

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo IgG_{2/4k} proizvedeno na staničnoj liniji NS0 tehnologijom rekombinantne DNK.

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija otopine koja će se dati infuzijom je 5 mg/ml.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: natrij (5 mmol po bočici)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina s pH 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Soliris je indiciran za liječenje djece i odraslih bolesnika s:

- Paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom (PNH).
Dokazana klinička korist lijeka Soliris u liječenju bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ograničena je na bolesnike koji su primali transfuzije.
- Atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom (aHUS) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Soliris primjenjuje zdravstveni djelatnik pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim i/ili bubrežnim poremećajima.

Doziranje

Odrasli:

Kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH):

Režim doziranja kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije u odraslih bolesnika (u dobi ≥ 18 godina) sastoji se od početne faze u trajanju od 4 tjedna nakon koje slijedi faza održavanja:

- Početna faza: 600 mg lijeka Soliris primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna.
- Faza održavanja: peti tjedan primijeni se 900 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta, nakon čega se 900 mg lijeka Soliris primjenjuje intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta svakih 14 ± 2 dana (vidjeti dio 5.1).

Kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS):

Režim doziranja kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma u odraslih bolesnika (u dobi od 18 ili više godina) sastoji se od početne faze u trajanju od 4 tjedna nakon koje slijedi faza održavanja:

- Početna faza: 900 mg lijeka Soliris primjenjuje se intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta jedanput na tjedan tijekom prva 4 tjedna.
- Faza održavanja: peti tjedan primijeni se 1200 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta, nakon čega se primjenjuje 1200 mg lijeka Soliris intravenskom infuzijom u trajanju od 25 – 45 minuta svakih 14 ± 2 dana (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijski bolesnici:

U pedijatrijskih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine ≥ 40 kg, vrijede preporuke za doziranje kao u odraslih bolesnika.

U pedijatrijskih bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine manje od 40 kg, režim doziranja lijeka Soliris je sljedeći:

Tjelesna težina bolesnika	Početna faza	Faza održavanja
od 30 do <40 kg	600 mg tjedno x 2	900 mg u 3. tjednu; potom 900 mg svaka 2 tjedna
od 20 do <30 kg	600 mg tjedno x 2	600 mg u 3. tjednu; potom 600 mg svaka 2 tjedna
od 10 do <20 kg	600 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 2 tjedna
od 5 do <10 kg	300 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 3 tjedna

Soliris nije ispitivan u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom tjelesne težine ispod 40 kg. Doziranje lijeka Soliris u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom težine manje od 40 kg temelji se na režimu doziranja za bolesnike s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom i težinom ispod 40 kg.

Odraslim i pedijatrijskim bolesnicima s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom dodatne doze lijeka Soliris potrebne su u situacijama kad se istovremeno primjenjuje PE/PI (plazmafereza ili zamjena plazme ili infuzija svježe zamrznute plazme):

Vrsta intervencije koja uključuje plazmu	Zadnja doza lijeka Soliris	Dopunska doza lijeka Soliris kod svake intervencije koja uključuje plazmu	Vrijeme primjene dopunske doze lijeka Soliris
Plazmafereza ili zamjena plazme	300 mg	300 mg po svakoj plazmaferezi ili zamjeni plazme	Unutar 60 minuta nakon svake plazmafereze ili zamjene plazme
	≥ 600 mg	600 mg po svakoj plazmaferezi ili zamjeni plazme	
Infuzija svježe zamrznute plazme	≥ 300 mg	300 mg po svakoj jedinici svježe zamrznute plazme	60 minuta svaki put prije infuzije 1 jedinice svježe zamrznute plazme

Praćenje liječenja

Bolesnike s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom treba nadzirati zbog znakova i simptoma trombotične mikroangiopatije (TMA) (vidjeti dio 4.4, laboratorijsko praćenje aHUS-a).

Preporučuje se nastaviti doživotno liječenje bolesnika Solirisom, osim ako za prekid primjene Solirisa postoji klinička indikacija (vidjeti dio 4.4).

Starija populacija

Soliris se može primijeniti u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Nema dokaza koji pokazuju da su potrebne ikakve posebne mjere opreza kad se liječe starije osobe, iako je iskustvo s lijekom Soliris u ove populacije bolesnika i dalje ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođivati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.1).

Oštećenje funkcije jetre

Sigurnost i djelotvornost lijeka Soliris nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Način primjene

Soliris se ne smije primjenjivati kao brza intravenska ili bolus injekcija. Soliris se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom kako je opisano u daljnjem tekstu.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Razrijeđenu otopinu lijeka Soliris treba primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 25 - 45 minuta običnom infuzijom, pumpom za štrcaljku ili infuzijskom pumpom. Tijekom primjene bolesniku, razrijeđenu otopinu lijeka Soliris nije potrebno zaštititi od svjetlosti.

Bolesnike treba nadzirati jedan sat nakon infuzije. Ako za vrijeme primjene lijeka Soliris nastupe nuspojave, infuziju treba usporiti ili prekinuti ovisno o procjeni liječnika. Ako se infuzija uspori, ukupno trajanje infuzije ne smije biti dulje od dva sata u odraslih i adolescenata (u dobi od 12 do manje od 18 godina) i četiri sata u djece mlađe od 12 godina.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na ekulizumab, proteine miša ili bilo koju pomoćnu tvar navedenu u dijelu 6.1.

Terapija lijekom Soliris ne smije se započeti (vidjeti dio 4.4):

u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom:

- i neizliječenom infekcijom bakterijom *Neisseria meningitidis*
- koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*

u bolesnika s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom:

- i neizliječenom infekcijom bakterijom *Neisseria meningitidis*
- koji trenutno nisu cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* ili ne primaju profilaktično liječenje odgovarajućim antibioticima u razdoblju od 2 tjedna nakon cijepljenja.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ne očekuje se da će Soliris utjecati na aplastičnu komponentu anemije u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom.

Meningokokna infekcija

Zbog njegovog mehanizma djelovanja, primjena lijeka Soliris povećava osjetljivost bolesnika na meningokoknu infekciju (*Neisseria meningitidis*). U tih bolesnika može postojati rizik od bolesti izazvane neuobičajenim serološkim skupinama (osobito Y, W135 i X), premda bilo koja serološka skupina može izazvati meningokoknu bolest. Da bi se smanjio rizik od infekcije, svi bolesnici moraju biti cijepljeni najmanje 2 tjedna prije primanja lijeka Soliris. Bolesnici s PNH-om moraju biti cijepljeni najmanje 2 tjedna prije početka primanja Solirisa. Bolesnici s aHUS-om koji se počnu liječiti Solirisom prije nego što je proteklo 2 tjedna od meningokoknog cjepiva, moraju uz liječenje primati odgovarajuću profilaksu antibioticima tijekom 2 tjedna nakon cijepljenja. Bolesnike treba ponovno cijepiti u skladu s važećim medicinskim smjernicama za cijepljenje. Čvrsto se preporučuju tetravalentna cjepiva, po mogućnosti konjugirana, protiv serotipova A, C, Y i W135.

Cijepljenje možda neće biti dovoljno da bi se spriječila meningokokna infekcija. Potrebno je razmotriti službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova. U bolesnika liječenih lijekom Soliris zabilježeni su slučajevi ozbiljne meningokokne infekcije i meningokokne infekcije sa smrtnim ishodom. Sve bolesnike treba pratiti zbog ranih znakova meningokokne infekcije te ih odmah pregledati u slučaju sumnje na infekciju i, ako je potrebno, liječiti odgovarajućim antibioticima. Bolesnike treba upoznati s tipičnim simptomima i znacima meningokokne infekcije te ih treba savjetovati da u slučaju pojave takvih simptoma odmah potraže liječničku pomoć. Liječnici moraju

razgovarati s bolesnicima o koristima i rizicima terapije Solirisom i dati im brošuru s informacijama za bolesnike te bolesničku iskaznicu (vidjeti Uputu o lijeku za opis).

Druge sistemske infekcije

Zbog njegovog mehanizma djelovanja, terapiju lijekom Soliris treba primijeniti s oprezom u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama. Bolesnici mogu biti osjetljiviji na infekcije, osobito na infekcije enkapsuliranim bakterijama. Bolesnike treba informirati i upozoriti na moguće pojave ozbiljnih infekcije te ih upoznati s njihovim simptomima i znacima.

Reakcije na infuziju

Primjena lijeka Soliris može rezultirati reakcijama na infuziju ili imunogeničnošću koja može prouzročiti alergijsku reakciju ili reakciju preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju), iako se poremećaji imunološkog sustava u roku od 48 sati nakon primjene lijeka Soliris nisu razlikovali od onih nakon primjene placeba kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije, atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma i u drugim ispitivanjima provedenima s lijekom Soliris. U kliničkim ispitivanjima niti jedan bolesnik s PNH-om ili aHUS-om nije imao reakciju na infuziju koja bi zahtijevala prekid primjene lijeka Soliris. Primjenu lijeka Soliris treba prekinuti u svih bolesnika koji dobiju tešku reakciju na infuziju te primijeniti odgovarajuću medikamentoznu terapiju.

Imunogeničnost

U svim je ispitivanjima rijetko bio izmjeren nizak titar protutijela u bolesnika liječenih lijekom Soliris. U ispitivanjima kontroliranim placebom, odgovor u vidu niskog titra zabilježen je učestalošću (3,4%) sličnoj onoj za placebo (4,8%). Nije zabilježeno da je ijedan bolesnik razvio neutralizirajuća protutijela nakon terapije lijekom Soliris i nije opažena korelacija razvoja protutijela i kliničkog odgovora ili nuspojava.

Imunizacija

Prije početka terapije lijekom Soliris preporučuje se započeti imunizaciju u bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom prema važećim smjernicama za imunizaciju. Uz to, svi bolesnici moraju biti cijepljeni protiv meningokoka najmanje 2 tjedna prije primanja lijeka Soliris. Bolesnici koji se liječe lijekom Soliris manje od 2 tjedna nakon primanja cjepiva protiv meningokoka moraju primati profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja. Preporučuju se tetravalentna, konjugirana cjepiva, ako su dostupna (vidjeti Meningokokna infekcija).

Bolesnici u dobi do 18 godina moraju se cijepiti protiv *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija. Potrebno se strogo pridržavati nacionalnih smjernica za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Antikoagulantna terapija

Liječenje lijekom Soliris ne bi trebalo promijeniti antikoagulantno liječenje.

Laboratorijsko praćenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Bolesnike s PNH treba pratiti zbog znakova i simptoma intravaskularne hemolize, uključujući razinu laktat dehidrogenaze (LDH) u serumu. Bolesnike s PNH koji primaju terapiju lijekom Soliris treba pratiti na sličan način zbog intravaskularne hemolize mjerenjem razina LDH, a možda će biti potrebna prilagodba doze unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14±2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana).

Laboratorijsko praćenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

Bolesnike s aHUS-om koji primaju terapiju lijekom Soliris treba pratiti zbog trombotične mikroangiopatije mjerenjem broja trombocita, serumskog LDH i serumskog kreatinina, a možda će biti potrebno prilagoditi dozu unutar preporučenog rasporeda doziranja od 14±2 dana tijekom faze održavanja (najviše svakih 12 dana).

Prekid liječenja kod paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Bolesnike s PNH-om koji prekinu liječenje lijekom Soliris treba pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma teške intravaskularne hemolize. Na tešku hemolizu upućuju razine LDH u serumu

veće od onih prije liječenja, uz bilo što od sljedećeg: apsolutno smanjenje broja PNH klonalnih stanica za više od 25% (kad nema razrjeđenja zbog transfuzije) u roku od jednog tjedna ili kraćem; razina hemoglobina od <5 g/dl ili smanjenje za >4 g/dl u roku od jednog tjedna ili kraćem; angina; promjene mentalnog statusa; povećanje razine kreatinina u serumu za 50%; ili tromboza. Svakog bolesnika koji prekine liječenje lijekom Soliris treba pratiti tijekom najmanje 8 tjedana kako bi se ustanovila teška hemoliza i druge reakcije.

Ako teška hemoliza nastane nakon prekida primjene lijeka Soliris, razmotrite sljedeće postupke/liječenja: transfuzija krvi (koncentrat eritrocita) ili zamjena krvi transfuzijom ako PNH eritrociti čine >50% ukupnih eritrocita na protočnoj citometriji; antikoagulansi; kortikosteroidi; ili ponovno uvođenje lijeka Soliris. U kliničkim ispitivanjima PNH, 16 je bolesnika prekinulo liječenje lijekom Soliris. Nije zabilježena pojava teške hemolize.

Prekid liječenja kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

U kliničkim ispitivanjima aHUS-a primijećene su teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije nakon prekida liječenja lijekom Soliris. Bolesnike s aHUS-om koji prekinu liječenje lijekom Soliris treba pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma trombotične mikroangiopatije i njenih komplikacija.

Teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije nakon prekida mogu se prepoznati na temelju (i) bilo koja dva od sljedećih nalaza ili ponovnim mjerenjem bilo čega od sljedećeg: smanjenje broja trombocita za 25% ili više u odnosu na početne vrijednosti ili na vršne vrijednosti trombocita tijekom liječenja lijekom Soliris; povećanje kreatinina u serumu za 25% ili više u odnosu na početnu vrijednost ili na najnižu vrijednost tijekom liječenja lijekom Soliris; ili povećanje serumskog LDH za 25% ili više u usporedbi s početnim vrijednostima ili s najnižom vrijednošću tijekom liječenja lijekom Soliris; ili (ii) nešto od sljedećeg: promjena mentalnog statusa ili napadaji; angina ili dispneja; ili tromboza.

Svakog bolesnika koji prekine liječenje lijekom Soliris treba pratiti tijekom najmanje 12 tjedana kako bi se ustanovila teška trombotična mikroangiopatija i komplikacije.

Ako nakon prekida liječenja lijekom Soliris nastanu teške komplikacije zbog trombotične mikroangiopatije, razmotrite ponovno uvođenje lijeka Soliris u terapiju, potporno liječenje pomoću PE/PI ili odgovarajuće suportivno liječenje uključujući dijalizu kao potporu bubrežne funkcije, respiratornu potporu mehaničkom ventilacijom ili antikoagulanse. U ispitivanjima aHUS-a, 18 bolesnika (5 u prospektivnim ispitivanjima) prekinulo je liječenje lijekom Soliris. Sedam (7) teških komplikacija zbog trombotične mikroangiopatije primijećeno je nakon propuštene doze u 5 bolesnika i Soliris se ponovno uveo u 4 od tih 5 bolesnika.

Edukacijski materijal

Svi liječnici koji propisuju Soliris moraju poznavati upute o propisivanju ovog lijeka. Liječnici trebaju informirati bolesnike o koristima i rizicima terapije lijekom Soliris i dati im brošuru s informacijama za bolesnike i bolesničku iskaznicu.

Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć ako razviju vrućicu iznad 39 °C, glavobolju praćenu vrućicom i/ili ukočenim vratom ili osjetljivošću na svjetlo, jer ti znakovi mogu ukazivati na meningokoknu infekciju.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 5 mmol natrija po bočici. To je potrebno uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s ograničenim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 5 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Nema dostupnih kliničkih podataka o izlaganju lijeku Soliris za vrijeme trudnoće.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ekulizumaba na reprodukciju u životinja (vidjeti dio 5.3).

Zna se da ljudski IgG prolaze placentalnu barijeru, pa tako ekulizumab može uzrokovati inhibiciju terminalnih komponenti komplemента u krvotoku fetusa. Stoga se Soliris smije davati trudnicama samo ako je to neophodno.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ekulizumab u majčino mlijeko. Budući da se mnogi lijekovi i imunoglobulini izlučuju u majčino mlijeko i zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti tijekom liječenja i do 5 mjeseci nakon liječenja.

Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Soliris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su glavobolja (koja se uglavnom javljala u početnoj fazi liječenja) i leukopenija, a najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna infekcija.

Tablični sažetak nuspojava

Tablica 1 prikazuje spontano prijavljene nuspojave i nuspojave primijećene u kliničkim ispitivanjima PNH-a i aHUS-a. Nuspojave zabilježene uz ekulizumab kao vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$) ili manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i MedDRA izrazima. Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave zabilježene u 239 bolesnika uključenih u klinička ispitivanja PNH-a i aHUS-a i u prijavama u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Infekcije i infestacije		meningokokna sepsa, meningokokni meningitis, sepsa, septički šok, pneumonija, infekcija plijesnima iz roda <i>Aspergillus</i> , bakterijski artritis, infekcije gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, bronhitis, oralni herpes, gastrointestinalna infekcija, infekcije mokraćnih puteva, cistitis, virusne infekcije	infekcija bakterijama iz roda <i>Neisseria</i> , infekcije donjih dišnih puteva, gljivične infekcije, infekcija bakterijom <i>Haemophilus influenzae</i> , apsces, celulitis, gripa, infekcija desni, infekcija, sinusitis, infekcije zuba, impetigo
Dobročudne, zloćudne i			maligni melanom, mijelodisplastički sindrom

nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)			
Poremećaji krvi i limfnog sustava	leukopenija	trombocitopenija, hemoliza*	koagulopatija, aglutinacija crvenih krvnih stanica, poremećaji čimbenika zgrušavanja, anemija, limfopenija
Poremećaji imunološkog sustava		anafilaktička reakcija	preosjetljivost
Endokrini poremećaji			Basedowljeva bolest
Poremećaji metabolizma i prehrane			anoreksija, smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji			depresija, anksioznost, nesanica, poremećaji spavanja, abnormalni snovi, promjene raspoloženja
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, parestezija, disgeuzija	sinkopa, tremor
Poremećaji oka			zamagljen vid, nadraženost spojnice
Poremećaji uha i labirinta		vertoglavica	tinitus
Srčani poremećaji			palpitacije
Krvožilni poremećaji		ubrzana hipertenzija	hipertenzija, hipotenzija, hematomi, naleti vrućine, venski poremećaj
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		kašalj, kongestija nosa, faringolaringealna bol, nadraženost grla	epistaksa, rinoreja
Poremećaji probavnog sustava		proljevanje, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu, zatvor, dispepsija	peritonitis, gastroezofagealna refluksna bolest, distenzija trbuha, bol u desnim
Poremećaji jetre i žuči			žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, alopecija, suha koža, pruritus	urtikarija, dermatitis, eritem, petehije, depigmentacija kože, hiperhidroza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgiya, mialgiya, križobolja, bol u vratu, bol u ekstremitetima	trizmus, otok zglobova, mišićni grčevi, bol u kostima
Poremećaji bubrega i mokraćnih puteva		dizurija	oštećenje bubrega, hematurija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		spontana erekcija	menstrualni poremećaji
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		edem, reakcije povezana s infuzijom, nelagoda u prsištu, pireksija, zimica, umor, astenija	bolovi u prsištu, parestezije na mjestu primjene infuzije, bol na mjestu primjene infuzije, ekstrapozicija, bolest slična

			gripi, osjećaj vrućine
Pretrage		pozitivan Coombsov test*	povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišena gama-glutamil transferaza, snižen hematokrit, snižen hemoglobin

* Vidjeti odjeljak Opis odabranih nuspojava.

Opis odabranih nuspojava

U svim kliničkim ispitivanjima PNH-a najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna septikemija u dva cijepljena bolesnika s PNH-om (vidjeti dio 4.4). U kliničkim ispitivanjima aHUS-a nije bilo meningokoknih infekcija niti smrtnih slučajeva.

Nizak titar protutijela otkriven je u 2% bolesnika s PNH-om liječenih lijekom Soliris. Kao i kod drugih proteina, postoji mogućnost imunogeničnosti.

Slučajevi hemolize zabilježeni su u situacijama kad se propustilo ili zakasnilo s primjenom doze lijeka Soliris u kliničkim ispitivanjima PNH-a (vidjeti također dio 4.4).

Slučajevi trombotične mikroangiopatije zabilježeni su u situacijama kad se propustilo ili zakasnilo s primjenom doze lijeka Soliris u kliničkim ispitivanjima aHUS-a (vidjeti također dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U djece i adolescenata s PNH-om (u dobi od 11 godina do manje od 18 godina) uključenih u pedijatrijsko PNH ispitivanje M07-005, sigurnosni profil činio se sličnim onom u odraslih bolesnika s PNH-om. Najčešća nuspojava zabilježena u pedijatrijskih bolesnika bila je glavobolja.

U bolesnika s aHUS-om, sigurnosni profil u adolescenata (bolesnici u dobi od 12 godina do manje od 18 godina) podudara se s profilom opaženom u odraslih. Sigurnosni profil u retrospektivnom ispitivanju C09-001r u dojenčadi i djece s aHUS-om (u dobi od 2 mjeseca do manje od 12 godina) sličan je onome u odraslih bolesnika/adolescenata s aHUS-om. Najčešće (>10%) nuspojave zabilježene u pedijatrijskih bolesnika bile su proljev, povraćanje, pireksija, infekcija gornjih dišnih puteva i glavobolja.

Bolesnici s drugim bolestima

Podaci o sigurnosti primjene iz drugih kliničkih ispitivanja

Potporni podaci o sigurnosti primjene dobili su se iz 11 kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo 716 bolesnika izloženih ekulizumabu iz šest populacija bolesnika koji nisu imali ni paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju ni atipični hemolitičko-uremijski sindrom. Jedan necijepljeni bolesnik s dijagnozom idiopatskog membranoznog glomerulonefritisa dobio je meningokokni meningitis. S obzirom na druge nuspojave, i uzimajući u obzir sva dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika u kojih su dijagnosticirane neke druge bolesti osim paroksizmalne noćne hemoglobinurije (N = 526 bolesnika na lijeku Soliris; N = 221 bolesnika na placebo), nuspojave zabilježene uz Soliris učestalošću od 2% ili učestalošću većom od one zabilježene uz placebo bile su infekcije gornjih dišnih puteva, osip i ozljede.

4.9 Predoziranje

Nije zabilježen niti jedan slučaj predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: selektivni imunosupresivi, ATK oznaka: L04AA25

Soliris je rekombinantno humanizirano monoklonsko IgG_{2/4k} protutijelo koje se veže za C5 proteinsku komponentu ljudskog komplementa i inhibira aktivaciju terminalne komponente komplementa. Protutijelo Soliris sadrži konstantne regije koje su ljudske, dok su regije koje određuju komplementarnost mišje i nasadene na ljudske varijabilne regije lakih i teških lanaca. Soliris je građen od dva teška lanca s 448 aminokiselina i dva laka lanca od 214 aminokiselina te ima molekularnu masu od približno 148 kDa.

Soliris se proizvodi pomoću sustava ekspresije mišjeg mijeloma (stanična linija NS0) i pročišćava pomoću afinitetne kromatografije i kromatografije ionskom izmjenom. Proces proizvodnje djelatne tvari u lijeku također uključuje specifične korake inaktivacije i uklanjanja virusa.

Mehanizam djelovanja

Ekulizumab, djelatna tvar u lijeku Soliris, inhibitor je terminalne komponente komplementa koji se visokim afinitetom specifično veže za proteinsku C5 komponentu komplementa i tako inhibira njezino cijepanje na C5a i C5b te sprječava stvaranje kompleksa terminalnih komponenti komplementa C5b-9. Ekulizumab ne inhibira rane komponente aktivacije komplementa koje su neophodne za opsonizaciju mikroorganizama i odstranjivanje imunokompleksa.

U bolesnika s PNH-om, liječenje lijekom Soliris blokira nekontroliranu aktivaciju terminalnih komponenti komplementa i posljedičnu intravaskularnu hemolizu posredovanu komplementom. U većine bolesnika s PNH-om koncentracije ekulizumaba u serumu od približno 35 mikrograma/ml dovoljne su za potpunu inhibiciju intravaskularne hemolize posredovane terminalnim komponentama komplementa.

Kod PNH-a, kronična primjena lijeka Soliris rezultirala je brzim i trajnim smanjenjem hemolitičke aktivnosti posredovane komplementom.

U bolesnika s aHUS-om, liječenje lijekom Soliris blokira nekontroliranu aktivaciju terminalnih komponenti komplementa i posljedičnu trombotičnu mikroangiopatiju posredovanu komplementom. U svih bolesnika liječenih lijekom Soliris, kad se lijek primjenjivao u skladu s preporukama, došlo je do brzog i trajnog smanjenja aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. U svih bolesnika s aHUS-om koncentracije ekulizumaba u serumu od približno 50 – 100 mikrograma/ml u biti su dovoljne za potpunu inhibiciju aktivnosti terminalnih komponenti komplementa.

Kod aHUS-a, kronična primjena lijeka Soliris rezultirala je brzim i trajnim smanjenjem trombotične mikroangiopatije posredovane komplementom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Soliris u bolesnika s PNH-om procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 26 tjedana (C04-001). Bolesnici s PNH-om uključeni u istraživanje liječeni su u jednom kraku istraživanja lijekom Soliris u trajanju od 52 tjedna (C04-002) te u dugotrajnom produžetku ispitivanja (E05-001). Bolesnici su primili meningokokno cjepivo prije primanja lijeka Soliris. U svim se ispitivanjima davala doza ekulizumaba od 600 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, zatim 900 mg 7 ± 2 dana te zatim 900 mg svakih 14 ± 2 dana tijekom cijelog trajanja ispitivanja. Ekulizumab se primjenjivao kao intravenska infuzija u trajanju od 25 – 45 minuta.

U ispitivanju C04-001 (TRIUMPH), bolesnici s PNH i najmanje 4 transfuzije u prethodnih 12 mjeseci, s najmanje 10% PNH stanica utvrđenim pomoću protočne citometrije i brojem trombocita od najmanje 100.000/mikrolitar bili su randomizirani u skupinu koja je primala Soliris (n = 43) ili u skupinu koja je primala placebo (n = 44). Prije randomizacije svi su bolesnici prošli početno razdoblje promatranja kako bi se potvrdila potreba za transfuzijom crvenih krvnih stanica i utvrdila koncentracija hemoglobina (takozvana "početna vrijednost") kojom bi se definirala stabilizacija hemoglobina i ishod transfuzije u pojedinog bolesnika. Početna vrijednost hemoglobina bila je manja od ili jednaka 9 g/dl u

bolesnika sa simptomima, a manja od ili jednaka 7 g/dl u bolesnika bez simptoma. Primarni ishodi kojima se određivala djelotvornost bili su stabilizacija hemoglobina (bolesnici u kojih se koncentracija hemoglobina održala iznad početne vrijednosti hemoglobina i koji nisu trebali transfuziju crvenih krvnih stanica tijekom cijelog razdoblja od 26 tjedana) i potreba za transfuzijom krvi. Umor i kvaliteta života vezana uz zdravlje bili su važni sekundarni ishodi. Hemoliza se uglavnom pratila pomoću mjerenja razine LDH u serumu, a udio PNH crvenih krvnih stanica pratio se protočnom citometrijom. Bolesnici koji su primali antikoagulanse i sistemske kortikosteroide na početku ispitivanja nastavili su s uzimanjem tih lijekova. Glavne značajke ispitanika na početku ispitivanja bile su uravnoteženo raspodijeljene između skupina (vidjeti tablicu 2).

U nekontroliranom ispitivanju C04-002 (SHEPHERD), bolesnici s PNH-om, s najmanje jednom transfuzijom u prethodna 24 mjeseca i najmanje 30 000 trombocita/mikrolitru primali su Soliris tijekom razdoblja od 52 tjedna. Istovremeno primjenjivani lijekovi uključivali su antitrombotičke lijekove u 63% bolesnika i sistemske kortikosteroide u 40% bolesnika. Značajke na početku ispitivanja prikazane su u tablici 2.

Tablica 2: Demografski podaci i značajke bolesnika u C04-001 i C04-002

Parametar	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Prosječna dob (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Spol - žene (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastična anemija ili MDS u anamnezi (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Istovremeno uzimanje antikoagulansa (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Istovremeno uzimanje steroida/imunosupresivne terapije (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Prekid liječenja	10	2	1
Transfuzija eritrocita u prethodnih 12 mjeseci (medijan (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Prosječna koncentracija Hgb (g/dl) na potrebnoj vrijednosti (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	nije dostupno
LDH koncentracija prije liječenja (medijan, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Slobodni hemoglobin na početku ispitivanja (medijan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

U ispitivanju TRIUMPH, bolesnici liječeni lijekom Soliris imali su značajno smanjenu ($p < 0,001$) hemolizu, što je rezultiralo poboljšanjem anemije sudeći po povećanoj stabilnosti hemoglobina i smanjenoj potrebi za transfuzijom crvenih krvnih stanica u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (vidjeti tablicu 3). Ovi su se učinci vidjeli u bolesnika u svakom od tri razreda transfuzije crvenih krvnih stanica prije ispitivanja (4 – 14 jedinica; 15 – 25 jedinica; >25 jedinica). Nakon 3 tjedna liječenja lijekom Soliris, bolesnici su rekli da su manje umorni i da im se poboljšala kvaliteta života vezana uz zdravlje. Zbog veličine uzorka i trajanja ispitivanja, učinci lijeka Soliris na trombotičke incidente nisu se mogli utvrditi. U ispitivanju SHEPHERD, 96 od 97 uključenih bolesnika završilo je ispitivanje (jedan je bolesnik umro nakon trombotičkog incidenta). Smanjenje intravaskularne hemolize mjereno razinom LDH u serumu održalo se tijekom cijelog razdoblja liječenja i rezultiralo smanjenom potrebom za transfuzijom crvenih krvnih stanica i manjim umorom. Vidjeti tablicu 3.

Tablica 3: Ishodi u pogledu djelotvornosti u C04-001 i C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	P vrijednost	Soliris N = 97	P vrijednost
Postotak bolesnika sa stabiliziranim razinama hemoglobina na kraju ispitivanja	0	49	<0,001	nije dostupno	
Transfuzija eritrocita tijekom liječenja (medijan)	10	0	<0,001	0	<0,001
Izbjegnuta transfuzija tijekom liječenja (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH razine na kraju ispitivanja (medijan, U/l)	2.167	239	<0,001	269	<0,001
LDH AUC na kraju ispitivanja (medijan, U/l x dan)	411.822	58.587	<0,001	-632.264	<0,001
Slobodni hemoglobin na kraju ispitivanja (medijan, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT-umor (veličina učinka)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* Rezultati iz ispitivanja C04-002 odnose se na usporedbu vrijednosti prije i poslije liječenja.

Od 195 bolesnika iz ispitivanja C04-001, C04-002 i drugih početnih ispitivanja, bolesnici s PNH liječeni lijekom Soliris bili su uključeni u dugotrajni produžetak ispitivanja (E05-001). U svih se bolesnika održala smanjena intravaskularna hemoliza tijekom čitavog vremena izloženosti lijeku Soliris u rasponu od 10 do 54 mjeseca. Bilo je manje trombotičkih incidenata uz liječenje lijekom Soliris nego tijekom istog vremenskog razdoblja prije liječenja. Međutim, ovaj su nalaz pokazala nekontrolirana klinička ispitivanja.

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

Podaci o 37 bolesnika iz dva prospektivna kontrolirana ispitivanja (C08-002A/B i C08-003A/B) i jednog retrospektivnog ispitivanja s 30 bolesnika (C09-001r) koristili su se za ocjenu djelotvornosti lijeka Soliris u liječenju aHUS-a.

Ispitivanje C08-002A/B bilo je prospektivno, kontrolirano ispitivanje otvorenog tipa koje je uključilo bolesnike u ranoj fazi aHUS-a s dokazanim kliničkim manifestacijama trombotične mikroangiopatije, brojem trombocita $\leq 150 \times 10^9/l$ usprkos PE/PI i vrijednostima LDH i kreatinina u serumu iznad gornje granice normale. Ispitivanje C08-003A/B bilo je prospektivno, kontrolirano ispitivanje otvorenog tipa koje je uključilo bolesnike s dugotrajnijim aHUS-om bez kliničkih manifestacija trombotične mikroangiopatije, koji su kronično primali PE/PI terapiju (≥ 1 PE/PI terapije svaka dva tjedna i ne više od 3 PE/PI terapije na tjedan tijekom najmanje 8 tjedana prije prve doze). Bolesnici u oba prospektivna ispitivanja liječeni su lijekom Soliris 26 tjedana i većina ih je bila uključena u dugotrajni produžetak ispitivanja otvorenog tipa. Svi bolesnici uključeni u ta dva prospektivna ispitivanja imali su razinu ADAMTS-13 iznad 5%.

Prije lijeka Soliris bolesnici su primili meningokokno cjepivo ili su profilaktički liječeni odgovarajućim antibioticima tijekom 2 tjedna nakon cijepljenja. U svim se ispitivanjima u odraslih bolesnika i adolescenata s aHUS-om primjenjivala doza lijeka Soliris od 900 mg svakih 7 ± 2 dana tijekom 4 tjedna, nakon čega se 7 ± 2 dana kasnije dala doza od 1200 mg, a potom 1200 mg svakih 14 ± 2 dana tijekom trajanja ispitivanja. Soliris se primjenjivao kao intravenska infuzija u trajanju od 35 minuta. Režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika i adolescenata tjelesne težine manje od 40 kg definiran je na temelju farmakokinetičke (PK) simulacije kojom su se utvrdili preporučena doza i raspored primjene na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 4.2).

Primarni ishodi uključivali su promjenu broja trombocita u odnosu na početnu u ispitivanju C08-002A/B i stanje bez trombotične mikroangiopatije (TMA) u ispitivanju C08-003A/B. Dodatni ishodi uključivali su stopu intervencija zbog TMA, hematološku normalizaciju, potpuni TMA odgovor, promjene LDH, funkciju bubrega i kvalitetu života. Stanje bez TMA incidenta definiralo se

kao najmanje 12 tjedana bez smanjenja broja trombocita za >25% u odnosu na početnu vrijednost, bez PE/PI terapije i nove dijalize. Intervencije zbog TMA definirane su kao PE/PI terapija ili nova dijaliza. Hematološka normalizacija definirala se kao normalizacija broja trombocita i razine LDH koja se održala u ≥ 2 uzastopna mjerenja tijekom ≥ 4 tjedna. Potpuni TMA odgovor definirao se kao hematološka normalizacija i smanjenje od $\geq 25\%$ kreatinina u serumu koje se održalo u ≥ 2 uzastopna mjerenja tijekom ≥ 4 tjedana. Početne značajke prikazane su u tablici 4.

Tablica 4: Demografski podaci i značajke bolesnika u C08-002A/B i C08-003A/B

Parametar	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Vrijeme od prve dijagnoze do probira, u mjesecima, medijan (min, maks)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Vrijeme od aktualne kliničke manifestacije TMA do probira, u mjesecima, medijan (min, maks)	<1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Broj PE/PI terapija zbog aktualne kliničke manifestacije TMA, medijan (min, maks)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Broj PE/PI terapija u 7 dana prije prve doze ekulizumaba, medijan (min, maks)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Broj trombocita na početku ispitivanja ($\times 10^9/l$), srednja vrijednost (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH na početku ispitivanja (U/l), srednja vrijednost (SD)	323 (138)	223 (70)
Bolesnici bez utvrđene mutacije, n (%)	4 (24)	6 (30)

Bolesnici s aHUS-om u ispitivanju C08-002A/B primali su Soliris tijekom najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina je bolesnika nastavila primati Soliris tako što su bili uključeni u produžetak ispitivanja. U ispitivanju aHUS-a C08-002A/B medijan trajanja terapije lijekom Soliris iznosio je približno 64 tjedna (raspon: 2 tjedna do 90 tjedana). Nakon početka liječenja lijekom Soliris, opaženo je smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa i povećanje broja trombocita u odnosu na početnu vrijednost. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa opaženo je u svih bolesnika nakon početka liječenja lijekom Soliris. U tablici 5 sažeti su svi rezultati ispitivanja djelotvornosti kod atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma u ispitivanju C08-002A/B.

Za vrijeme terapije lijekom Soliris poboljšala se funkcija bubrega mjerena prema eGFR. Četiri od pet bolesnika kojima je bila potrebna dijaliza u vrijeme uključivanja u ispitivanje mogli su prekinuti dijalizu za vrijeme liječenja lijekom Soliris, a jednom je bolesniku trebalo liječenje dijalizom. Bolesnici su primijetili i poboljšanje kvalitete života (QoL) povezane sa zdravljem.

U ispitivanju aHUS-a C08-002A/B, terapijski odgovor na Soliris u bolesnika s utvrđenim mutacijama gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa bio je sličan odgovoru bolesnika bez tih mutacija.

Bolesnici s aHUS-om u ispitivanju C08-003A/B primali su Soliris najmanje 26 tjedana. Nakon završetka početnog razdoblja liječenja od 26 tjedana, većina je bolesnika nastavila primati Soliris tako što su bili uključeni u produžetak ispitivanja. U ispitivanju aHUS-a C08-003A/B, medijan trajanja terapije lijekom Soliris iznosio je približno 62 tjedna (raspon: 26 do 74 tjedna). U tablici 5 sažeti su rezultati ispitivanja djelotvornosti kod aHUS-a u ispitivanju C08-003A/B.

U ispitivanju aHUS-a C08-003A/B, terapijski odgovor na Soliris u bolesnika s utvrđenim mutacijama gena koji kodiraju regulatorne proteine komplementa bio je sličan odgovoru bolesnika bez tih mutacija. Smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa bilo je opaženo u svih bolesnika nakon početka liječenja lijekom Soliris. Niti jednom bolesniku nije bilo potrebno novo liječenje dijalizom uz Soliris. Za vrijeme terapije lijekom Soliris poboljšala se funkcija bubrega mjerena prema medijanu vrijednosti eGFR.

Tablica 5: Ishodi u pogledu djelotvornosti kod aHUS-a u prospektivnim ispitivanjima C08-002A/B i C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17	C08-003A/B N = 20
Promjena broja trombocita do 26. tjedna u odnosu na početne ($\times 10^9/l$), procjena u jednoj točki (95% CI)	73 (40-105) $P = 0,0001$	5 (-17,5-28) $P = 0,64$
Normalizacija broja trombocita Svi bolesnici, n (%) (95% CI) Bolesnici s abnormalnim početnim vrijednostima, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 3/20 (15)
Stanje bez TMA događaja, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)
Stopa intervencija zbog TMA Dnevna stopa prije ekulizumaba, medijan (min, maks) Dnevna stopa poslije ekulizumaba, medijan (min, maks) P -vrijednost	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) $P < 0,0001$	0,23 (0,05, 1,09) 0 $P < 0,0001$
CKD poboljšanje za ≥ 1 razreda, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	7 (35) (15-59)
Promjena eGFR u ml/min/1,73 m ² : medijan (raspon) u 26. tjednu	20 (-1, 98)	5 (-1, 20)
eGFR poboljšanje ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95% CI)	9 (53) (28-77) ¹	1 (5) (0-25)
Promjena Hgb > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) ²	9 (45) (23-68) ³
Hematološka normalizacija, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	18 (90) (68-99)
Potpuni TMA odgovor, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)	5 (25) (9-49)

¹Pri zaključnom datumu podataka.

²Ispitivanje C08-002: 3 bolesnika primila su sredstvo koje stimulira eritropoezu, čija je primjena obustavljena nakon početka ekulizumaba.

³Ispitivanje C08-003: 8 bolesnika primilo je sredstvo koje stimulira eritropoezu, čija je primjena obustavljena u njih 3 za vrijeme terapije ekulizumabom.

Pedijatrijska populacija

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

U ispitivanju PNH-a M07-005 Soliris je primalo ukupno 7 pedijatrijskih bolesnika s medijanom težine 57,2 kg (raspon od 48,6 do 69,8 kg), dobi od 11 do 17 godina (medijan dobi 15,6 godina).

Liječenje ekulizumabom u predloženom režimu doziranja u pedijatrijske populacije bilo je povezano sa smanjenjem intravaskularne hemolize procijenjene prema izmjerenoj razini serumskog LDH-a. Liječenje je kao rezultat imalo i izrazito smanjenje ili eliminaciju transfuzija krvi i pokazivalo je trend prema sveukupnom poboljšanju opće funkcije. Djelotvornost terapije ekulizumabom u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om čini se sukladna onoj opaženoj u odraslih bolesnika s PNH-om uključenih u ključna ispitivanja PNH-a (C04-001 i C04-002) (tablice 3 i 6).

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u pedijatrijskom ispitivanju PNH-a M07-005

	Srednja vrijednost (SD)	P-vrijednost	
		Wilcoxonov test rangiranih predznaka	Parni t-test
Promjena vrijednosti LDH-a (U/l) do 12. tjedna od početne vrijednosti	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x dan)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Promjena slobodnog hemoglobina u plazmi (mg/dl) do 12. tjedna od početne vrijednosti	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Promjena broja eritrocitnih klonalnih stanica tipa III (postotak aberantnih stanica) od početne vrijednosti	1,80 (358,1)		
Promjena u rezultatima generičkog upitnika za mjerenje kvalitete života PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale do 12. tjedna od početne (bolesnici)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Promjena u rezultatima generičkog upitnika za mjerenje kvalitete života PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale do 12. tjedna od početne (roditelji)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Promjena u rezultatima višedimenzionalnog upitnika za mjerenje umora PedsQL™ Multidimensional Fatigue do 12. tjedna od početne (bolesnici)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Promjena u rezultatima višedimenzionalnog upitnika za mjerenje umora PedsQL™ Multidimensional Fatigue do 12. tjedna od početne (roditelji)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

U ispitivanju aHUS-a C09-001r ukupno je 15 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 2 mjeseca do 12 godina) primalo Soliris. U 47% bolesnika utvrđena je mutacija gena koji kodiraju regulatorni čimbenika komplementa ili autoprotutijela. Medijan vremena od dijagnoze aHUS-a do prve doze lijeka Soliris iznosio je 14 mjeseci (raspon <1, 110 mjeseci). Medijan vremena od postojeće manifestacije trombotične mikroangiopatije do prve doze lijeka Soliris iznosilo je jedan mjesec (raspon, <1 do 16 mjeseci). Medijan trajanja terapije lijekom Soliris iznosio je 16 tjedana (raspon od 4 do 70 tjedana) u djece dobi <2 godine (n = 5), i 31 tjedan (raspon od 19 do 63 tjedna) u djece u dobi od 2 do <12 godina (n = 10).

Rezultati djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika općenito su bili sukladni onima primijećenima u bolesnika uključenih u ključna ispitivanja aHUS-a C08-002 i C08-003 (tablica 5). Niti jedan pedijatrijski bolesnik nije trebao novo liječenje dijalizom tijekom liječenja lijekom Soliris.

Tablica 7: Rezultati ispitivanja djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanje C09-001r

Parametar djelotvornosti	<2 godine (n = 5)	od 2 do <12 godina (n = 10)	<12 godina (n = 15)
Bolesnici s normalizacijom broja trombocita, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Potpuni TMA odgovor, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dnevna stopa intervencija zbog TMA, medijan (raspon) prije ekulizumaba za vrijeme liječenja ekulizumabom	1 (0, 2) <1 (0, <1)	<1 (0,07, 1,46) 0 (0, <1)	<1 (0, 2) 0 (0, <1)
Bolesnici s poboljšanjem eGFR ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

U pedijatrijskih bolesnika s kraćim trajanjem postojeće klinički teške manifestne trombotične mikroangiopatije (TMA) prije ekulizumaba, uz liječenje ekulizumabom TMA je bila pod kontrolom i poboljšala se funkcija bubrega (tablica 8).

U pedijatrijskih bolesnika s duljim trajanjem postojeće klinički teške manifestne TMA prije ekulizumaba, TMA je bila pod kontrolom uz liječenje ekulizumabom. Međutim, funkcija bubrega nije se mijenjala zbog ireverzibilnog oštećenja bubrega (tablica 8).

Tablica 8: Ishodi djelotvornosti u pedijatrijskih bolesnika u ispitivanju C09-001r prema trajanju postojeće klinički teške manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA)

	Trajanje sadašnje teške kliničke manifestacije TMA	
	<2 mjeseca N = 10 (%)	>2 mjeseca N = 5 (%)
Normalizacija broja trombocita	9 (90)	5 (100)
Stanje bez TMA incidenta	8 (80)	3 (60)
Potpuni TMA odgovor	7 (70)	0
Poboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m ²	7 (70)	0*

*U jednog je bolesnika nastupilo poboljšanje eGFR nakon presađivanja bubrega.

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Soliris u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u PNH-u i u aHUS-u (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika i metabolizam lijeka:

Biotransformacija

Humana protutijela se nakon endocitoze razgrađuju u stanicama retikuloendotelno sustava. Ekulizumab sadrži samo prirodne aminokiseline i nema poznatih djelatnih metabolita. Humana protutijela pretežno kataboliziraju lizosomni enzimi do malih peptida i aminokiselina.

Eliminacija

Nisu provedena posebna ispitivanja da bi se procijenili jetreni, bubrežni, plućni ili gastrointestinalni putevi izlučivanja/eliminacije lijeka Soliris. Protutijela se ne izlučuju putem zdravih bubrega i isključena su iz filtracije zbog svoje veličine.

Farmakokinetički parametri:

U 40 bolesnika s PNH, korišten je model s jednim odjeljkom za procjenu farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza. Prosječni klirens bio je $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, prosječni volumen

raspodjele iznosio je $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, a prosječni poluvijek eliminacije bio je $11,3 \pm 3,4$ dana. Na temelju tih podataka, predviđa se uspostavljanje stanja dinamičke ravnoteže nakon približno 49 - 56 dana.

U bolesnika s PNH-om farmakodinamička aktivnost izravno korelira s koncentracijama ekulizumaba u serumu i održavanje najnižih razina iznad ≥ 35 mikrograma/ml rezultira u biti potpunom blokadom hemolitičke aktivnosti u većine bolesnika s PNH-om.

Druga populacijska farmakokinetička analiza sa standardnim modelom jednog odjeljka provela se pomoću farmakokinetičkih podataka za višestruke doze prikupljenima u 37 bolesnika s aHUS-om koji su primali preporučeni režim lijeka Soliris u ispitivanjima C08-002A/B i C08-003A/B. U tom modelu je klirens lijeka Soliris u tipičnog bolesnika s aHUS-om tjelesne težine 70 kg bio 0,0139 l/h, a volumen raspodjele bio je 5,6 L. Poluvijek eliminacije iznosio je 297 sati (približno 12,4 dana).

Klirens i poluvijek ekulizumaba također su se ocjenjivali tijekom intervencija izmjene plazme. Izmjena plazme rezultirala je sniženjem koncentracije ekulizumaba za približno 50% nakon 1 sata intervencije, a poluvijek eliminacije ekulizumaba bio je smanjen na 1,3 sata. Preporučuje se dodatno doziranje lijeka Soliris kad se primjenjuje u bolesnika s aHUS-om koji primaju infuzije plazme ili izmjenu plazme (vidjeti dio 4.2).

U svih je bolesnika s aHUS-om liječenih lijekom Soliris, kad se lijek primjenjivao u skladu s preporukama, nastupilo brzo i trajno smanjenje aktivnosti terminalnih komponenti komplementa. U bolesnika s aHUS-om farmakodinamička aktivnost izravno korelira s koncentracijama ekulizumaba u serumu i održavanje najnižih razina na približno 50 - 100 mikrograma/ml rezultira potpunom blokadom aktivnosti terminalnih komponenti komplementa u svih bolesnika s aHUS-om.

Posebne populacije

Paroksizmalna noćna hematurija

Nisu provedena službena ispitivanja kako bi se procijenila farmakokinetika primjene lijeka Soliris u posebnih populacija bolesnika s PNH-om na temelju spola, rase, dobi (gerijatrijski bolesnici) ili oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika ekulizumaba procijenjena je u ispitivanju M07-005 uključivši 7 pedijatrijskih bolesnika s PNH-om (u dobi od 11 do manje od 18 godina).

Težina je bila značajna kovarijanta koja je u adolescentnih bolesnika rezultirala nižim klirensom ekulizumaba od 0,0105 l/h. Doziranje u pedijatrijskih bolesnika težine <40 kg temeljilo se na onom primjenjivanom u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om.

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

Farmakokinetika lijeka Soliris ispitivala se u bolesnika s aHUS-om koji su imali širok raspon oštećenja funkcije bubrega te u bolesnika različitih dobnih skupina. Nisu primijećene razlike u farmakokinetičkim parametrima između ovih podpopulacija bolesnika s aHUS-om.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Specifičnost ekulizumaba za C5 u ljudskom serumu procijenjena je u dva *in vitro* ispitivanja.

Križna reaktivnost tkiva na ekulizumab ocijenjena je procjenom vezanja za panel s 38 humanih tkiva. Ekspresija C5 na ljudskim tkivima na panelu u tom ispitivanju sukladna je objavljenim radovima o ekspresiji C5, jer je C5 je nađen u glatkom mišićju, poprečnoprugastom mišićju i epitelu proksimalnih tubula bubrega. Nije primijećena neočekivana križna reaktivnost tkiva.

U ispitivanju toksičnosti u trajanju od 26 tjedana provedenom u miševa sa zamjenskim protutijelom na mišji C5, liječenje nije utjecalo niti na jedan od ispitivanih parametara toksičnosti. Hemolitička aktivnost tijekom trajanja ispitivanja bila je učinkovito blokirana i u mužjaka i u ženki miša.

Nisu provedena ispitivanja utjecaja ekulizumaba na reprodukciju u životinja. Nisu primijećeni jasni učinci povezani s liječenjem niti nuspojave u ispitivanjima reprodukcijske toksičnosti na miševima pomoću zamjenskog inhibicijskog protutijela na terminalne komponente komplementa. Kad je majka bila izložena protutijelu tijekom organogeneze, primijećena su dva slučaja retinalne displazije i jedan slučaj umbilikalne hernije u 230 potomaka majki izloženih višim dozama protutijela (približno 4 puta većima od maksimalne preporučene doze lijeka Soliris u ljudi, na temelju usporedbe tjelesne težine); međutim, izloženost nije povećala gubitak fetusa ili neonatalnu smrtnost.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio genotoksični i kancerogeni potencijal ekulizumaba ili njegovi učinci na plodnost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev dihidrogenfosfat
natrijev hidrogenfosfat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci.

Nakon razrjeđivanja, lijek se mora odmah primijeniti. Međutim, dokazana kemijska i fizikalna stabilnost lijeka je 24 sata na temperaturi od 2 °C – 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Bočice lijeka Soliris u originalnom pakovanju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 3 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

30 ml koncentrata u bočici (staklo tipa I) s čepom (butil, silikonizirani) i zatvaračem (aluminij) s „flip-off“ kapičom (polipropilen).

Veličina pakovanja od jedne bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene otopinu lijeka Soliris treba vizualno pregledati da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.

Upute:

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Izvucite ukupnu količinu lijeka Soliris iz bočice (bočica) pomoću sterilne igle.

Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.

Razrijedite Soliris do konačne koncentracije od 5 mg/ml dodavanjem u infuzijsku vrećicu 0,9%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml), 0,45%-tne otopine natrijevog klorida za injekciju (4,5 mg/ml) ili 5%-tne otopine glukoze u vodi, kao otapala.

Konačni volumen razrijeđene otopine od 5 mg/ml iznosi 60 ml za doze od 300 mg, 120 ml za doze od 600 mg, 180 ml za doze od 900 mg i 240 ml za doze od 1200 mg. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu kako biste bili sigurni da se lijek dobro pomiješao s otapalom.

Razrijeđenu otopinu prije primjene treba pustiti da se ugrije na sobnu temperaturu izlaganjem zraku okoline.

Sav neiskorišteni lijek preostao u bočici bacite, jer ne sadrži konzervanse.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Alexion Europe SAS
25 Boulevard de l'Amiral Bruix
75016 Pariz
FRANCUSKA

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/07/393/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 20. lipnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN (ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Lonza Biologics, plc.
228 Bath Road
Slough
Berkshire SL1 4DX
Velika Britanija

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

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Velika Britanija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Dodatak I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se podnošenje periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudara s nadopunama Plana (RMP), oba dokumenta mogu biti podnesena istodobno.

Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja detaljno će dogovoriti kontrolirani sustav distribucije lijeka i edukacijske materijale, uključujući i karticu za bolesnika, sa svim nacionalnim nadležnim tijelima i taj će program morati provesti na nacionalnoj razini kako bi osigurao sljedeće:

1. da svi zdravstveni djelatnici koji bi mogli propisivati ekulizumab dobiju odgovarajući edukacijski materijal
2. da svi bolesnici koji se liječe ekulizumabom dobiju karticu za bolesnika
3. da će se lijek moći distribuirati samo nakon pismene potvrde da je bolesnik primio učinkovito meningokokno cjepivo i/ili antibiotsku profilaksu
4. da se liječnicima koji propisuju lijek šalju podsjetnici za cijepljenje.

Edukacijski materijal treba dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom a mora sadržavati sljedeće:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- upute liječnicima za propisivanje lijeka
- brošure s informacijama za bolesnika/njegovatelja
- karticu za bolesnika sa sigurnosnim podacima.

Upute liječnicima za propisivanje lijeka trebaju se odnositi na pojedinu indikaciju i sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Liječenje ekulizumabom povećava rizik od teške infekcije i sepse, osobito onih koje uzrokuje *Neisseria meningitidis*.
- Svi bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog znakova meningitisa.
- Bolesnici trebaju biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* dva tjedna prije primanja ekulizumaba i/ili primiti antibiotsku profilaksu.
- Djeca moraju biti cijepljena protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae* prije liječenja ekulizumabom.
- Za bolesnike liječene ekulizumabom postoji značajan rizik od infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*. Zdravstvenim djelatnicima treba savjetovati da provjere postoje li čimbenici rizika i znakovi i simptomi infekcije plijesnima iz roda *Aspergillus*. Potrebno je dati praktičan savjet kako bi se umanjio taj rizik.

- Rizik od reakcija na infuziju uključujući anafilaksiju i savjet o nadzoru bolesnika nakon infuzije.
- Nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti tijekom trudnoće. Ekulizumab se smije davati tijekom trudnoće samo ako je neophodan. Žene generativne dobi trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom i do pet mjeseci nakon liječenja. Dojenje treba prekinuti tijekom i do pet mjeseci nakon liječenja.
- Rizik od razvoja protutijela na ekulizumab.
- Razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti u djece.
- Rizik od ozbiljne hemolize nakon prekida ekulizumaba i odgođene primjene, kriteriji za to, neophodan nadzor nakon liječenja i predloženo liječenje (samo za paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju).
- Rizik od teških komplikacija trombotične mikroangiopatije nakon prekida ekulizumaba i odgađanja primjene, znakovi, simptomi, nadzor i liječenje (samo atipični hemolitičko-uremijski sindrom).
- Potreba da se bolesnicima/njegovateljima objasni i da se osigura da razumiju:
 - rizike liječenja ekulizumabom
 - znakove i simptome sepse/teške infekcije i što poduzeti
 - upute za bolesnike/njegovatelje i sadržaj tih uputa
 - potrebu da bolesnik sa sobom nosi bolesničku iskaznicu i da obavijesti svakog zdravstvenog djelatnika da prima terapiju ekulizumabom
 - zahtjev da budu cijepljeni prije liječenja /uzimaju antibiotsku profilaksu
 - upis u registre.
- Podaci o registrirama oboljelih od paroksizmalne noćne hemoglobinurije i atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma te kako upisati bolesnike.

Upute za bolesnike/njegovatelje trebaju se odnositi na pojedinu indikaciju i sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Liječenje ekulizumabom povećava rizik od teške infekcije, osobito one koju uzrokuje *Neisseria meningitides*.
- Znakovi i simptomi teške infekcije i potreba da se dobije hitna liječnička pomoć.
- Bolesnička iskaznica i potreba da je bolesnik nosi sa sobom i obavijesti svakog zdravstvenog djelatnika da se liječi ekulizumabom.
- Važnost cijepljenja protiv meningokoka prije liječenja ekulizumabom i/ili primanja antibiotske profilakse.
- Potreba da djeca budu cijepljena protiv pneumokoka i bakterije *Haemophilus influenzae* prije liječenja ekulizumabom.
- Rizik od reakcija na infuziju ekulizumaba, uključujući anafilaksiju, i potreba kliničkog nadzora nakon infuzije.
- Da ekulizumab može biti teratogen i potreba za učinkovitom kontracepcijom u žena generativne dobi tijekom i do pet mjeseci nakon liječenja te da dojenje treba prekinuti tijekom i do pet mjeseci nakon liječenja.
- Rizik od teških komplikacija trombotične mikroangiopatije (kod aHUS-a) nakon prekida/odgode primjene ekulizumaba, njihovi znakovi i simptomi te preporuke da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ekulizumaba.
- Rizik od teške hemolize (kod PNH) nakon prekida/odgode primjene ekulizumaba, njezini znakovi i simptomi te preporuka da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ekulizumaba.
- Upis u registre oboljelih od paroksizmalne noćne hemoglobinurije i atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma.
- Razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti primjene u djece.

U kartici za bolesnika sa sigurnosnim podacima mora biti navedeno sljedeće:

- Znakovi i simptomi infekcije i sepse.
- Upozorenje da se odmah potraži liječnička pomoć ako su prisutni gore navedeni znakovi i simptomi.
- Navod da bolesnik prima ekulizumab.

- Podaci kome se zdravstveni djelatnik može obratiti za dodatne informacije.

Nositelj odobrenja će svake godine poslati liječnicima koji propisuju ekulizumab i ljekarnicima koji ga izdaju, podsjetnik da provjere postoji li potreba da se bolesnici koji primaju ekulizumab (ponovno) cijepe protiv bakterije *Neisseria meningitidis*.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

Naljepnica na kutiji

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ekulizumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV DJELATNIH TVARI

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml)

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko IgG_{2/4k} protutijelo proizvedeno na staničnoj liniji NS0 tehnologijom rekombinantne DNK.

Nakon razrjeđivanja, konačna koncentracija otopine koja će se dati infuzijom je 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, natrijev dihidrogenfosfat, polisorbit 80 i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica od 30 ml (10 mg/ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

U venu.
Mora se razrijediti prije primjene.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE DA LIJEK TREBA ČUVATI IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:
Nakon razrjeđivanja, lijek treba primijeniti u roku od 24 sata.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, KADA JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

Alexion Europe SAS

25 Boulevard de l' Amiral Bruix

75016 PARIS

Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

EU/1/07/393/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN PROPISIVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE

Bočica od stakla tipa I za jednokratnu uporabu

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Soliris 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ekulizumab
Za primjenu u venu.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Razrijediti prije primjene.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI BROJU JEDINICA LIJEKA

30 ml (10 mg/ml)

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Soliris 300 mg, koncentrat za otopinu za infuziju ekulizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Soliris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Soliris
3. Kako primjenjivati Soliris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Soliris
6. Sadržaj pakovanja i dodatne informacije

1. Što je Soliris i za što se koristi

Što je Soliris

Soliris sadrži djelatnu tvar ekulizumab i pripada skupini lijekova koji se zovu monoklonska protutijela. Ekulizumab se veže za određene proteine u tijelu koji uzrokuju upalu i inhibira ih te tako sprječava sustave Vašeg tijela da napadaju i uništavaju osjetljive krvne stanice.

Za što se Soliris koristi

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

Soliris se koristi za liječenje djece i odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća krv i zove se paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH). Crvene krvne stanice bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom mogu biti uništene, što može dovesti do sniženog broja crvenih krvnih stanica (anemije), umora, otežanog funkcioniranja, bolova, tamne boje mokraće, nedostatka zraka i stvaranja krvnih ugrušaka. Ekulizumab može blokirati upalni odgovor organizma i njegovu sposobnost da napada i uništava vlastite osjetljive PNH krvne stanice. Postoji samo iskustvo u liječenju bolesnika s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom koji su prethodno primali transfuziju krvi.

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom

Soliris se također koristi za liječenje djece i odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća krv i bubrege, a zove se atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS). U bolesnika s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom može doći do upalom posredovanog oštećenja bubrega i krvnih stanica, uključujući krvne pločice, što može dovesti do sniženog broja krvnih stanica (trombocitopenije i anemije), slabljenja ili gubitka funkcije bubrega, stvaranja krvnih ugrušaka, umora i otežanog funkcioniranja. Ekulizumab može blokirati upalni odgovor organizma i njegovu sposobnost da napada i uništava vlastite osjetljive stanice krvi i bubrega.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Soliris

Nemojte primati Soliris

- ako ste alergični na ekulizumab, proteine izvedene iz mišjih pripravaka, druga monoklonska

- protutijela ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije (za bolesnike s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom);
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije ili ako ne uzimate antibiotike za smanjenje rizika od meningokokne infekcije do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni (za bolesnike s atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom);
- ako imate meningitis.

Upozorenja i mjere opreza

Upozorenje zbog meningitisa

Liječenje lijekom Soliris može oslabiti Vašu prirodnu otpornost na infekcije, osobito protiv određenih organizama koji uzrokuju meningitis (infekciju moždanih ovojnica).

Obratite se svom liječniku prije nego što primite Soliris kako biste bili sigurni da ćete biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, mikroorganizma koji uzrokuje meningitis, najmanje 2 tjedna prije početka liječenja ili da ćete uzimati antibiotike koji smanjuju rizik od meningokokne infekcije do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni. Pazite da se cijepite protiv meningitisa na vrijeme. Također trebate znati da cijepjenje ne mora spriječiti ovu vrstu infekcije. U skladu s nacionalnim preporukama, liječnik može razmotriti i dopunske mjere sprječavanja infekcije.

Simptomi meningitisa

Budući da je važno brzo postaviti dijagnozu i liječiti određene infekcije u bolesnika koji primaju Soliris, dobit ćete karticu koju morate nositi sa sobom i na kojoj su navedeni specifični početni simptomi. Kartica se zove "kartica za bolesnika".

Ako osjetite neki od sljedećih simptoma, trebate o tome odmah obavijestiti svog liječnika:

- glavobolja s mučninom ili povraćanjem
- glavobolja s ukočenim vratom ili leđima
- vrućica >39 °C
- osip
- smetenost
- jaki bolovi u mišićima uz simptome slične gripi
- osjetljivost na svjetlo.

Liječenje meningitisa na putovanju

Ako putujete u područja gdje nećete moći stupiti u kontakt sa svojim liječnikom ili gdje privremeno nećete moći dobiti medicinsku pomoć, liječnik Vam može propisati, kao mjeru prevencije, recept za antibiotik koji djeluje protiv bakterije *Neisseria meningitidis* i koji ćete nositi sa sobom. Ako osjetite neki od gore navedenih simptoma, morate uzeti antibiotik kako je propisano. **Obavezno morate što prije posjetiti liječnika, čak i ako se počnete bolje osjećati nakon što ste uzeli antibiotik.**

Infekcije

Obavijestite svog liječnika prije nego što uzmete Soliris ako imate ikakvu infekciju.

Alergijske reakcije

Soliris sadrži proteine, a proteini u nekih ljudi mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Djeca i adolescenti

Bolesnici u dobi manjoj od 18 godina moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija.

Starije osobe

Nisu potrebne posebne mjere opreza tijekom liječenja bolesnika u dobi od 65 i više godina.

Drugi lijekovi i Soliris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate trudnoću, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek

Žene reproduktivne dobi

Žene koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti djelotvornu kontracepciju za vrijeme liječenja i do 5 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Obratite se svom liječniku prije početka liječenja lijekom Soliris ako ste trudni ili planirate trudnoću. Soliris se ne preporučuje za vrijeme trudnoće.

Dojenje

Soliris može prijeći preko majčinog mlijeka u dijete. Stoga ne smijete dojiti dok primate Soliris.

Upravljanje vozilima i strojevima

Soliris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima.

Soliris sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 115 mg natrija po bočici. To trebate uzeti u obzir ako ste na dijete s ograničenim unosom natrija.

3. Kako primjenjivati Soliris

Najmanje 14 dana prije nego što počnete liječenje lijekom Soliris, liječnik će Vas cijepiti protiv meningitisa ako ga već prije niste primili ili ako je prošlo previše vremena od cijepljenja. Ako je Vaše dijete mlađe od dobi prikladne za cijepljenje ili ako niste cijepljeni najmanje 14 dana prije početka liječenja lijekom Soliris, liječnik će Vam propisati antibiotike da bi se smanjio rizik od infekcije koje trebate uzimati 14 dana nakon što ste se cijepili.

Liječnik će cijepiti Vašu djecu koja su mlađa od 18 godina protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija sukladno nacionalnim smjernicama o cijepljenju pojedine dobne skupine.

Upute za ispravnu primjenu

Terapiju će Vam davati liječnik ili neki drugi zdravstveni djelatnik infuzijom razrijeđene otopine lijeka Soliris u bočici, koji će se primjenjivati infuzijom iz infuzijske vrećice kroz cjevčicu izravno u venu. Preporučuje se da početak liječenja, koji se zove početna faza, traje 4 tjedna, nakon čega slijedi faza održavanja.

Ako primate ovaj lijek za liječenje paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Za odrasle:

- **Početna faza:**
Svakog tjedna tijekom prva četiri tjedna liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris. Jedna infuzija sadržavat će dozu od 600 mg (2 bočice od 30 ml) i trajat će 25 - 45 minuta.
- **Faza održavanja:**
 - U petom tjednu, liječnik će Vam primijeniti intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris u dozi od 900 mg (3 bočice od 30 ml) u trajanju od 25 – 45 minuta.
 - Nakon petog tjedna, liječnik će Vam davati 900 mg razrijeđenog lijeka Soliris svaka dva tjedna kao dugoročno liječenje.

Ako primete ovaj lijek za liječenje atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma:

Za odrasle:

- Početna faza:
Svakog tjedna tijekom prva četiri tjedna, liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris. Svaka infuzija sadržavat će dozu od 900 mg (3 bočice od 30 ml) i trajat će 25 - 45 minuta.
- Faza održavanja:
 - U petom tjednu liječnik će Vam dati intravensku infuziju razrijeđenog lijeka Soliris u dozi od 1200 mg (4 bočice od 30 ml) u trajanju od 25 – 45 minuta.
 - Nakon petog tjedna, liječnik će Vam davati 1200 mg razrijeđenog lijeka Soliris svaka dva tjedna kao dugoročno liječenje.

Djeca i adolescenti s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom težine 40 kg i više, liječe se dozama kao i odrasli bolesnici.

Djeca i adolescenti s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom kojima je tjelesna težina manja od 40 kg, trebaju manju dozu na temelju svoje tjelesne težine. Dozu će izračunati liječnik.

Za djecu i adolescente s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom ili atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom u dobi manjoj od 18 godina:

Tjelesna težina	Početna faza	Faza održavanja
30 do <40 kg	600 mg tjedno x 2	900 mg u 3. tjednu; potom 900 mg svaka 2 tjedna
20 do <30 kg	600 mg tjedno x 2	600 mg u 3. tjednu; potom 600 mg svaka 2 tjedna
10 do <20 kg	600 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 2 tjedna
5 do <10 kg	300 mg tjedno x 1	300 mg u 2. tjednu; potom 300 mg svaka 3 tjedna

Osobe koje se liječe izmjenom plazme mogu primiti dodatne doze lijeka Soliris.

Nakon svake infuzije, bit ćete pod nadzorom otprilike jedan sat. Morate se pažljivo pridržavati uputa liječnika.

Ako primite više lijeka Soliris nego što ste trebali

Ako sumnjate da ste slučajno primili veću dozu lijeka Soliris nego što je propisana, obratite se liječniku za savjet.

Ako zaboravite doći na zakazani dogovor za primanje lijeka Soliris

Ako zaboravite na zakazani dogovor, odmah se obratite liječniku za savjet i pročitajte sljedeći odjeljak “Ako prestanete uzimati Soliris”.

Ako prestanete uzimati Soliris zbog paroksizmalne noćne hemoglobinurije

Prekid ili prestanak liječenja lijekom Soliris može prouzročiti brz povratak još težih simptoma paroksizmalne noćne hemoglobinurije. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati najmanje 8 tjedana.

Rizici prekida primanja lijeka Soliris uključuju povećano razaranje crvenih krvnih stanica, što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemiju),
- smetenost ili promjenu razine budnosti,
- bol u prsištu ili anginu pektoris,
- povećanje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima) ili
- trombozu (zgrušavanje krvi).

Ako imate neki od ovih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Soliris zbog atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma

Prekid ili završetak liječenja lijekom Soliris može prouzročiti povratak simptoma atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno nadzirati najmanje 12 tjedana.

Rizici prekida primanja lijeka Soliris uključuju povećanu upalu krvnih pločica, što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopeniju),
- značajno povećano razaranje crvenih krvnih stanica,
- smanjeno mokrenje (tegobe s bubrežima),
- povećanje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima),
- smetenost ili promjenu razine budnosti,
- bol u prsištu ili anginu pektoris,
- nedostatak daha, ili
- trombozu (zgrušavanje krvi).

Ako imate neki od ovih simptoma, obratite se liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave izazvane lijekom Soliris obično su blage ili umjerene. Liječnik će razgovarati s Vama o mogućim nuspojavama i objasniti rizike i koristi lijeka Soliris prije početka liječenja.

Najčešće zabilježene nuspojave bile su glavobolja (koja se javljala češće u početku liječenja), snižen broj bijelih krvnih stanica, a najozbiljnija nuspojava bila je meningokokna infekcija.

Ako niste sigurni kakve su to nuspojave navedene ispod, zamolite liječnika da Vam objasni.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba: glavobolja, nizak broj bijelih krvnih stanica

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- teška infekcija (sepsa, septički šok, meningokokna sepsa), infekcija moždanih ovojnica (meningokokni meningitis), infekcija pluća (pneumonija), bronhitis, gljivična infekcija (infekcija plijesnima iz roda *Aspergillus*), infekcija zglobova (bakterijski artritis), obična prehlada (nazofaringitis), "groznicu" na usnama (herpes simpleks), želučana gripa (gastrointestinalna infekcija), infekcija mokraćnog sustava (infekcija mokraćnih puteva), upala mokraćnog mjehura, virusna infekcija
- relativno mali broj krvnih pločica u krvi (trombocitopenija), raspadanje crvenih krvnih stanica (hemoliza)
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaktička reakcija)
- omaglica, trnci u dijelu tijela (parestezija), promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- iznenadni i brzi nastanak vrlo visokog krvnog tlaka
- infekcija gornjih dišnih puteva, kašalj, začepljen nos (kongestija nosa), nadražnost grla ili bol u grlu (faringolaringealna bol)
- proljev, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, zatvor, nelagoda u trbuhu nakon obroka (dispepsija)
- osip, gubitak kose (alopecija), suha koža, svrbež kože (pruritus)
- bol u udovima ili zglobovima (ruke i noge), bolovi u mišićima, bol u leđima i vratu
- poteškoće ili bol pri mokrenju (dizurija)
- spontana erekcija
- oticanje (edem), reakcija povezana s infuzijom, nelagoda u prsištu, vrućica (pireksija), zimica, osjećaj umora (umor), osjećaj slabosti (astenija).

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- infekcija, gljivična infekcija, nakupljanje gnoja (apsces), infekcije kože (celulitis), gripa (influenca), infekcija desni, sinusitis, infekcija zuba, impetigo
- tumor kože (melanom), poremećaj koštane srži
- abnormalno zgrušavanje krvi, sljepljivanje stanica, abnormalnosti faktora zgrušavanja, smanjeni broj crvenih krvnih stanica zbog čega koža može izgledati blijeda i što može prouzročiti slabost i zaduhu, niska razina jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu limfociti, osjećaj lupanja srca
- bolest pretjerano aktivne štitne žlijezde (Basedowljeva bolest)
- gubitak apetita
- depresija, tjeskoba, otežano spavanje, poremećaj spavanja, abnormalni snovi, nagle promjene raspoloženja
- nesvjestica
- zamagljen vid, nadraženost oka
- zvonjenje u ušima
- visok krvni tlak, nizak krvni tlak, modrica, navale vrućine, poremećaj vena
- krvarenje iz nosa, curenje iz nosa
- upala potrbušnice (tkiva koje oblaže većinu trbušnih organa), neuobičajeno vraćanje hrane iz želuca, bol u desnimama
- žuta boja kože i/ili bjeloočnica (žutica)
- koprivnjača, upala kože, crvenilo kože, crvene ili ljubičaste mrlje pod kožom, poremećaj boje kože, pojačano znojenje
- grč mišića usta, grčevi u mišićima, tresavica
- poremećaj bubrega, krv u mokraći
- menstrualni poremećaj
- bol u prsištu, bol na mjestu primjene infuzije, abnormalno istjecanje lijeka iz vene za vrijeme infuzije, bolest slična gripu, osjećaj vrućine
- povećanje jetrenih enzima, smanjenje udjela krvnog volumena koji pripada crvenim krvnim stanicama, smanjenje koncentracije proteina koji prenosi kisik u crvenim krvnim stanicama.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

5. Kako čuvati Soliris

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji nakon "Rok valjanosti/EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočice lijeka Soliris u originalnom pakovanju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 3 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrijeđivanja, lijek treba primijeniti u roku od 24 sata.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što Soliris sadrži

- Djelatna tvar je ekulizumab (300 mg/30 ml u bočici što odgovara 10 mg/ml).

- Drugi sastojci su:
 - natrijev dihidrogenfosfat
 - natrijev hidrogenfosfat
 - natrijev klorid
 - polisorbit 80 (biljnog porijekla)
- Otapalo: voda za injekcije

Kako Soliris izgleda i sadržaj pakovanja

Soliris je koncentrat za otopinu za infuziju (30 ml u bočici – veličina pakovanja: 1).
Soliris je bistra i bezbojna otopina.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

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

Proizvođač

Almac Pharma Service
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Velika Britanija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

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

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

България

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Česká republika

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

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

Danmark

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

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

Deutschland

Alexion Pharma Germany
Arnulfstr. 19
80335 München
Deutschland

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

Eesti

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

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

Ελλάδα

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

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

España

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

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

Magyarország

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

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

Malta

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

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

Nederland

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

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

Norge

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

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

Österreich

Alexion Pharma Germany
Arnulfstr. 19
80335 München
Deutschland

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

Polska

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

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

France

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

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

Hrvatska

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

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

Ireland

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

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

Ísland

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

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

Italia

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

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

Portugal

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

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

România

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

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

Slovenija

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

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

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

Κύπρος

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

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

Latvija

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

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

Sverige

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

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

United Kingdom

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Drugi izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge web stranice o rijetkim bolestima i liječenjima istih.

Upute za primjenu za zdravstvene djelatnike koji rukuju lijekom Soliris

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim djelatnicima:

1 - Kako se Soliris isporučuje?

Jedna bočica lijeka Soliris sadrži 300 mg djelatne tvari u 30 ml otopine lijeka.

2 - Prije primjene

Rekonstituciju i razrjeđivanje treba provesti u skladu s pravilima dobre prakse, osobito s obzirom na asepsu.

Soliris treba pripremiti za primjenu za to osposobljen zdravstveni djelatnik koristeći aseptičku tehniku.

- Pregledajte otopinu lijeka Soliris da ne sadrži čestice i da nije promijenila boju.
- Izvucite potrebnu količinu lijeka Soliris iz bočice (bočica) pomoću sterilne štrcaljke.
- Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.
- Razrijedite Soliris do konačne koncentracije od 5 mg/ml (početna koncentracija podijeljena s 2) dodavanjem odgovarajuće količine otapala u infuzijsku vrećicu. Za doze od 300 mg, upotrijebite 30 ml lijeka Soliris (10 mg/ml) i dodajte 30 ml otapala. Za doze od 600 mg, upotrijebite 60 ml lijeka Soliris i dodajte 60 ml otapala. Za doze od 900 mg upotrijebite 90 ml lijeka Soliris i dodajte 90 ml otapala. Za doze od 1200 mg upotrijebite 120 ml lijeka Soliris i dodajte 120 ml otapala. Konačni volumen od 5 mg/ml razrijeđene otopine lijeka Soliris iznosi 60 ml za dozu od 300 mg, 120 ml za dozu od 600 mg, 180 ml za dozu od 900 mg ili 240 ml za dozu od 1200 mg.
- Otapala su 0,9%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (9 mg/ml), 0,45%-tna otopina natrijevog klorida za injekciju (4,5 mg/ml) ili 5%-tna glukoza u vodi.
- Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka Soliris kako bi se sadržaj lijeka temeljito pomiješao s otapalom.
- Razrijeđenu otopinu treba pustiti da se ugrije na sobnu temperaturu [18 – 25 °C] prije primjene izlaganjem zraku okoline.
- Razrijeđena otopina ne smije se zagrijavati u mikrovalnoj pećnici niti pomoću ikakvog drugog izvora topline osim sobne temperature.
- Bacite neiskorišteni dio lijeka u bočici, jer ne sadrži konzervanse.
- Razrijeđena otopina lijeka Soliris može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 sata prije primjene.

3 - Primjena

- Nemojte primijeniti Soliris kao brzu intravensku ili bolus injekciju.
- Soliris se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom.
- Razrijeđena otopina lijeka Soliris treba se primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 25 do 45 minuta običnom infuzijom, pomoću pumpe tipa štrcaljke ili infuzijske pumpe. Nije potrebno zaštititi razrijeđenu otopinu lijeka Soliris od svjetlosti tijekom primjene bolesniku.

Bolesnika treba nadzirati tijekom jednog sata nakon infuzije. Ako tijekom primjene lijeka Soliris nastupi nuspojava, infuziju treba usporiti ili prekinuti ovisno o procjeni liječnika. Ako se infuzija uspori, ukupno trajanje infuzije ne smije biti dulje od dva sata u odraslih i adolescenata i četiri sata u djece mlađe od 12 godina.

4 - Posebno rukovanje i čuvanje

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti. Bočice lijeka Soliris u originalnom pakovanju mogu se izvaditi iz hladnjaka **samo jednokratno na najviše 3 dana**. Na kraju tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

DODATAK IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I OSNOVE ZA PREPORUKU PROMJENE UVJETA
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

S obzirom na procjenu periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR) koju je Povjerenstvo za procjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) provelo za lijek Soliris, PRAC donosi sljedeće znanstvene zaključke:

Na temelju dostupnih podataka koji se odnose na infekciju aspergiloza, PRAC smatra da je informacije o lijeku potrebno izmijeniti. U bazi podataka farmakovigilancije nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nađeno je ukupno 16 slučajeva infekcije *Aspergillusom*. Od toga je 15 slučajeva ustanovljeno u ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet, a 1 u kliničkom ispitivanju. Od tih 16 slučajeva, 12 je imalo smrtni ishod; 1 slučaj bio je povezan s primjenom Solirisa u transplantaciji bubrega, 1 u transplantaciji srca, 5 u transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (HSCT), 3 u liječenju paroksizmalne noćne hemoglobinurije (PNH), 1 u liječenju bolesti hladnih aglutinina i 1 u liječenju atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma (aHUS). U svim zabilježenim slučajevima infekcije *Aspergillusom*, bolesnici su imali značajne osnovne čimbenike rizika prije liječenja ekulizumabom, uključujući imunosupresiju, izloženost pri radovima gradnje ili rušenja, tešku pancitopeniju zbog aplastične anemije te već postojeće oštećenje pluća ili infekciju *Aspergillusom*. Međutim, uloga ekulizumaba ne može se isključiti. Stoga PRAC preporučuje da se sukladno tome infekcija *Aspergillusom* uključi u popis nuspojava u Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i Uputu o lijeku za Soliris. Budući da je jedan slučaj opisan u dva ispitivanja (C10-001 i C10-002) (N=84), incidencija infekcije *Aspergillusom* iznosi 1/84 ili 1,2% (tj. učestalost je 'česta').

Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) prihvaća znanstvene zaključke PRAC-a.

Osnove za preporuku promjena uvjeta odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za Soliris, CHMP smatra da je za primjenu ovog lijeka koji sadržava djelatnu tvar EKULIZUMAB, omjer koristi i rizika povoljan uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP preporučuje promjenu uvjeta odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.