VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Eculizumab er et humanisert monoklonalt $IgG_{2/4\kappa}$-antistoff produsert i NS0 cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

Ett hetteglass med 30 ml inneholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Etter fortynning er den endelige konsentrasjonen av oppløsningen som skal infunderes 5 mg/ml.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Natrium (5 mmol per hetteglass).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, pH 7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Soliris er indisert til voksne og barn til behandling av pasienter med:
- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Holdepunkter for klinisk effekt er demonstrert hos pasienter med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner (se pkt. 5.1).
- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Soliris må gis av helsepersonell og under veileding av en lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske og/eller renale sykdommer.

Dosering

Voksne pasienter:

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH):
Ved PNH består doseringsregimet for voksne pasienter (≥ 18 år) av en 4 ukers startfase fulgt av en vedlikeholdsfase:
- Startfase: 600 mg Soliris gitt som en 25-45 minutters intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
- Vedlikeholdsfase: 900 mg Soliris gitt som en 25-45 minutters intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 900 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon hver 14.±2 dag (se pkt. 5.1).

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS):
Ved atypisk HUS består doseringsregimet hos voksne pasienter (≥ 18 år) av en 4 ukers startfase etterfulgt av en vedlikeholdsfase:

- Startfase: 900 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
- Vedlikeholdsfase: 1200 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 1200 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters intravenøs infusjon hver 14.±2 dag (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon:
Pediatriske pasienter med PNH eller atypisk HUS med kroppsvekt ≥ 40 kg behandles med de respektive anbefalte voksendoseringene.

Hos pediatriske pasienter med PNH eller atypisk HUS med kroppsvekt under 40 kg består doseringsregimet for Soliris av:

Pasientens kroppsvekt	Startfase	Vedlikeholdsfase
30 til < 40 kg	600 mg ukentlig x 2	900 mg i uke 3, deretter 900 mg hver 2. uke
20 til < 30 kg	600 mg ukentlig x 2	600 mg i uke 3, deretter 600 mg hver 2. uke
10 til < 20 kg	600 mg ukentlig x 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 2. uke
5 til < 10 kg	300 mg ukentlig x 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 3. uke

Soliris er ikke undersøkt hos pasienter med PNH som veier mindre enn 40 kg. Dosering av Soliris hos PNH-pasienter som veier mindre enn 40 kg er basert på doseringen som brukes hos pasienter med atypisk HUS som veier mindre enn 40 kg.

Hos voksne og pediatriske pasienter med atypisk HUS er tilleggsdoser med Soliris nødvendig ved samtidig plasmaferese/plasmainfusjon (plasmaferese/plasmautskifting eller infusjon med ferskfrosset plasma):

Type plasmabehandling	Sist benyttede Solirisdose	Tilleggsdose med Soliris for hver plasmabehandling	Tidspunkt for tilleggsdose med Soliris
Plasmaferese eller plasmautskifting	300 mg	300 mg for hver plasmaferese eller plasmautskifting	Innen 60 minutter etter hver plasmaferese eller plasmautskifting
	≥ 600 mg	600 mg for hver plasmaferese eller plasmautskifting	
Infusjon med ferskfrosset plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusjon av ferskfrosset plasma	60 minutter før hver infusjon av ferskfrosset plasma

Overvåking av behandlingen
Pasienter med atypisk HUS bør overvåkes med hensyn til tegn og symptomer på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se pkt. 4.4 Laboratorieovervåking ved atypisk HUS).
Med mindre seponering av Soliris er klinisk indisert, anbefales det at behandlingen med Soliris fortsetter livet ut (se pkt. 4.4).

Eldre
Soliris kan gis til pasienter over 65 år. Det er ingen holdepunkter for at spesielle forholdsregler er nødvendige når eldre personer behandles, selv om erfaring med Soliris hos denne pasientgruppen fortsatt er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.1).

Nedsatt leverfunksjon
Sikkerhet og effekt av Soliris er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte
Må ikke gis som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon. Soliris skal kun gis ved intravenøs infusjon som beskrevet under.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.
Den fortynnede oppløsningen av Soliris bør gis ved intravenøs infusjon over 25-45 minutter hos voksne og 1–4 timer hos pediatriske pasienter ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnede oppløsningen av Soliris mot lys ved administrering til pasienten.
Pasienter bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av Soliris, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride 2 timer hos voksne og ungdom (i alderen 12 til < 18 år) og 4 timer hos barn < 12 år.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor eculizumab, museproteiner eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Behandling med Soliris skal ikke startes hos pasienter (se pkt. 4.4):
- med pågående *Neisseria meningitidis*-infeksjon.
- som ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis* (med mindre de får forebyggende behandling med egnede antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringen).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Soliris forventes ikke å påvirke den aplastiske komponenten ved anemi hos pasienter med PNH.

Meningokokkinfeksjon
På bakgrunn av virkningsmekanismen gjør bruk av Soliris pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*). Disse pasientene kan være utsatt for sykdom forårsaket av uvanlige serogrupper (for eksempel X), selv om meningokokksykdom forårsaket av enhver serogruppe kan oppstå. For å redusere infeksjonsrisikoen, må alle pasienter vaksineres minst 2 uker før de får Soliris, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med Soliris oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som får behandling med Soliris før det har gått 2 uker etter at de har fått meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringen. Vaksiner mot serotype A, C, Y, W135 og B, hvis tilgjengelig, anbefales for å forebygge vanlige patogene serotyper av meningokokkbakterien. Pasienter må vaksineres eller revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksinering.

Vaksinering er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med Soliris. Alle pasienter bør overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, utredes omgående ved mistanke om infeksjon og behandles med egnede antibiotika ved behov. Pasienter bør informeres om slike tegn og symptomer og hvordan oppsøke legehjelp omgående. Leger må diskutere fordeler og risiko ved behandling med Soliris med pasienten og gi dem en informasjonsbrosjyre beregnet for pasienter og et pasientkort (se beskrivelse i pakningsvedlegg).

Andre systemiske infeksjoner
På bakgrunn av virkningsmekanismen bør behandling med Soliris gis med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner. Pasienter kan være mer utsatte for infeksjoner, spesielt med

innkapslede bakterier. Pasienter bør gis informasjon fra pakningsvedlegget for å øke deres oppmerksomhet overfor potensielt alvorlige infeksjoner og tegn og symptomer på dette.

Infusjonsreaksjoner
Administrering av Soliris kan gi infusjonsreaksjoner eller immunogenitet som kan gi allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi), selv om forekomst av forstyrrelser i immunsystemet innen 48 timer etter administrering av Soliris ikke var forskjellig fra placebobehandling i studier av PNH, atypisk HUS og andre studier utført med Soliris. I kliniske studier fikk ingen pasienter med PNH eller atypisk HUS infusjonsreaksjon som krevde seponering av Soliris. Administrering av Soliris bør avbrytes hos alle pasienter som får alvorlige infusjonsreaksjoner og egnet medisinsk behandling bør gis.

Immunogenitet
I alle de kliniske studiene er det i sjeldne tilfeller påvist antistoffresponser hos pasienter behandlet med Soliris. I placebokontrollerte studier er det rapportert antistoffrespons med en frekvens (3,4 %) tilsvarende som med placebo (4,8 %). Hos pasienter med atypisk HUS behandlet med Soliris, ble det påvist antistoffer mot Soliris hos 3/100 (3 %) med ECL–test basert på sandwich-prinsippet. 1/100 (1 %) pasienter med atypisk HUS hadde lave positive verdier for nøytraliserende antistoffer. Det er ikke observert noen sammenheng mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Immunisering
Før oppstart av behandling med Soliris, anbefales det at pasienter med PHN eller atypisk HUS starter med immuniseringer i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering. I tillegg må alle pasienter vaksineres mot meningokokker minst 2 uker før de får Soliris, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med Soliris oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som får behandling med Soliris før det er gått 2 uker etter å ha fått meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringen. Vaksiner mot serotypene A, C, Y, W135 og B, hvis tilgjengelig, anbefales for å forebygge vanlige patogene serotyper av meningokokkbakterien (se meningokokkinfeksjon).

Pasienter < 18 år må vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumenokokkinfeksjoner, og det er strengt nødvendig å følge de nasjonale vaksinasjonsanbefalingene for hver aldersgruppe.

Antikoagulantia behandling
Behandling med Soliris skal ikke påvirke antikoagulantia behandling.

Laboratorieovervåking ved PNH
PNH-pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på intravaskulær hemolyse, inkludert serumnivåer av laktatdehydrogenase (LDH). PNH-pasienter som får behandling med Soliris bør tilsvarende overvåkes for intravaskulær hemolyse ved måling av LDH-nivåer, og kan ha behov for dosejustering innenfor den anbefalte doseringsplanen med hver 14.±2 dag i vedlikeholdsfasen (inntil hver 12. dag).

Laboratorieovervåking ved atypisk HUS
Pasienter med atypisk HUS som får behandling med Soliris bør overvåkes for trombotisk mikroangiopati ved måling av blodplatetall, serumnivåer av LDH og serumkreatinin, og kan ha behov for dosejustering innenfor den anbefalte doseringsplanen med hver 14.±2 dag i vedlikeholdsfasen (inntil hver 12. dag).

Seponering av behandling ved PNH
Hvis pasienter med PNH seponerer behandling med Soliris bør disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse. Alvorlig hemolyse påvises ved serumnivåer av LDH over nivået før behandling, sammen med noe av følgende: over 25 % absolutt fall i PNH-klonestørrelse (i fravær av fortynning på grunn av transfusjon) i løpet av en uke eller mindre, hemoglobinnivå < 5 g/dl eller et fall > 4 g/dl i løpet av en uke eller mindre, angina, endret mental

status, 50 % økning i serumnivå av kreatinin eller trombose. Alle pasienter som seponerer Soliris skal overvåkes i minst 8 uker for å påvise alvorlig hemolyse og andre reaksjoner.
Dersom det oppstår alvorlig hemolyse etter seponering av Soliris, skal følgende prosedyrer/behandlinger vurderes: blodtransfusjon (pakkede røde blodceller (RBC)) eller utskiftningstransfusjon hvis PNH-RBC er > 50 % av totale RBC ved flowcytometri, antikoagulantia behandling, kortikosteroider eller gjenopptatt behandling med Soliris. I kliniske PNH-studier seponerte 16 pasienter behandlingsopplegget med Soliris. Alvorlig hemolyse ble ikke observert.

Seponering av behandling ved atypisk HUS
Det er hos noen pasienter observert komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati (TMA) så tidlig som etter 4 uker og opptil 127 uker etter seponering av behandling med Soliris. Seponering av behandling skal kun vurderes dersom det er medisinsk forsvarlig.

I en klinisk studie av atypisk HUS, seponerte 61 pasienter (21 barn) behandling med Soliris med en median oppfølgingsperiode på 24 uker. Det ble observert 15femten alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati (TMA) hos 12 pasienter etter seponering av behandling. Det oppstod 2 alvorlige TMA-komplikasjoner hos ytterligere 2 pasienter, som fikk redusert dose med Soliris utenfor det godkjente doseregimet (se pkt. 4.2). Det oppstod alvorlige TMA-komplikasjoner hos pasienter uavhengig av om de hadde en identifisert genetisk mutasjon, høyrisiko polymorfisme eller autoantistoffer. Det oppstod alvorlige medisinske tilleggskomplikasjoner hos disse pasientene, herunder alvorlig forverring av nyrefunksjon, sykdomsrelatert innleggelse og progresjon til terminal nyresykdom med behov for dialyse. På tross av gjenoppstart av behandling med Soliris etter seponering, forekom progresjon til terminal nyresykdom hos én pasient.

Ved seponering av Soliris hos pasienter med atypisk HUS, skal disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati. Det er mulig at overvåking ikke er tilstrekkelig til å forutsi eller forebygge alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati hos pasienter med atypisk HUS etter seponering av Soliris.

Alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati etter seponering kan påvises ved hjelp av (i) enten to av følgende eller gjentatte målinger av én av følgende: en reduksjon i blodplatetall på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller det høyeste blodplatetallet under behandling med Soliris, en økning i serumnivå av kreatinin på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller nadir under behandling med Soliris, eller en økning i serumnivå av LDH på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller nadir under behandling med Soliris, eller (ii) én av følgende: en endring i mental status eller krampeanfall, angina eller dyspné, eller trombose.

Ved alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati etter seponering av Soliris skal gjenoppstart av behandlingen med Soliris, støttende behandling med plasmaferese/plasmainfusjon eller egnede organspesifikke støttende tiltak inkludert renal støtte med dialyse, respirasjonsstøtte med mekanisk ventilering eller antikoagulantia behandling vurderes.

Opplæringsmateriell
Alle leger som ønsker å forskrive Soliris må forsikre seg om at de kjenner til informasjonen i veiledningen om forskrivning beregnet på leger. Leger må diskutere nytte og risiko ved behandling med Soliris med pasientene og gi dem en brosjyre med pasientinformasjon og et pasientkort. Pasienten bør informeres om at de må oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart ved utvikling av feber, hodepine samtidig med feber og/eller nakkestivhet eller overfølsomhet overfor lys, da dette kan være tegn på meningokokkinfeksjon.

Hjelpestoffer
Dette legemidlet inneholder 5 mmol natrium per hetteglass. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder
Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under behandling og inntil 5 måneder etter behandling.

Graviditet
For Soliris foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet.

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med eculizumab (se pkt. 5.3).

Det er kjent at humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker, og det er derfor mulig at eculizumab kan forårsake terminal komplementhemming i fosterets sirkulasjon. Soliris skal derfor bare gis til en gravid kvinne hvis strengt nødvendig.

Amming
Det er ukjent om eculizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Da mange legemidler og immunglobuliner utskilles i morsmelk, og på grunn av faren for alvorlige bivirkninger hos barn som ammes, bør ammingen avbrytes under behandling og inntil 5 måneder etter behandling.

Fertilitet
Ingen spesifikke fertilitetsstudier er blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Soliris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Den vanligste bivirkningen var hodepine (forekom hovedsakelig ved oppstart av behandlingen), og den alvorligste bivirkningen var meningokokksepsis.

Bivirkninger i tabellform
Tabell 1 viser bivirkninger fra spontane rapporter og i kliniske studier med PNH og atypisk HUS. Bivirkninger rapportert med frekvens svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10) eller mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100) med eculizumab er oppført etter organklassesystem og foretrukket betegnelse. Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert hos 302 pasienter inkludert i studier med PNH og atypisk HUS samt etter markedsføring

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Meningokokksepsis, aspergillusinfeksjon, bakteriell artritt, infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, bronkitt, oral herpes, urinveisinfeksjon, virusinfeksjon	Meningokokkmeningitt, neisseriainfeksjon, sepsis, septisk sjokk, pneumoni, infeksjon i nedre luftveier, soppinfeksjon, *Haemophilus influenzae*-infeksjon, abscess, cellulitt, influensa, gastrointestinal infeksjon, cystitt, gingival infeksjon, infeksjon, sinusitt, impetigo tanninfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)			Malignt melanom, myelodysplastisk syndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni, leukopeni, hemolyse*	Koagulopati, agglutinering av røde blodceller, unormal nivå av koagulasjonsfaktor, anemi, lymfopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Anafylaktisk reaksjon	Hypersensitivitet
Endokrine sykdommer			Basedows sykdom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt matlyst	Anoreksi
Psykiatriske lidelser			Depresjon, angst, insomni, søvnforstyrrelser, unormale drømmer, humørsvingninger
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dysgeusi	Synkope, tremor, parestesi
Øyesykdommer			Tåkesyn, konjunktival irritasjon
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, vertigo
Hjertesykdommer			Palpitasjon
Karsykdommer		Hypotensjon	Akselerert hypertensjon, hypertensjon, hematom, hetetokter, venesykdom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné, hoste, nasal kongestion, faryngolaryngeale smerter, rhinoré	Epistakse, irritasjon i svelget
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter, konstipasjon, dyspepsi	Peritonitt, gastroøsofageal reflukssykdom, abdominal distensjon, gingival smerte
Sykdommer i lever og galleveier			Gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, alopesi, pruritus	Urtikaria, dermatitt, erytem, petekkier, depigmentering av hud, hyperhidrose, tørr hud

MedDRA organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Sykdommer i muskler bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi, muskelspasmer, skjelettsmerter, ryggsmerter, nakkesmerter, smerter i ekstremiteter	Trismus, hevelse i ledd
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon, hematuri, dysuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Spontan penisereksjon, menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødem, ubehag i brystet, pyreksi, frysninger, fatigue, asteni, influensalignende sykdom	Smerter i brystet, parestesi på infusjonsstedet, smerter på infusjonsstedet, ekstravasasjon, varmefølelse
Undersøkelser		Positiv Coombs test*	Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, redusert hematokrit, redusert hemoglobin
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Infusjonsrelatert reaksjon,

** Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger
I alle de kliniske studiene med PNH og atypisk HUS var den mest alvorlige bivirkningen meningokokksepsis (se pkt. 4.4). Antistoffer mot Soliris ble påvist hos 2 % av PNH-pasientene med en ELISA–test og 3 % av pasientene med atypisk HUS med ECL–test (sandwich-type). Som med alle proteiner er det fare for immunogenitet.

I kliniske studier med PNH er tilfeller av hemolyse rapportert etter glemt eller forsinket Solirisdose (se også pkt. 4.4).

I kliniske studier med atypisk HUS er tilfeller av komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati rapportert etter glemt eller forsinket Solirisdose (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon
Hos barn og ungdom med PNH (i alderen 11 år opp til 18 år) inkludert i den pediatriske PNH-studien M07-005, så sikkerhetsprofilen ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter. Den vanligste bivirkningen rapportert hos pediatriske pasienter var hodepine.

Hos pasienter med atypisk HUS sammenfaller sikkerhetsprofilen hos ungdom (pasienter i alderen 12 år til < 18 år) med den som er sett hos voksne. Hos pediatriske pasienter med atypisk HUS (i alderen 2 måneder til < 18 år) inkludert i atypisk HUS–studier C08–002, C08–003, C09-001r og C10–003, var sikkerhetsprofilen tilsvarende den som er sett hos voksne pasienter med atypisk HUS. Sikkerhetsprofilen synes å være lik i de forskjellige pediatriske aldersgruppene.

Pasienter med andre sykdommer
Sikkerhetsdata fra andre kliniske studier

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet i 11 kliniske studier med 716 pasienter eksponert for eculizumab i seks sykdomsgrupper utenom PNH og atypisk HUS. En uvaksinert pasient med diagnosen idiopatisk membranglomerulonefropati fikk meningokokkmeningitt. Med hensyn til andre bivirkninger, og alle dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hos pasienter med andre diagnostiserte sykdommer enn PNH (n=526 pasienter med Soliris, n=221 pasienter med placebo) tatt i betraktning, var bivirkninger rapportert med Soliris med en frekvens på 2 % eller mer enn frekvensen rapportert med placebo: øvre luftveisinfeksjon, utslett og skader.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04A A25

Soliris er et rekombinant, humanisert monoklonalt $IgG_{2/4k}$-antistoff som bindes til humant C5-komplementprotein og hemmer aktivering av det terminale komplement. Soliris-antistoffet inneholder humane konstante regioner og komplementærbestemmende regioner fra mus som er festet på den humane rammen av variable regioner av lette og tunge kjeder. Soliris består av to tunge kjeder med 448 aminosyrer og to lette kjeder med 214 aminosyrer og har en molekylvekt på ca. 148 kDa.

Soliris produseres i musemyelom (NS0 cellelinje) ekspresjonssystem og renses ved affinitets- og ionebytterkromatografi. Tilvirkningsprosessen for legemiddelsubstans i bulk omfatter også spesifikke trinn for virusinaktivering og -fjerning.

Virkningsmekanisme

Eculizumab, virkestoffet i Soliris, er en hemmer av det terminale komplement som spesifikt bindes til komplementprotein C5 med høy affinitet, og dermed hemmer spalting til C5a og C5b og hindrer dannelse av det terminale komplementkompleks C5b-9. Eculizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktiveringen som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser.

Behandling med Soliris hos PNH-pasienter blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og den påfølgende komplementmedierte intravaskulære hemolysen.
En serumkonsentrasjon av eculizumab på ca. 35 mikrogram/ml er tilstrekkelig for tilnærmet fullstendig hemming av terminal komplementmediert intravaskulær hemolyse hos de fleste PNH-pasienter.
Ved PNH ga kronisk administrering av Soliris en rask og vedvarende reduksjon av komplementmediert hemolytisk aktivitet.

Behandling med Soliris hos pasienter med atypisk HUS blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og påfølgende komplementmediert trombotisk mikroangiopati.

Ved administrering som anbefalt viste alle pasienter som ble behandlet med Soliris rask og vedvarende reduksjon i terminal komplementaktivitet. En serumkonsentrasjon av eculizumab på ca.

50-100 mikrogram/ml er tilstrekkelig for tilnærmet fullstendig hemming av terminal komplementaktivitet hos alle pasienter med atypisk HUS.

Ved atypisk HUS ga kronisk administrering av Soliris en rask og vedvarende reduksjon av komplementmediert trombotisk mikroangiopati.

Klinisk effekt og sikkerhet

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Sikkerhet og effekt av Soliris hos PNH-pasienter med hemolyse ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 26 ukers studie (C04-001). PNH-pasienter ble også behandlet med Soliris i en enarmet 52 ukers studie (C04-002) og i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Pasientene fikk meningokokkvaksinering før de fikk Soliris. I alle studiene var dosen av eculizumab 600 mg hver 7.±2 dager i 4 uker, etterfulgt av 900 mg hver 7.±2 dager senere, og deretter 900 mg hver 14.±2 dager ut studieperioden. Soliris ble gitt som en intravenøs infusjon over 25-45 minutter. Det ble også startet opp en ikke-intervensjons observasjonsstudie med et register over pasienter med PNH (M07-001), for å karakterisere den naturlige PNH-historien hos ubehandlede pasienter samt klinisk resultat i løpet av behandlingen med Soliris.

I studie C04-001 (TRIUMPH) ble PNH-pasienter med minst 4 transfusjoner de siste 12 månedene samt minst 10 % PNH-celler og platetall på minst 100 000/mikroliter bekreftet ved flowcytometri, randomisert til Soliris (n=43) eller placebo (n=44). Før randomisering hadde alle pasientene en observasjonsperiode for å bekrefte behovet for RBC-transfusjon og identifisere en hemoglobin-konsentrasjon (grenseverdi) som kunne definere den enkelte pasients hemoglobinstabilisering og transfusjonsutfall. Grenseverdien for hemoglobin var ≤9 g/dl hos pasienter med symptomer og ≤7 g/dl hos pasienter uten symptomer. Primære effektendepunkter var hemoglobinstabilisering (pasienter som beholdt en hemoglobinkonsentrasjon over grenseverdien og unngikk RBC-transfusjon i hele perioden på 26 uker) og behov for blodtransfusjon. Fatigue og helserelatert livskvalitet var relevante sekundære endepunkter. Hemolyse ble overvåket hovedsakelig ved måling av serumnivåer av LDH, og andelen av PNH-RBC ble målt ved flowcytometri. Pasienter som fikk antikoagulantia behandling og systemiske kortikosteroider ved start fortsatte med disse legemidlene. Vesentlige pasientfaktorer ved start var i balanse (se tabell 2).

I den ikke-kontrollerte studien C04-002 (SHEPHERD) fikk PNH-pasienter med mint én transfusjon de siste 24 månedene og minst 30 000 plater/mikroliter, Soliris i en periode på 52 uker. Samtidige legemidler omfattet antikoagulantia hos 63 % av pasientene og systemiske kortikosteroider hos 40 % av pasientene. Pasientfaktorer ved start er vist i tabell 2.

Tabell 2: Pasientdemografi og pasientfaktorer i C04-001 og C04-002

	C04-001		**C04-002**
Parameter	**Placebo** n=44	**Soliris** n=43	**Soliris** n=97
Gjennomsnittsalder (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kjønn - Kvinner (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastisk anemi eller MDS i anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidige antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidige steroider/immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Seponert behandling	10	2	1
PRBC de siste 12 månedene (median (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Gjennomsnittlig Hb-nivå (g/dl), grenseverdi (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH-nivå før behandling (median, E/liter)	2234,5	2032,0	2051,0
Fritt hemoglobin ved start (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH hadde studiepasienter behandlet med Soliris signifikant redusert (p< 0,001) hemolyse som ga bedring av anemi vist ved økt hemoglobinstabilisering og redusert behov for RBC-transfusjon, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (se tabell 3). Disse effektene ble sett hos pasienter i alle tre strata av RBC-transfusjon før studien (4-14 enheter, 15-25 enheter, >25 enheter). Etter 3 ukers behandling med Soliris rapporterte pasientene mindre tretthet og bedre helserelatert livskvalitet. På grunn av antall pasienter og studiens varighet, kunne ikke effekten av Soliris på tromboseepisoder bestemmes. I SHEPHERD-studien fullførte 96 av de 97 inkluderte pasientene studien (én pasient døde etter en tromboseepisode). Reduksjon av intravaskulær hemolyse, målt ved serumnivå av LDH, vedvarte i behandlingsperioden og ga færre transfusjoner, redusert behov for RBC-transfusjon og mindre fatigue. Se tabell 3.

Tabell 3: Effektresultater i C04-001 og C04-002

	C04-001			**C04-002***	
	Placebo n=44	**Soliris** n=43	**P–verdi**	**Soliris** n=97	**P–verdi**
Prosentandel av pasienter med stabilisert hemoglobinnivå ved studieslutt	0	49	< 0,001	N/A	
PRBC-transfusjon under behandling (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Ingen transfusjoner under behandling (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-nivå ved studieslutt (median, E/liter)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC ved studieslutt (median, E/liter Soliris-dag)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Fritt hemoglobin ved studieslutt (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fatigue (effektstørrelse)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Resultater fra studie C04-002 refererer til sammenligning før og etter behandling.

Av de 195 pasientene inkludert i C04-001, C04-002 og andre tidlige studier, ble PNH-pasienter behandlet med Soliris inkludert i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Alle pasienter beholdt en reduksjon av intravaskulær hemolyse i hele perioden med eksponering for Soliris som varierte fra 10 til 54 måneder. Det var færre tromboseepisoder ved behandling med Soliris enn i en tilsvarende periode før behandling. Dette funnet ble imidlertid vist i ikke-kontrollerte kliniske studier.

PNH-registeret (M07-001) ble benyttet til å evaluere effekten av Soliris hos PNH-pasienter uten tidligere historie med RBC-transfusjoner. Disse pasientene hadde høy sykdomsaktivitet, definert ved høy hemolyse (LDH ≥ 1,5x ULN) og tilstedeværelsen av relaterte klinisk(e) symptomer(er): fatigue, hemoglobinuri, abdominale smerter, kortpustethet (dyspné), anemi (hemoglobin < 100 g/liter), alvorlige vaskulære komplikasjoner (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon.

I PNH-registeret ble det observert at pasienter behandlet med Soliris hadde en reduksjon i hemolyse og relaterte symptomer. Ved 6 måneder hadde pasienter behandlet med Soliris uten tidligere historie med RBC-transfusjoner signifikant (p< 0,001) reduserte LDH-nivåer (median LDH av 305 E/liter; tabell 4). Videre opplevde 74 % av pasientene som ble behandlet med Soliris klinisk viktige forbedringer i FACIT-Fatigue-score (dvs. økning på 4 poeng eller mer) og 84 % opplevde forbedringer i EORTC-fatigue-score (dvs. reduksjon med 10 poeng eller mer).

Tabell 4: Effektresultater (LDH-nivå og FACIT-Fatigue) hos pasienter med PNH og ingen tidligere historie med transfusjoner i M07-001

Parameter	M07-001 Soliris Ingen transfusjon
LDH-nivå ved baseline (median , E/liter)	n=43 1447
LDH-nivå ved 6 måneder (median, E/liter)	n=36 305
FACIT-Fatigue score ved baseline (median)	n=25 32
FACIT-Fatigue score ved siste tilgjengelige vurdering (median)	n=31 44

FACIT-Fatigue måles på en skala fra 0-52, hvor høyere verdier indikerer mindre fatigue

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

Effekten av Soliris ved behandling av atypisk HUS ble undersøkt hos 100 pasienter i fire prospektive, kontrollerte studier, tre med unge og voksne pasienter (C08-002A/B, C08-003A/B, C10–004), én med unge og pediatriske pasienter (C10–003) og hos 30 pasienter i en retrospektiv studie (C09-001r).

C08-002A/B-studien var en prospektiv, kontrollert, åpen studie som inkluderte pasienter i tidlig fase av atypisk HUS med påviste kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati og blodplatetall $\leq 150\times10^9$/liter til tross for plasmaferese/plasmainfusjon, og LDH og serumkreatinin over øvre normalgrense. C08-003A/B-studien var en prospektiv, kontrollert, åpen studie som inkluderte pasienter med langvarig atypisk HUS uten klare holdepunkter for kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati, og som fikk kronisk plasmaferese/plasmainfusjon (≥ 1 plasmaferese/plasmainfusjon hver 2. uke og ikke oftere enn 3 behandlinger med plasmaferese/plasmainfusjon per uke i minst 8 uker før den første dosen). Pasienter i begge de prospektive studiene ble behandlet med Soliris i 26 uker, og de fleste av pasientene ble inkludert i en langtids, åpen forlengelsesstudie. Alle pasientene som var inkludert i begge de prospektive studiene hadde et nivå av ADAMTS-13 > 5 %.

Pasienter ble vaksinert mot meningokokker før de fikk Soliris eller de fikk forebyggende behandling med egnet antibiotika i 2 uker etter vaksinasjon. I alle studiene var Solirisdosen hos voksne og ungdom med atypisk HUS 900 mg hver 7.±2 dag i 4 uker, etterfulgt av 1200 mg 7±2 dager senere, deretter 1200 mg hver 14.±2 dag ut studieperioden. Soliris ble gitt som en intravenøs infusjon over 35 minutter. Doseringsregimet hos pediatriske pasienter og ungdom med kroppsvekt < 40 kg ble bestemt ut ifra en simulering av farmakokinetikk som fastsatte anbefalt dose og skjema basert på kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Primære endepunkter omfattet endring i blodplatetall fra baseline i C08-002A/B-studien og hendelsesfri status for trombotisk mikroangiopati (TMA) i C08-003A/B-studien. Ytterligere endepunkter omfattet TMA-intervensjonsrate, hematologisk normalisering, fullstendig TMA-respons, endringer i LDH, nyrefunksjon og livskvalitet. Hendelsesfri TMA-status ble definert som fravær av følgende i minst 12 uker: reduksjon i blodplatetall på > 25 % fra baseline, plasmaferese/plasmainfusjon og ny dialyse. TMA-intervensjoner ble definert som plasmaferese/plasmainfusjon eller ny dialyse. Hematologisk normalisering ble definert som normalisering av blodplatetall og LDH-nivåer som ble opprettholdt ved ≥2 påfølgende målinger i ≥ 4 uker. Fullstendig TMA-respons ble definert som hematologisk normalisering og en reduksjon i serumkreatinin på ≥ 25 % som ble opprettholdt ved ≥ 2 påfølgende målinger i ≥ 4 uker.

Karakteristika ved baseline er vist i tabell 5.

Tabell 5: Demografi og karakteristika for pasienter i C08-002A/B og C08-003A/B

Parameter	**C08-002A/B**	**C08-003A/B**
	Soliris n=17	**Soliris** n=20
Tid fra første diagnose til undersøkelse i antall måneder, median (min, maks)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til undersøkelse i antall måneder, median (min, maks)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Antall plasmaferese/plasmainfusjon for nåværende klinisk påvist TMA, median (min, maks)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Antall plasmaferese/plasmainfusjon i 7 dager før første eculizumabdose, median (min, maks)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Blodplatetall ved baseline ($\times 10^9$/liter), gjennomsnitt (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH ved baseline (E/liter), gjennomsnitt (SD)	323 (138)	223 (70)
Pasienter uten påvist mutasjon, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pasientene i C08-002A/B-studien med atypisk HUS fikk Soliris i minst 26 uker. Etter fullføring av oppstartsperioden på 26 uker, fortsatte de fleste pasientene med Soliris ved å delta i en forlengelsesstudie. I C08 002A/B-studien med atypisk HUS var median behandlingsvarighet med Soliris ca. 100 uker (i området 2-145 uker).

Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet og en økning i blodplatetall sammenlignet med baseline. Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasientene. Effektresultatene for C08-002A/B-studien med atypisk HUS er oppsummert i tabell 6. Alle effektendepunkter ble forbedret eller opprettholdt gjennom 2 års behandling. Fullstendig TMA–respons ble opprettholdt hos alle respondere. Ved forlenget behandling i mer enn 26 uker, oppnådde og beholdt ytterligere to pasienter fullstendig TMA–respons på grunn av normalisering av LDH (1 pasient) og reduksjon i serumkreatinin (2 pasienter).

Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret og opprettholdt under behandlingen med Soliris. 4 av de 5 pasientene som hadde behov for dialyse ved studiestart kunne avbryte dialysen så lenge behandlingen med Soliris varte, og én pasient fikk igjen behov for dialyse. Pasientene rapporterte helserelatert forbedring av livskvalitet (QoL).

I C08-002A/B-studien med atypisk HUS var responsene på Soliris tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer.

Pasientene i C08-003A/B-studien med atypisk HUS fikk Soliris i minst 26 uker. Etter fullføring av oppstartsperioden på 26 uker, fortsatte de fleste pasientene med Soliris ved å delta i en forlengelsesstudie. I C08-003A/B-studien med atypisk HUS var median behandlingsvarighet med Soliris ca. 114 uker (i området 26-129 uker). Effektresultatene for C08-003A/B-studien med atypisk HUS er oppsummert i tabell 6.

I C08-003A/B-studien med atypisk HUS var responsene på Soliris tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer. Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasientene. Alle effektendepunkter ble forbedret eller opprettholdt gjennom 2 års behandling. Fullstendig TMA–respons ble opprettholdt hos alle respondere. Ved forlenget behandling i mer enn 26 uker, oppnådde og beholdt ytterligere seks pasienter fullstendig TMA–respons på grunn av reduksjon i serumkreatinin. Ingen av pasientene hadde behov for ny dialyse under behandlingen med Soliris. Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av median eGFR, økte under behandlingen med Soliris.

Tabell 6: Effektresultater i prospektive studier med atypisk HUS, C08-002A/B og C08-003A/B

	C08-002A/B n=17		**C08-003A/B n=20**	
	Etter 26 uker	Etter 2 år[1]	Etter 26 uker	Etter 2 år[1]
Normalisering av blodplatetall Alle pasienter, n (%) (95 % KI) Pasienter med unormal baseline, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64–99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Hendelsesfri TMA-status, n (%) (95 % KI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75–99)
TMA-intervensjonsrate Daglige pre-eculizumabrate, median (min, maks) Daglig eculizumabrate målt underveis, median (min, maks) *P*-verdi	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) *P*< 0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) *P*< 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 *P*< 0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 *P*< 0,0001
Forbedring i CKD på ≥ 1 trinn, n (%) (95 % KI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36–81)
Endring i eGFR ml/minutt/1,73 m^2: median (område) ved 26 uker	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Forbedring i eGFR ≥ 15 ml/minutt/1,73 m^2, n (%) (95 % KI)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19–64)
Endring i Hb > 20 g/liter, n (%) (95 % KI)	11 (65) (38-86)[2]	13 (76) (50–93)	9 (45) (23-68)[3]	13 (65) (41–85)
Hematologisk normalisering, n (%) (95 % KI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (6899)
Fullstendig TMA-respons, n (%) (95 % KI)	11(65) (38-86)	13(76) (50–93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32–77)

[1] Ved ”data cut-off” (20. april 2012)
[2] C008-002-studien: 3 pasienter fikk ESA som ble seponert etter oppstart med eculizumab
[3] C008-003-studien: 8 pasienter fikk ESA som ble seponert hos 3 av disse under behandlingen med eculizumab

C10–004-studien med atypisk HUS inkluderte 41 pasienter med tegn på trombotisk mikroangiopati (TMA). For å kunne bli inkludert måtte pasientene ha blodplatetall < nedre normalgrense, holdepunkter for hemolyse, som forhøyet serum–LDH, og serumkreatinin over øvre normalgrense, uten behov for kronisk dialyse. Median pasientalder var 35 år (i området 18 til 80 år). Alle pasienter inkludert i C10–004-studien med atypisk HUS hadde et ADAMTS–13–nivå over 5 %. Femtien prosent av pasientene hadde en påvist mutasjon i reguleringsfaktor for komplement eller påviste autoantistoffer. Totalt 35 pasienter fikk plasmaferese/plasmainfusjon før eculizumab. Tabell 7 oppsummerer viktige kliniske og sykdomsrelaterte karakteristika ved baseline hos pasienter inkludert i C10–004-studien med atypisk HUS.

Tabell 7: Karakteristika ved baseline hos pasienter inkludert i C10–004–studien med atypisk HUS

Parametre	**C10–004–studien med atypisk HUS** n=41
Tid fra første atypisk HUS–diagnose til første studiedose (måneder), median (min, maks)	0,79 (0,03, 311)
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til første studiedose (måneder), median (min, maks)	0,52 (0,03, 19)
Blodplatetall ved baseline (× 10^9/liter), median (min, maks)	125 (16, 332)
LDH ved baseline (E/liter), median (min, maks)	375 (131, 3318)
eGFR ved baseline (mL/min/1,73m^2), median (min, maks)	10 (6, 53)

Pasienter i C10–004-studien med atypisk HUS fikk Soliris i minst 26 uker. Etter at den første 26–ukers behandlingsperioden var fullført, valgte de fleste pasientene å fortsette med kronisk dosering.

Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet og en økning i blodplatetall sammenlignet med baseline. Soliris reduserte tegn på komplementmediert TMA–aktivitet, vist ved en økning i gjennomsnittlig blodplatetall fra baseline til 26 uker. I C10–004-studien med atypisk HUS økte gjennomsnittlig (±SD) blodplatetall fra 119 ± 66 x10^9/liter ved baseline til 200 ± 84 x10^9/liter etter én uke, og denne effekten ble opprettholdt i 26 uker (gjennomsnittlig blodplatetall (±SD) i uke 26: 252 ± 70 x10^9/liter). Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret under behandlingen med Soliris. Tjue av de 24 pasientene som hadde behov for dialyse ved baseline kunne avbryte dialysen under behandlingen med Soliris. Tabell 8 oppsummerer effektresultatene for C10–004-studien med atypisk HUS.

Tabell 8: Effektresultater i den prospektive C10–004–studien med atypisk HUS

Effektparametre	**C10–004–studien med atypisk HUS** **(n=41)** Ved 26 uker
Endring i blodplatetall til uke 26 (10^9/liter)	111 (-122, 362)
Hematologisk normalisering, n (%) Median varighet av hematologisk normalisering, uker (område)[1]	36 (88) 46 (10, 74)
Fullstendig TMA–respons, n (%) Median varighet av fullstendig TMA–respons, uker (område)[1]	23 (56) 42 (6, 74)
Hendelsesfri TMA–status, n (%) 95 % KI	37 (90) 77; 97
Daglig TMA-intervensjonsrate, median (område) Før eculizumab Ved behandling med eculizumab	 0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

[1] Ved "data cut-off" (4. september 2012), med median behandlingsvarighet med Soliris på 50 uker (område: 13 uker til 86 uker).

Lengre behandlingsvarighet med Soliris (median 52 uker i området fra 15 til 126 uker) ble forbundet med økt forekomst av klinisk viktige forbedringer hos voksne pasienter med atypisk HUS. Ved behandling med Soliris i mer enn 26 uker, oppnådde ytterligere tre pasienter (63 % av det totale antall pasienter) fullstendig TMA-respons, og ytterligere fire pasienter (98 % av det totale antall pasienter) oppnådde hematologisk normalisering. Ved den siste evalueringen hadde 25 av 41 pasienter (61 %) oppnådd eGFR-forbedring på ≥ 15 mL/min/1,73 m^2 fra baseline.

Pediatrisk populasjon

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Totalt 7 pediatriske PNH-pasienter, med en median vekt på 57,2 kg (spredning 48,6 til 69,8 kg, i alderen 11 til 17 år (median alder 15,6 år), fikk Soliris i studie M07-005.

Behandling med eculizumab med det foreslåtte doseringsregimet hos den pediatriske populasjonen var forbundet med en reduksjon av intravaskulær hemolyse målt som serum LDH-nivå. Det medførte også en uttalt reduksjon eller eliminasjon av blodtransfusjoner, og en tendens til en samlet bedring av generell funksjon. Effekten av eculizumabbehandling hos pediatriske PNH-pasienter ser ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter inkludert i de pivotale PNH-studiene (C04-001 og C04-002) (tabell 3 og 9).

Tabell 9: Effektresultater i den pediatriske PNH-studien M07-005

		P–verdi	
	Gjennomsnitt (SD)	Wilcoxon Signed Rank	Paret t-test
Endring fra baseline til uke 12 i LDH-verdi (E/liter)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/liter Soliris-dag)	-60634 (72916)	0,0156	0,0350
Endring fra baseline til uke 12 i fritt hemoglobin i plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Endring fra baseline i type III RBC-klonestørrelse (prosent avvikende celler)	1,80 (358,1)		
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™4.0 Generic Core scale (pasienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™4.0 Generic Core scale (foreldre)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ Multidimensional Fatigue (pasienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ Multidimensional Fatigue (foreldre)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

I C09-001r-studien med atypisk HUS fikk totalt 15 pediatriske pasienter (i alderen 2 måneder - 12 år) Soliris. 47 % av pasientene hadde en påvist mutasjon i reguleringsfaktor for komplement eller påvist autoantistoff. Median tid fra diagnostisert atypisk HUS til første dose med Soliris var 14 måneder (i området < 1-110 måneder). Median tid fra eksisterende manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati til første dose med Soliris var 1 måned (i området < 1 måned - 16 måneder). Median behandlingsvarighet for Soliris var 16 uker (i området 4-70 uker) hos barn < 2 år (n=5) og 31 uker (i omådet 19-63 uker) hos barn i alderen 2 til < 12 år (n=10).

De samlede effektresultatene hos disse pediatriske pasientene så ut til å være samsvarende med det som ble observert hos pasienter som deltok i de pivotale studiene C08-002 og C008-003 med atypisk

HUS (se tabell 6). Ingen av de pediatriske pasientene hadde behov for ny dialyse under behandlingen med Soliris.

Tabell 10: Effektresultater hos pediatriske pasienter som deltok i C09-001r-studien med atypisk HUS

Effektparametre	**< 2 år (n=5)**	**2 - < 12 år (n=10)**	**< 12 år (n=15)**
Pasienter med normalisert blodplatetall, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fullstendig TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Daglig TMA-intervensjonsrate Før eculizumab Under behandling med eculizumab	 1 (0,2) < 1 (0, < 1)	 < 1 (0,07, 1,46) 0 (0, 1)	 < 1 (0, 2) 0 (0, < 1)
Pasienter med forbedring i eGFR ≥15 ml/minutt/1,73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hos pediatriske pasienter med kortere varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati (TMA) før behandling med eculizumab, ga behandling med eculizumab TMA-kontroll og forbedring av nyrefunksjon (tabell 10).

Hos pediatriske pasienter med lengre varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på TMA før behandling med eculizumab, ga behandling med eculizumab TMA-kontroll. Nyrefunksjonen ble imidlertid ikke endret på grunn av tidligere irreversibel nyreskade (tabell 11).

Tabell 11: Effektresultater hos pediatriske pasienter i C09-001r-studien med hensyn til varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati (TMA)

	Varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på TMA	
	< 2 måneder n=10 (%)	**> 2 måneder n=5 (%)**
Normalisering av blodplatetall	9 (90)	5 (100)
Hendelsesfri TMA-status	8 (80)	3 (60)
Fullstendig TMA-respons	7 (70)	0
Forbedring i eGFR ≥15 ml/minutt/1,73 m^2	7 (70)	0*

*Én pasient oppnådde forbedring i eGFR etter nyretransplantasjon

Totalt 22 unge og pediatriske pasienter (i alderen 5 måneder til 17 år) fikk Soliris i C10–003–studien med atypisk HUS.

I C10–003-studien skulle pasienter som ble inkludert ha blodplatetall < nedre normalgrense, holdepunkter for hemolyse, som forhøyet serum–LDH over øvre normalgrense og serumkreatininnivå ≥ 97–persentilen for alderen, uten behov for kronisk dialyse. Median pasientalder var 6,5 år (i området 5 måneder til 17 år). Pasienter inkludert i C10–003–studien med atypisk HUS hadde et ADAMTS–13–nivå over 5 %. Femti prosent av pasientene hadde en påvist mutasjon i reguleringsfaktor for komplement eller påviste autoantistoffer. Totalt 10 pasienter fikk plasmaferese/plasmainfusjon før eculizumab. Tabell 12 oppsummerer viktige kliniske og sykdomsrelaterte karakteristika ved baseline hos pasienter inkludert i C10–003-studien med atypisk HUS.

Tabell 12: Karakteristika ved baseline hos barn og ungdom inkludert i C10–003–studien med atypisk HUS

Parametre	1 måned til < 12 år (n=18)	Alle pasienter (n=22)
Tid fra første atypisk HUS–diagnose til første studiedose (måneder) median (min, maks)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03,191)
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til første studiedose (måneder) median (min, maks)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Blodplatetall ved baseline (× 10^9/liter), median (min, maks)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
LDH ved baseline (E/liter), median (min, maks)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
eGFR ved baseline (mL/min/1,73 m^2), median (min, maks)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pasienter i C10–003-studien med atypisk HUS fikk Soliris i minst 26 uker. Etter at den første 26–ukers behandlingsperioden var fullført, valgte de fleste pasientene å fortsette med kronisk dosering. Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasienter. Soliris reduserte tegn på komplementmediert TMA-aktivitet, vist ved en økning i gjennomsnittlig blodplatetall fra baseline til 26 uker. Gjennomsnittlig (±SD) blodplatetall økte fra 88 ± 42 x10^9/liter ved baseline til 281 ± 123 x10^9/liter etter én uke, og denne effekten ble opprettholdt i 26 uker (gjennomsnittlig blodplatetall (±SD) i uke 26: 293 ± 106 x10^9/liter). Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret under behandlingen med Soliris. Ni av de 11 pasientene som hadde behov for dialyse ved baseline hadde ikke lenger behov for dialyse etter studiedag 15 med eculizumabbehandling. Responsen var tilsvarende i alle aldre fra 5 måneder til 17 år. I C10–003-studien med atypisk HUS var responsen på Soliris tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer eller påviste autoantistoffer mot faktor H.

Tabell 13 oppsummerer effektresultatene for C10–003-studien med atypisk HUS.

Tabell 13: Effektresultater i den prospektive C10–003–studien med atypisk HUS

Effektparametre	1 måned til < 12 år (n=18) Ved 26 uker	Alle pasienter (n=22) Ved 26 uker
Fullstendig hematologisk normalisering, n (%) Median varighet av fullstendig hematologisk normalisering, uker (område) [1]	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Fullstendig TMA–respons, n (%) Median varighet av fullstendig TMA–respons, uker (område)1	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Hendelsesfri TMA–status, n (%) 95 % KI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Daglig TMA-intervensjonsrate, median (område) Før behandling med eculizumab, median Ved behandling med eculizumab, median	NA NA	0.4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)

Effektparametre	1 måned til < 12 år (n=18) Ved 26 uker	Alle pasienter (n=22) Ved 26 uker
Forbedring i eGFR ≥ 15 ml/minutt/1,73 m^2, n (%)	16 (89)	19 (86)
Endring i eGFR (≥15 ml/minutt/1,73 m^2) ved 26 uker, median (område)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Forbedring i CKD på ≥ 1 trinn, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Hendelsesfri plasmaferese/plasmainfusjonsstatus, n (%) Hendelsesfri ny dialysestatus, n (%) 95 % KI	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85;100

[1] Ved "data cut-off" (12. oktober 2012), med median behandlingsvarighet med Soliris ca. 44 uker (i området 1 dose til 88 uker).

Lengre behandlingsvarighet med Soliris (median 55 uker i området fra 1 dag til 107 uker) ble forbundet med økt forekomst av klinisk viktige forbedringer hos barn og ungdom med atypisk HUS. Ved behandling med Soliris i mer enn 26 uker, oppnådde ytterligere én pasient (68 % av det totale antall pasienter) fullstendig TMA-respons, og ytterligere to pasienter (91 % av det totale antall pasienter) oppnådde hematologisk normalisering. Ved den siste evalueringen hadde 19 av 22 pasienter (86 %) oppnådd eGFR-forbedring på ≥ 15 mL/min/1,73 m^2 fra baseline. Ingen pasienter hadde behov for ny dialyse ved bruk av Soliris.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk og legemiddelmetabolisme

Biotransformasjon
Humane antistoffer gjennomgår nedbrytning ved endocytose i celler i det retikuloendoteliale system. Eculizumab inneholder bare naturlig forekommende aminosyrer og har ingen kjente aktive metabolitter. Humane antistoffer kataboliseres hovedsakelig av lysosomale enzymer til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon
Ingen spesifikke studier er blitt utført for å vurdere lever-, nyre-, lunge- eller gastrointestinal utskillelse/eliminasjon av Soliris. I normale nyrer utskilles ikke antistoffer, og de er utelukket fra filtrasjon på grunn av størrelsen.

Farmakokinetiske parametre
Hos 40 pasienter med PNH ble det brukt en 1-romsmodell for å anslå farmakokinetiske parametre etter gjentatt dosering. Gjennomsnittlig clearance var 0,31±0,12 ml/time/kg, gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 110,3±17,9 ml/kg og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid var 11,3±3,4 dager. Ut fra disse data anslås "steady state" å inntreffe etter ca. 49-56 dager.

Hos PNH-pasienter korrelerer farmakodynamisk aktivitet direkte med serumkonsentrasjon av eculizumab, og opprettholdelse av bunnivåer ≥ 35 mikrogram/ml gir tilnærmet fullstendig blokade av hemolytisk aktivitet hos de fleste PNH-pasienter.

Enda en populasjonsanalyse av farmakokinetiske parametre med en standard 1-romsmodell ble utført med farmakokinetiske data fra gjentatt dosering hos 37 pasienter med atypisk HUS som fikk anbefalt regime med Soliris i C08-002A/B- og C08-003A/B-studiene. Clearance av Soliris for en typisk pasient

med atypisk HUS med kroppsvekt på 70 kg var i denne modellen 0,0139 liter/time og distribusjonsvolumet var 5,6 liter. Eliminasjonshalveringstiden var 297 timer (ca. 12,4 dager).

Den andre modellen for populasjonsfarmakokinetiske parametre ble brukt på farmakokinetiske data etter gjentatt dosering hos 22 pediatriske pasienter med atypisk HUS som fikk anbefalt regime med Soliris i C10-003-studien. Clearance og distribusjonsvolum av Soliris er vektavhengige, og dette er grunnlaget for et vektgruppebasert doseringsregime hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2). Clearance-verdier av Soliris hos pediatriske pasienter med atypisk HUS med kroppsvekt på 70, 30 og 10 kg var henholdsvis 10,4, 5,3 og 2,2 ml/time, og tilsvarende verdier av distribusjonsvolum var henholdsvis 5,23, 2,76 og 1,21 liter. Tilsvarende eliminasjonshalveringstid var nesten uforandret innenfor et område fra 349 til 378 timer (ca. 14,5 til 15,8 dager).

Eculizumabs clearance og halveringstid ble også undersøkt under intervensjonene med plasmautskiftning. Plasmautskiftning ga en ca. 50 % reduksjon i konsentrasjonene av eculizumab etter en 1-times intervensjon og eliminasjonshalveringstiden for eculizumab ble redusert til 1,3 timer. Tilleggsdosering anbefales ved administrering av Soliris til pasienter med atypisk HUS som får infusjon eller utskiftning av plasma (se pkt. 4.2).

Ved administrering som anbefalt viste alle pasienter med atypisk HUS som ble behandlet med Soliris rask og vedvarende reduksjon i terminal komplementaktivitet. Hos pasienter med atypisk HUS har farmakodynamisk aktivitet direkte sammenheng med konsentrasjonene av eculizumab i serum, og opprettholdelse av ”trough”-nivåer på ca. 50-100 mikrogram/ml gir en tilnærmet fullstendig blokade av terminal komplementaktivitet hos alle pasienter med atypisk HUS.

Spesielle populasjoner

PNH
Formelle studier er ikke utført for å vurdere farmakokinetikken til Soliris hos spesielle PNH-pasientgrupper basert på kjønn, rase, alder (geriatriske) eller nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatriske pasienter
Farmakokinetikken til eculizumab ble undersøkt i studie M07-005, inkludert 7 pediatriske PNH-pasienter (i alderen 11 opp til 18 år).

Vekt var en signifikant kovariat som medførte en lavere eculizumabclearance på 0,0105 liter/time hos ungdom. Dosering for pediatriske pasienter < 40 kg er basert på pediatriske pasienter med atypisk HUS.

Atypisk HUS
Farmakokinetikken til Soliris er undersøkt hos pasienter med atypisk HUS med hensyn til nedsatt nyrefunksjon og alder. Det ble ikke observert forskjeller i farmakokinetiske parametre i disse subpopulasjonene av pasienter med atypisk HUS.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Eculizumabs spesifisitet for C5 i humant serum ble vurdert i to *in vitro*-studier.

Eculizumabs vevskryssreaktivitet ble bestemt ved å vurdere binding til 38 ulike humane vev. C5-uttrykk i de humane vev som ble undersøkt i denne studien samsvarte med publiserte rapporter vedrørende C5-uttrykk, da C5 er rapportert i glatt muskulatur, stripet muskulatur og epitel fra proksimale nyretubuli. Uventet vevskryssreaktivitet ble ikke observert.

I en 26 ukers toksisitetsstudie utført med mus med et surrogatantistoff rettet mot muse-C5, påvirket ikke behandling noen av de undersøkte toksisitetsparametrene. Hemolytisk aktivitet i studieperioden ble effektivt blokkert hos både hunn- og hannmus.

Reproduksjonsstudier hos dyr er ikke utført med eculizumab. Ingen klare behandlingsrelaterte effekter eller bivirkninger ble observert i studier av reproduksjonstoksisitet hos mus med et terminal komplementhemmende surrogatantistoff. Etter maternal eksponering for antistoffet i organogenesen, ble det observert to tilfeller av retinadysplasi og ett tilfelle av navlebrokk blant 230 avkom av mordyr eksponert for den høyeste antistoffdosen (ca. 4 ganger maksimal anbefalt human dose av Soliris, basert på kroppsvekt), men eksponeringen økte ikke fostertap eller nyfødtdød.

Ingen dyrestudier er utført for å vurdere eculizumabs gentoksisitet, karsinogenitet eller effekt på fertilitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumfosfat, monobasisk
Natriumfosfat, dibasisk
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

30 måneder.

Etter fortynning bør legemidlet brukes umiddelbart. Kjemisk og fysisk stabilitet er imidlertid vist i 24 timer ved 2 °C-8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 ºC).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Hetteglass med Soliris i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet **kun én gang i en periode på inntil 3 dager**. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml konsentrat i hetteglass (type I glass) med propp (butyl, silikonisert), forsegling (aluminium) og vippelokk (polypropylen).

Pakningsstørrelser med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering skal oppløsningen av Soliris sjekkes visuelt for partikler og misfarging.

Instrukser:
Rekonstituering og fortynning bør foretas i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptikk.

Trekk opp den totale mengden av Soliris fra hetteglass med en steril sprøyte.

Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.

Fortynn Soliris til en endelig konsentrasjon på 5 mg/ml ved å tilsette infusjonsposen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske eller 5 % glukose i vann som fortynningsvæske.
Det endelige volumet av en 5 mg/ml fortynnet oppløsning er 60 ml for 300 mg doser, 120 ml for 600 mg doser, 180 ml for 900 mg doser og 240 ml for 1200 mg doser. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Beveg lett på infusjonsposen med den fortynnede oppløsningen for å sikre tilstrekkelig blanding av preparat og fortynningsvæske.

Den fortynnede oppløsningen skal varmes til romtemperatur før administrasjon ved eksponering for romtemperatur.

Kast ubrukte rester i hetteglasset da preparatet ikke inneholder konserveringsmidler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/393/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2007
Dato for siste fornyelse: 20. juni 2012

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Alexion Rhode Island Manufacturing Facility (ARIMF)
100 Technology Way
Smithfield, Rhode Island 02917
U.S.A.

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

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

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Storbritannia

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2. i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

I tillegg skal en oppdatert RMP sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

MT-innehaveren skal avtale detaljene for et kontrollert distribusjonssystem for legemidlet og opplæringsmateriell, inkludert et pasientkort, med hver enkelt nasjonal myndighet og må implementere slike programmer nasjonalt for å sikre at:

1. Alt helsepersonell som kan forskrive eculizumab mottar hensiktsmessig opplæringsmateriell.

2. Alle pasienter som får behandling med eculizumab får et pasientkort.

3. Utlevering av legemidlet er kun mulig etter en skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått effektiv meningokokkvaksinering og/eller forebyggende antibiotikabehandling.

4. Vaksineringspåminnelser sendes til forskrivere.

Opplæringsmateriellet skal godkjennes av nasjonal myndighet og bør inneholde følgende:

- Preparatomtale
- Veiledning til leger vedrørende forskrivning
- Brosjyrer med veiledning til pasienten/omsorgspersoner
- Pasientkort

Veiledningen for leger vedrørende forskrivning skal være indikasjonsspesifikk og inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med eculizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon og sepsis, spesielt med *Neisseria meningitidis.*
- Alle pasienter må overvåkes for tegn på meningitt.
- Nødvendigheten av at pasientene vaksineres mot *Neisseria meningitidis* to uker før de får eculizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Kravet om at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med eculizumab.
- Det er en viktig risiko for aspergillusinfeksjon hos pasienter som behandles med eculizumab. Helsepersonell skal rådes til å se etter risikofaktorer og tegn og symptomer på aspergillusinfeksjon. Det skal inkluderes praktiske råd for å redusere risikoen.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner, inkludert anafylaksi og råd om overvåking etter infusjon.
- Det er ingen tilgjengelige data fra eksponerte graviditeter. Eculizumab skal kun gis til en gravid kvinne hvis det er strengt nødvendig. Nødvendigheten av sikker prevensjon hos kvinner i fertil alder under og i inntil 5 måneder etter behandlingen. Amming bør avbrytes under og i inntil 5 måneder etter behandlingen.
- Risikoen for utvikling av antistoffer mot eculizumab.
- Sikkerhetsaspekter vedrørende barn.

- Risiko for alvorlig hemolyse etter seponering av eculizumab og utsettelse av administrering, kriteriene for dette, krav om overvåking etter behandling og anbefalt håndtering (kun ved PNH).
- Risikoen for alvorlige trombotisk mikroangiopati-komplikasjoner etter seponering av eculizumab og utsettelse av administrering, tegnene på dette, symptomer, overvåking og håndtering (kun ved atypisk HUS).
- Nødvendigheten av å forklare og forsikre seg om at pasienten/omsorgspersoner har forstått:
    - risiko ved eculizumabbehandling
    - tegn og symptomer på sepsis/alvorlig infeksjon og hva som da må gjøres
    - veiledningen for pasienter/omsorgspersoner og innholdet i disse
    - nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet og å informere alt helsepersonell om at han/hun blir behandlet med eculizumab
    - kravet om vaksinering før behandling/forebyggende antibiotikabehandling
    - deltakelse i registrene
- Detaljer om registrene for PNH og atypisk HUS og hvordan pasienter kan delta.

Veiledningene for pasienter/omsorgspersoner skal være indikasjonsspesifikke og inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med eculizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon, spesielt med *Neisseria meningitidis.*
- Tegn og symptomer på alvorlig infeksjon og behovet for å få umiddelbar medisinsk hjelp.
- Pasientkortet og nødvendigheten av å ha det på seg og informere all helsepersonell at de blir behandlet med eculizumab.
- Viktigheten av meningokokkvaksinering før behandling med eculizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Nødvendigheten av at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med eculizumab.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner med eculizumab, inkludert anafylaksi og nødvendigheten av overvåking etter infusjon.
- At eculizumab kan være teratogent og nødvendigheten av sikker prevensjon hos kvinner i fertil alder under og i inntil 5 måneder etter behandlingen, og at amming bør avbrytes under og i inntil 5 måneder etter behandlingen.
- Risikoen for alvorlige trombotisk mikroangiopati-komplikasjoner (ved atypisk HUS) etter seponering/utsettelse av administrering av eculizumab, tegn og symptomer på dette, og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av eculizumab.
- Risiko for alvorlig hemolyse (ved PNH) etter seponering/utsettelse av administrering av eculizumab, tegn og symptomer på dette og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av eculizumab.
- Deltakelse i registrene for PNH og atypisk HUS.
- Sikkerhetsaspekter vedrørende barn.

Pasientkortet skal inneholde:

- Tegn og symptomer på infeksjon og sepsis.
- Advarsel om å umiddelbart oppsøke legehjelp hvis disse er tilstede.
- Bekreftelse på at pasienten får eculizumab.
- Kontakinformasjon for ytterligere informasjon for helsepersonell.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal årlig sende ut en påminnelse til forskrivere og farmasøyter som forskriver/utleverer eculizumab, slik at forskriver/farmasøyt sjekker om hans/hennes pasienter som får eculizumab trenger å (re-)vaksineres mot *Neisseria meningitidis.*

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

Eskeetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
eculizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 30 ml inneholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Eculizumab er et humanisert monoklonalt $IgG_{2/4\kappa}$-antistoff produsert i NS0 cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

Etter fortynning er den endelige konsentrasjonen av oppløsningen som skal infunderes 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumklorid, natriumfosfat dibasisk og natriumfosfat monobasisk, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 30 ml (10 mg/ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk.
Må fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato:
Etter fortynning bør legemidlet brukes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2°C–8°C).
Må ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Innehaver av markedsføringstillatelsen:
Alexion Europe SAS
1–15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/393/001/NO

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass til engangsbruk av type I glass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
eculizumab
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 ml (10 mg/ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
eculizumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Soliris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Soliris
3. Hvordan du bruker Soliris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Soliris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Soliris er og hva det brukes mot

Hva er Soliris
Soliris inneholder virkestoffet eculizumab og det tilhører en gruppe legemidler kalt monoklonale antistoffer. Eculizumab bindes til og hemmer et spesifikt protein i kroppen som forårsaker betennelse og hindrer derfor kroppens immunsystem i å angripe og ødelegge sårbare blodceller.

Hva brukes Soliris mot
Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)
Soliris brukes til behandling av voksne og barn med en spesiell sykdom som rammer blodsystemet kalt paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Hos pasienter med PNH kan de røde blodcellene bli ødelagt, noe som kan gi lavt antall blodceller (anemi), tretthet, vansker med å fungere, smerter, mørk urin, kortpustethet og blodpropper. Eculizumab kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare PNH blodceller. .

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)
Soliris brukes også til behandling av voksne og barn med en bestemt type sykdom som påvirker blodet og nyrene som kalles atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS). Hos pasienter med atypisk HUS, kan det oppstå betennelse i nyrer og blodceller, inkludert blodplater, som kan føre til lavt antall celler i blodet (trombocytopeni og anemi), nedsatt eller tap av nyrefunksjon, blodpropper, tretthet og vansker med å fungere. Eculizumab kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare celler i blodet og nyrene.

2. Hva du må vite før du bruker Soliris

Bruk ikke Soliris
- dersom du er allergisk overfor eculizumab, proteiner som stammer fra mus, andre monoklonale antistoffer eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du ikke er vaksinert mot meningokokkinfeksjon (med mindre du har tatt antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon i 2 uker etter at du ble vaksinert).
- hvis du har hjernehinnebetennelse.

Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsel vedrørende hjernehinnebetennelse
Behandling med Soliris kan redusere ditt naturlige forsvar mot infeksjoner, spesielt mot visse organismer som forårsaker hjernehinnebetennelse (meningitt).

Rådfør deg med legen før du får Soliris for å være sikker på at du får vaksinering mot *Neisseria meningitidis*, en organisme som forårsaker hjernehinnebetennelse, minst 2 uker før du begynner med behandling, eller at du får antibiotika i 2 uker etter at du ble vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon. Du må forsikre deg om at din forrige vaksinering mot hjernehinnebetennelse ikke er for gammel. Du bør også være oppmerksom på at vaksinering ikke nødvendigvis forebygger denne type infeksjon. I samsvar med nasjonale anbefalinger kan legen finne at du trenger ytterligere tiltak for å forebygge infeksjon.

Symptomer på hjernehinnebetennelse
På grunn av viktigheten av rask påvisning og behandling av visse infeksjonstyper hos pasienter som får Soliris, vil du få et kort du skal ha med deg, som viser spesifikke symptomer på en begynnende infeksjon. Dette kortet heter "Pasientkort".

Informer legen omgående hvis du får noen av følgende symptomer:
- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine med stiv nakke eller rygg
- feber
- utslett
- forvirring
- kraftige muskelsmerter kombinert med influensalignende symptomer
- lysfølsomhet

Behandling av hjernehinnebetennelse på reise
Hvis du er på reise i fjerne strøk hvor du ikke kan kontakte legen din eller hvor du midlertidig ikke kan få medisinsk behandling, kan legen din sørge for at du får utlevert, som et forebyggende tiltak, en resept på antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du tar med deg. Hvis du får noen av de ovennevnte symptomene, skal du ta antibiotika slik legen har bestemt. Du skal likevel oppsøke en lege så snart som mulig, selv om du føler deg bedre etter å ha tatt antibiotika.

Infeksjoner
Informer legen før du får Soliris hvis du har en infeksjon.

Allergiske reaksjoner
Soliris inneholder et protein, og proteiner kan forårsake allergiske reaksjoner hos enkelte personer.

Barn og ungdom
Pasienter under 18 år må vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner (lungebetennelser).

Eldre personer
Det er ingen spesielle forholdsregler ved behandling av pasienter over 65 år.

Andre legemidler og Soliris
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet hvis du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner i fertil alder

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandling og inntil 5 måneder etter behandling.

Graviditet
Informer legen før du starter behandling med Soliris hvis du er gravid eller planlegger å bli gravid. Soliris anbefales ikke under graviditet.

Amming
Soliris kan utskilles i morsmelk og bli påvist hos barn som ammes. Du bør derfor ikke amme mens du får Soliris.

Kjøring og bruk av maskiner
Soliris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Soliris inneholder natrium
Dette legemidlet inneholder 115 mg natrium per hetteglass. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan du bruker Soliris

Minst 14 dager før du starter behandling med Soliris, vil legen gi deg en vaksine mot hjernehinnebetennelse hvis ikke du har fått det før eller hvis din forrige vaksinering er for gammel. Hvis barnet ditt er under vaksinasjonsalder eller du ikke er vaksinert minst 14 dager før du starter behandling med Soliris, vil legen gi deg antibiotika frem til 14 dager etter at du har fått vaksinen for å redusere risikoen for infeksjon.

Legen vil vaksinere barn under 18 år mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner (lungebetennelser) i henhold til nasjonale anbefalinger for vaksinering i de ulike aldersgruppene.

Instrukser for riktig bruk
Du vil få behandlingen av en lege eller annet helsepersonell ved infusjon av en fortynning av innholdet i hetteglasset med Soliris, fra en drypp-pose med slange rett inn i en av venene dine. Det anbefales at begynnelsen av behandlingene dine, kalt startfasen, går over 4 uker, fulgt av en vedlikeholdsfase.

<u>Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av PNH</u>
Hos voksne:
Startfase:
- Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris. Hver infusjon består av en dose på 600 mg (2 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25-45 minutter.

Vedlikeholdsfase:
- Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris i en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25-45 minutter.
- Etter den femte uken vil legen gi 900 mg fortynnet Soliris annenhver uke som en langtidsbehandling.

<u>Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av atypisk HUS</u>
Hos voksne:
Startfase:
- Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris. Hver infusjon består av en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25-45 minutter.

Vedlikeholdsfase:
- Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris i en dose på 1200 mg (4 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25-45 minutter.

- Etter den femte uken vil legen gi 1200 mg fortynnet Soliris annenhver uke som langtidsbehandling.

Barn og ungdom med PNH eller atypisk HUS som veier 40 kg eller mer behandles med voksendosering.

Barn og ungdom med PNH eller atypisk HUS som veier mindre enn 40 kg skal ha lavere doser basert på hvor mye de veier. Legen vil regne ut dette.

Hos barn og ungdom med PNH eller atypisk HUS under 18 år:

Kroppsvekt	Startfase	Vedlikeholdsfase
30 til < 40 kg	600 mg ukentlig x 2	900 mg i uke 3, deretter 900 mg annenhver uke
20 til < 30 kg	600 mg ukentlig x 2	600 mg i uke 3, deretter 600 mg annenhver uke
10 til < 20 kg	600 mg ukentlig x 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg annenhver uke
5 til < 10 kg	300 mg ukentlig x 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver tredje uke

Det kan hende at personer som gjennomgår plasmautskiftning får flere doser med Soliris.

Etter hver infusjon vil du bli overvåket i ca. én time. Legens instrukser bør følges nøye.

Dersom du får for mye av Soliris
Rådfør deg med legen dersom du mistenker at du utilsiktet har fått en høyere dose av Soliris enn foreskrevet.

Dersom du har glemt en avtale for behandling med Soliris
Rådfør deg med legen omgående og se punktet under, "Dersom du avbryter behandling med Soliris", dersom du har glemt en behandlingsavtale.

Dersom du avbryter behandling med Soliris mot PNH
Avbrudd eller avslutning av behandling med Soliris kan medføre at PNH-symptomene kommer tilbake i mer alvorlig grad kort tid etter. Legen vil drøfte mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer. Legen vil overvåke deg nøye i minst 8 uker.

Risikoen ved å avbryte behandling med Soliris omfatter økt ødeleggelse av de røde blodcellene, som kan medføre:
- betydelig fall i antall røde blodceller (anemi)
- forvirring eller endret oppmerksomhet
- brystsmerter eller angina
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

Dersom du avbryter behandling med Soliris mot atypisk HUS
Avbrudd eller avslutning av behandling med Soliris kan medføre at symptomene på atypisk HUS kommer tilbake. Legen vil drøfte mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer. Legen vil overvåke deg nøye.

Risikoen ved å avbryte behandling med Soliris omfatter at betennelsen i blodplatene dine forverres, noe som kan medføre:
- betydelig fall i antall blodplater (trombocytopeni)
- betydelig økning i ødeleggelsen av røde blodceller
- nedsatt vannlating (nyreproblemer)
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- at du blir forvirret eller uoppmerksom
- brystsmerter eller angina
- åndenød

- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer og fordeler ved Soliris før behandling. Den alvorligste bivirkningen er meningokokksepsis.
Informer legen omgående dersom du opplever noen av symptomene på hjernehinnebetennelse (se avsnitt 2 "Advarsel vedrørende hjernehinnebetennelse").

Be legen forklare dersom du er usikker på hva bivirkningene under er.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer:
hodepine

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:
- alvorlig infeksjon (meningokokksepsis), bronkitt, soppinfeksjon (aspergillusinfeksjon), leddbetennelse (bakteriell artritt), vanlig forkjølelse (nasofaryngitt), forkjølelsessår (herpes simplex), urinveisinfeksjon, virusinfeksjon
- ganske få blodplater (trombocytopeni), redusert antall hvite blodceller (leukopeni), ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse), lavt blodtrykk
- alvorlig allergisk reaksjon som gir pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon)
- manglende appetitt
- svimmelhet, smaksforstyrrelser (dysgeusi)
- infeksjon i øvre luftveier, hoste, tett nese (nasal kongestion), smerter i svelget (faryngolaryngeale smerter), rennende nese (rhinoré), dyspné (pustevansker)
- diaré, oppkast, kvalme, magesmerter, forstoppelse, ubehag i magen etter måltider (dyspepsi)
- utslett, hårtap (alopesi), kløe i huden (pruritus)
- smerter i lemmer eller ledd (armer og bein), muskelverk, muskelkramper, smerter i rygg og nakke
- hevelser (ødem), ubehag i brystet, feber (pyreksi), frysninger, kronisk tretthet (fatigue), følelse av kraftløshet (asteni), influensalignende sykdom.

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer:
- sepsis, septisk sjokk, hjernehinnebetennelse (meningokokkmeningitt), lungebetennelse (pneumoni), omgangssyke (mage-tarminfeksjon), blærekatarr (cystitt), infeksjon i nedre luftveier
- infeksjon, soppinfeksjon, oppsamling av puss (abscess), en form for hudinfeksjon (cellulitter), influensa, infeksjon i gommene, bihulebetennelse (sinusitt), tanninfeksjon, brennkopper
- hudkreft (melanom), sykdom i beinmargen
- unormal levring av blodet, sammenklumping av celler, unormal blodlevringsfaktor, nedsatt antall røde blodceller som kan gjøre huden blek og føre til svakhet eller åndenød, lavt antall av en bestemt type hvite blodceller som kalles lymfocytter (lymfopeni), å føle hjerteslagene
- overfølsomhet
- sykdom med overaktiv skjoldkjertel (Basedows sykdom)
- dårlig appetitt
- depresjon, angst, søvnløshet, søvnforstyrrelser, unormale drømmer, humørsvingninger
- besvimelse, skjelvinger, prikkende/stikkende følelse i kroppen (parestesi)
- tåkesyn, øyeirritasjon
- ringelyd i ørene, kraftig svimmelhet (vertigo)
- høyt blodtrykk, plutselig og rask utvikling av ekstremt høyt blodtrykk, blåmerker, hetetokter, venesykdom
- neseblødning

- betennelse i bukhinnen (hinnen som omgir de fleste av organene i buken), unormal tilbakestrømning av mat fra magesekken, smerter i gommene, oppblåst mage
- gulrafing av hud og/eller øyne (gulsott)
- elveblest, betennelse i huden, rødhet i huden, tørr hud, røde eller fiolette flekker under huden, lidelser med misfarging av huden, økt svetting
- spasmer i muskler i munnen, hovne ledd
- nyresykdom, blod i urinen, problemer eller smerter ved vannlating (dysuri)
- menstruasjonsforstyrrelser, plutselig ereksjon av penis
- brystsmerter, smerter på infusjonsstedet, unormal lekkasje av infundert legemiddel ut av blodåren, varmefølelse
- økt nivå av leverenzymer, reduksjon av den delen av blodvolumet som består av røde blodceller, nedsatt mengde protein i de røde blodcellene som transporterer oksygen
- reaksjoner forbundet med infusjonen.

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Soliris

Oppbevares utilgjengelig for barn.
Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "Utløpsdato". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.
Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).
Skal ikke fryses.
Hetteglass med Soliris i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet **kun én gang i en periode på inntil 3 dager**. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Etter fortynning bør legemidlet brukes innen 24 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Soliris

– Virkestoffet er eculizumab (300 mg/30 ml i et hetteglass, tilsvarende 10 mg/ml).

– Andre innholdsstoffer er:
  - natriumfosfat, monobasisk
  - natriumfosfat, dibasisk
  - natriumklorid
  - polysorbat 80 (vegetabilsk opphav)
  Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Soliris ser ut og innholdet i pakningen
Soliris leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (30 ml i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1).
Soliris er en klar og fargeløs oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Alexion Europe SAS
1–15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Frankrike
Tlf.: +33 (0) 1 47 32 36 03

Tilvirker
Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Storbritannia

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): http://www.ema.europa.eu. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Instruksjoner for helsepersonell
Håndtering av Soliris

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1- Hvordan leveres Soliris?
Hvert hetteglass med Soliris inneholder 300 mg virkestoff i 30 ml preparatoppløsning.

2- Før administrering
Rekonstituering og fortynning bør foretas i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk teknikk.
Soliris bør tilberedes for administrering av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk.

- Sjekk oppløsningen av Soliris visuelt for partikler og misfarging.
- Trekk opp den nødvendige mengden av Soliris fra hetteglass med en steril sprøyte.
- Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.
- Fortynn Soliris til en endelig konsentrasjon på 5 mg/ml (opprinnelig konsentrasjon delt på 2) ved å tilsette riktig mengde fortynningsvæske til infusjonsposen. Til 300 mg doser brukes 30 ml Soliris (10 mg/ml) og 30 ml fortynningsvæske. Til 600 mg doser brukes 60 ml Soliris og 60 ml fortynningsvæske. Til 900 mg doser brukes 90 ml Soliris og 90 ml fortynningsvæske. Til 1200 mg doser brukes 120 ml Soliris og 120 ml fortynningsvæske. Det endelige volumet av en 5 mg/ml fortynnet Soliris-oppløsning er 60 ml for 300 mg doser, 120 ml for 600 mg doser, 180 ml for 900 mg doser og 240 ml for 1200 mg doser.
- Fortynningsvæsker er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glukose i vann.
- Beveg lett på infusjonsposen med den fortynnede oppløsningen av Soliris for å sikre tilstrekkelig blanding av legemiddel og fortynningsvæske.
- Den fortynnede oppløsningen skal varmes til romtemperatur [18 °C-25 °C] før administrering ved eksponering for romtemperatur.
- Den fortynnede oppløsningen skal ikke varmes i mikrobølgeovn eller ved hjelp av andre varmekilder enn eksisterende romtemperatur.
- Kast ubrukte rester i hetteglasset da legemidlet ikke inneholder konserveringsmidler.
- Fortynnet oppløsning av Soliris kan oppbevares ved 2 °C-8 °C i inntil 24 timer før administrering.

3- Administrering

- Soliris må ikke gis som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Soliris skal kun gis ved intravenøs infusjon.
- Den fortynnede oppløsningen av Soliris bør gis ved intravenøs infusjon over 25-45 minutter hos voksne og 1-4 timer hos pediatriske pasienter ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnede oppløsningen av Soliris mot lys ved administrering til pasienten.

Pasienten bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av Soliris, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride to timer hos voksne og ungdom og 4 timer hos barn under 12 år.

4- Spesiell håndtering og oppbevaring
Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Hetteglass med Soliris i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet **kun én gang i en periode på inntil 3 dager**. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.