdeti szakasz 4 hétig tartson, és azt a fenntartó szakasz kövesse.

Ha a gyógyszert PNH kezelésére alkalmazza:

Alkalmazása felnőtteknél:

- **Kezdeti szakasz:**
Az első négy hétben kezelőorvosa minden héten Soliris oldatot tartalmazó intravénás infúziót fog Önnek beadni. Minden infúzió 600 mg-os adagot (2 db 30 ml-es injekciós üveg) fog tartalmazni, és 25 - 45 percig fog tartani.
- **Fenntartó szakasz:**
 - Kezelőorvosa az ötödik héten 900 mg Soliris-t (3 db 30 ml-es injekciós üveg) tartalmazó oldatból álló intravénás infúziót fog Önnek beadni, 25 - 45 percen keresztül.
 - Az ötödik hét után kezelőorvosa hosszú távú kezelésként kéthetente 900 mg hígított Soliris-t fog Önnek adni.

Ha a gyógyszert aHUS kezelésére alkalmazza

Alkalmazása felnőtteknél:

- **Kezdeti szakasz:**
Kezelőorvosa hígított Soliris-t fog beadni Önnek intravénás infúzióban minden héten az első 4 hét során. Minden egyes infúzió 900 mg-os adagot tartalmaz (3 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25 – 45 percig tart.
- **Fenntartó szakasz:**
 - Az ötödik héten kezelőorvosa hígított Soliris-t fog beadni intravénás infúzió formájában, 1200 mg-os adagban (4 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25 – 45 percig tart.
 - Az ötödik hét után kezelőorvosa 1200 mg-os hígított Soliris adagot fog beadni minden második héten hosszú távú kezelés céljából.

A PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő, 40 kg és afeletti testtömegű gyermekeket és serdülőket a felnőttekével megegyező adaggal kell kezelni.

A PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő, 40 kg alatti gyermekek és serdülők számára testtömegüktől függően kisebb adag szükséges. Kezelőorvosa ki fogja számolni a megfelelő adagot.

Alkalmazása PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő gyermekeknél és 18 évnél fiatalabb serdülőknél:

Testtömeg	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30 – <40 kg	2 x 600 mg hetente	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20 – <30 kg	2 x 600 mg hetente	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10 – <20 kg	1 x 600 mg hetente	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5 – <10 kg	1 x 300 mg hetente	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

Plazmacsere terápian áteső betegek további adagokat kaphatnak a Soliris-ből.

Minden infúzió után körülbelül egy órán át figyelemmel kísérik az állapotát. Kezelőorvosának utasításait gondosan be kell tartania.

Ha az előírtnál több Soliris-t kapott

Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb adag Soliris-t kapott, kérjük, kezelőorvosától kérjen tanácsot!

Ha véletlenül nem kapja meg az egyik Soliris adagot

Ha elfelejt elmenni a kezelésre, kérjük, haladéktalanul kérjen tanácsot kezelőorvosától, és olvassa el a „Ha idő előtt abbahagyja a Soliris alkalmazását” című alábbi szakaszt.

Ha idő előtt abbahagyja a Soliris alkalmazását a PNH kezelése esetén

A Soliris-kezelés megszakítása vagy befejezése rövid időn belül a PNH tüneteinek súlyosabb formában történő visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges

mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát legalább 8 héten keresztül.

A Soliris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a vörösvértestek fokozott pusztulása, ami a következőket okozhatja:

- vörösvérsejtszáma jelentősen csökkenhet (vérszegénység),
- zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy angina jelentkezhet,
- szérum kreatininszintje emelkedhet (veseprobléma), vagy
- trombózis (véralvadás) léphet fel.

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Soliris alkalmazását az aHUS kezelése esetén

A Soliris-kezelés megszakítása vagy befejezése az aHUS tüneteinek visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

A Soliris abbahagyásával kapcsolatos kockázatok közé tartozik a vérlemezkék gyulladásának súlyosbodása, amely a következőket okozhatja:

- A vérlemezkék számának jelentős csökkenése (trombocitopénia),
- A vörösvértestek pusztulásának jelentős fokozódása,
- Csökkent vizelettermelődés (veseproblémák),
- A szérum kreatininszintjének emelkedése (veseproblémák),
- Zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- Mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- Légszomj, vagy
- Trombózis (véralvadások keletkezése).

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy ápolóját

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza Önnek a Soliris kockázatait és előnyeit.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a meningokokkusz szepszis volt.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a meningokokkusz-szepszis bármilyen tünetét tapasztalja (lásd 2. pont Agyhártyagyulladás figyelmeztetés).

Ha nem biztos benne, mit jelentenek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1-et érinthet): fejfájás.

Gyakori (100 beteg közül 1-10-et érinthet):

- súlyos fertőzés (meningokokkusz szepszis), hörghurut, gombás fertőzés (Aspergillus-fertőzés), ízületi fertőzés (bakteriális artritisz), nátha (orr- és torokgyulladás), ajakherpesz (herpesz szimplex), a húgyútak gyulladása, vírusos fertőzés,
- viszonylag alacsony vérlemezkészám a vérben (trombocitopénia), alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), a vörösvértestek szétesése (hemolízis), alacsony vérnyomás,
- súlyos, légzési nehézséget vagy szédülést okozó allergiás reakció (anafilaxiás reakció),

- étvágytalanság,
- szédülés, ízérzésvizsgálatok,
- felső légúti fertőzés, köhögés, orrdugulás, torokfájás, orrfolyás, nehézlégzés,
- hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, székrekedés, étkezést követően kellemetlen érzés a gyomorban (diszpepszia),
- kiütés, hajhullás, bőrvizsgálatok,
- végtag- vagy ízületi fájdalom (kar és láb), izomfájdalom, izomgörcsök, hát- és nyakfájdalom,
- duzzanat (ödéma), kellemetlen érzés a mellkasban, láz, hidegrázás, fáradékonyság, gyengeség érzése, influenzaszerű tünetek.

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- szepszis, szepszisz, agyhártyagyulladás (meningokokkusz meningitisz), tüdőgyulladás, gyomorhurut (gyomor-bélrendszeri fertőzés), hólyaghurut, alsó légúti fertőzés
- fertőzés, gombás fertőzés, gennygyülem (tályog), a bőr bizonyos típusú fertőzése (cellulitisz), influenza, ínyfertőzés, arcüreggyulladás, fogfertőzés, ótvar (gennykeltő baktériumok által okozott bőrfertőzés),
- bőrdaganat (melanóma), csontvelő-rendellenesség,
- véralvadási zavar, a sejtek összetapadása, kóros véralvadási faktor, a vörösvértestek számának csökkenése, amely a bőr sápadtságát, gyengeség érzését és légszomjat okozhat, egy bizonyos fehérvérsejt fajta, a limfocita számának csökkenése (limfopénia), szívdobogás-érzés,
- túlérzékenység
- pajzsmirigy-túlműködéssel járó betegség (Basedow-kór),
- az étvágy csökkenése,
- depresszió, szorongás, álmatlanság, alvászavar, furcsa álmok, hangulatingadozás,
- ájulás, remegés, a test egyes részein kialakuló bizsergés (parestézia),
- homályos látás, szemirritáció,
- fülszűrés, forgó jellegű szédülés,
- magas vérnyomás, hirtelen és gyorsan kialakuló, rendkívül magas vérnyomás, véraláfutások, hóhullámok, véna rendellenességek,
- orrvérzés,
- hashártyagyulladás (a hasüregi szervek többségét borító szövet gyulladása), az étel visszafolyása a gyomorból, ínyfájdalom, haspuffadás,
- a bőr és/vagy a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- csalánkiütés, a bőr gyulladása, a bőr vörössége, száraz bőr, vörös vagy lila foltok a bőr alatt, a bőr elszíneződései, fokozott verejtékezés,
- a rágóizmok görcse, az ízületek duzzanata,
- veseműködési zavar, vér a vizeletben, nehéz vagy fájdalmas vizelés (dizúria),
- menstruációs zavar, a hímvesző spontán kialakuló merevedése,
- mellkasi fájdalom, az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom, az infúzióban beadott gyógyszer szivárgása a vénából, melegségérzés,
- emelkedett májenzimszintek, a vér azon térfogatának csökkenése, melyet a vörösvértestek töltenek ki, a vörösvértestekben az oxigén szállítását végző fehérje mennyiségének csökkenése, infúzióval kapcsolatos reakció.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy ápolóját. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Soliris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejáratási idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejáratási idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az eredeti csomagolásban lévő Soliris injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 3 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után a gyógyszert 24 órán belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Soliris?

- A készítmény hatóanyaga ekulizumab (300 mg/30 ml injekciós üvegenként, azaz 10 mg/ml).
 - Egyéb összetevők
 - nátrium-dihidrogén-foszfát
 - dinátrium-hidrogén-foszfát
 - nátrium-klorid
 - poliszorbát 80 (növényi eredetű)
- Oldószer: injekcióhoz való víz

Milyen a Soliris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Soliris egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (30 ml egy injekciós üvegben – kiszerezésenként 1 doboz).

A Soliris egy átlátszó, színtelen oldat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Franciaország
Tel: +33 (0) 1 47 32 36 03

Gyártó:

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Nagy-Britannia

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

Alexion Pharma International Trading
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Írország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Használati útmutató a Soliris-szal dolgozó egészségügyi szakemberek számára

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1- Milyen a Soliris kiszerezése?

A Soliris injekciós üvegenként 300 mg hatóanyagot tartalmaz 30 ml oldatban.

2- Alkalmazás előtt

Az elkészítés és a hígítás során be kell tartani a helyes klinikai gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptisre.

A Soliris-t egy képzett egészségügyi szakembernek kell az alkalmazásra előkészítenie, aszeptikus technika alkalmazásával.

- Nézze meg, hogy a Soliris oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el.
- Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni a Soliris kívánt mennyiségét.
- Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.
- Hígítsa fel a Soliris-t a végső, 5 mg/ml koncentráció eléréséig (a kiindulási koncentráció felére), a megfelelő mennyiségű hígítószerrel adagolva az infúziós zsákba. A 300 mg-os adaghoz 30 ml Soliris-t (10 mg/ml), illetve 30 ml hígítószerrel kell adni. A 600 mg-os adaghoz 60 ml Soliris-t, illetve 60 ml hígítószerrel kell adni. A 900 mg-os adaghoz 90 ml Soliris-t és 90 ml hígítószerrel kell elegyíteni. Az 1200 mg-os adaghoz 120 ml Soliris-t, illetve 120 ml hígítószerrel kell adni. Az 5 mg/ml-es hígított Soliris oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml, az 1200 mg-os adag esetében pedig 240 ml.
- A hígítószer lehet 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os vizes dextrózoldat.
- A hígított Soliris oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman rázza fel, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.
- Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat a környezeti levegőn szobahőmérsékletűre [18°C - 25°C] melegedjen.
- A hígított oldatot tilos mikrohullámú sütőben melegíteni vagy a tárolóhelyiség környezeti hőmérsékletén kívül bármely egyéb hőforrásnak kitenni.
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki, mivel a gyógyszer semmilyen tartósítószerrel nem tartalmaz.
- A hígított oldat 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át tárolható a beadás előtt.

3- A készítmény beadása

- A Soliris intravénás lökésben vagy bolus injekcióban nem adható.
- A Soliris-t intravénás infúzióval kell beadni.
- Az Soliris hígított oldatát felnőtteknél 25-45 perces, gyermekeknél és serdülőknél 1-4 órás intravénás infúzióval kell beadni a gravitáció elvén működő infúzióval, tús fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során a Soliris hígított oldatát nem szükséges a fénytől védeni.

A beteg állapotát az infúzió beadását követő egy órában figyelni kell. Ha a Soliris beadása során mellékhatás alakul ki, az infúzió adása a kezelőorvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek és serdülők esetében, valamint a négy órát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében.

4- Különleges kezelés és tárolás

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Az eredeti csomagolásban lévő Soliris injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 3 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak

elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.