

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Soliris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Eculizumab är en humaniserad monoklonal IgG_{2/4k}-antikropp som produceras i en NS0-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

En 30 ml flaska innehåller 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Efter spädning är slutkoncentrationen av den lösning som ska användas för infusion 5 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt: Natrium (5 mmol per flaska)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös vätska, pH 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Soliris är indikerat hos vuxna och barn för behandling av patienter med:

- Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH).
Data som visar den kliniska nyttan av Soliris har visats hos patienter med hemolys och ett eller flera kliniska symtom som indikerar hög sjukdomsaktivitet, oavsett tidigare transfusioner (se avsnitt 5.1).
- Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Soliris måste administreras av vårdpersonal och under överinseende av en läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med blod- och/eller njursjukdomar.

Dosering

Vuxna patienter:

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH):

Doseringsregimen för vuxna PNH patienter (≥ 18 år) består av en 4 veckor lång initial fas som följs av en underhållsfas.

- Initialfas: 600 mg Soliris administreras som en 25 – 45 minuters intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna.
- Underhållsfas: 900 mg Soliris administreras som en 25 – 45 minuters intravenös infusion den femte veckan, följt av 900 mg Soliris som 25 – 45 minuters intravenös infusion var 14:e dag (± 2 dagar) (se avsnitt 5.1).

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS):

Doseringsregimen för vuxna aHUS patienter (≥ 18 år) består av en 4-veckors initial fas följt av en underhållsfas:

- Initial fas: 900 mg Soliris administreras som en 25 – 45 minuters intravenös infusion varje

vecka under de första 4 veckorna

- Underhållsfas: 1200 mg Soliris administreras som en 25 – 45 minuters intravenös infusion den femte veckan, följt av 1200 mg Soliris som 25 – 45 minuters intravenös infusion var 14:e dag (± 2 dagar) (se avsnitt 5.1).

Pediatriisk population

Pediatriiska PNH och aHUS patienter med en kroppsvikt ≥ 40 kg behandlas enligt doseringsregimen för respektive vuxna patienter.

Hos pediatriiska PNH och aHUS patienter med en kroppsvikt på under 40 kg, består Soliris doseringsregimen av:

Patients vikt	Initialfas	Underhållsfas
30 - <40 kg	600 mg varje vecka x 2	900 mg vecka 3; sedan 900 mg varannan vecka
20 - <30 kg	600 mg varje vecka x 2	600 mg vecka 3; sedan 600 mg varannan vecka
10 - <20 kg	600 mg varje vecka x 1	300 mg vecka 2; sedan 300 mg varannan vecka
5 - <10 kg	300 mg varje vecka x 1	300 mg vecka 2; sedan 300 mg var tredje vecka

Soliris har inte studerats hos patienter med PNH som väger under 40 kg. Doseringen för Soliris för PNH patienter som väger under 40 kg baseras på doseringen för patienter med aHUS och som väger under 40 kg.

Hos vuxna och pediatriiska aHUS patienter krävs kompletterande dosering av Soliris vid samtidig PE/PI (plasmaferes, plasmautbyte eller infusion av färskfrusen plasma):

Typ av plasma-behandling	Senaste Soliris dos	Kompletterande Soliris dos för varje PE/PI behandling	Tidpunkt för kompletterande Soliris dos
Plasmaferes eller plasmautbyte	300 mg	300 mg för varje plasmaferes eller plasmautbytes tillfälle	Inom 60 minuter efter varje plasmaferes eller plasmautbyte
	≥ 600 mg	600 mg för varje plasmaferes eller plasmautbytes tillfälle	
Infusion av färskfrusen plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusion av färskfrusen plasma	60 minuter före varje infusion av färskfrusen plasma

Övervakning av behandling

aHUS patienter ska följas med avseende på tecken och symtom på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se avsnitt 4.4 aHUS laboratorieövervakning).

Behandling med Soliris rekommenderas vara livslång, om inte avbrytande av behandlingen är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Äldre

Soliris kan administreras till patienter som är 65 år och äldre. Inga rön tyder på att några särskilda försiktighetsåtgärder är nödvändiga vid behandling av äldre – även om erfarenheten av Soliris-behandling av denna patientpopulation ännu är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Soliris har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringsätt

Administrera inte som en intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion. Soliris ska endast administreras via intravenös infusion enligt beskrivningen nedan.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Den spädda lösningen av Soliris ska administreras som intravenös infusion under 25 – 45 minuter till vuxna och 1–4 timmar till pediatrika patienter genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump. Den spädda lösningen av Soliris behöver inte skyddas från ljus under administreringen till patienten.

Patienterna bör övervakas under en timme efter infusionen. Om en oönskad händelse inträffar under administreringen av Soliris kan behandlande läkare avgöra om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks får den totala infusionstiden inte överstiga två timmar hos vuxna och ungdomar (i åldern 12 – 18 år) och fyra timmar hos barn under 12 år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot eculizumab, mot murina proteiner eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt 6.1.

Soliris-behandling får inte påbörjas hos patienter (se avsnitt 4.4):

- med pågående *Neisseria meningitidis*-infektion
- som vid tidpunkten i fråga inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis* om de inte får profylaktisk behandling med lämplig antibiotika tills 2 veckor efter vaccinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Soliris förväntas inte påverka den aplastiska komponenten av anemin hos patienter med PNH.

Meningokockinfektion

På grund av Soliris verkningsmekanism ökar patientens mottaglighet för meningokockinfektion (*Neisseria meningitidis*). Meningokocksjukdom orsakad av vilken serogrupp som helst kan uppstå. För att minska risken för infektion måste alla patienter vaccineras minst 2 veckor innan de får Soliris om inte risken med att fördröja behandlingen med Soliris överväger riskerna av att utveckla en meningokockinfektion. Patienter, som påbörjar behandling med Soliris mindre än 2 veckor efter meningokockvaccinationen, måste behandlas med lämpligt antibiotika-profylax tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y, W135 och B, då de finns tillgängliga, rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker. Patienter måste vaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering.

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare. Detta kan resultera i att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH och aHUS, kan uppleva ökade tecken och symtom av deras underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH) eller TMA (aHUS). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Det finns risk för att vaccinering inte räcker för att förhindra meningokockinfektion. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella agenser. Fall av allvarlig eller livshotande meningokockinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med Soliris. Alla patienter ska följas med avseende på tidiga tecken på meningokockinfektion, bedömas omedelbart om misstanke föreligger om infektion och behandlas med lämplig antibiotika vid behov. Patienterna ska informeras om dessa symtom och de åtgärder som ska vidtas för att söka vård omedelbart. Läkaren

måste diskutera fördelar och risker med Soliris-behandlingen med patienterna och ge dem en informationsbroschyr och ett patientsäkerhetskort. (Se bipacksedeln för en beskrivning.)

Andra systemiska infektioner

På grund av Soliris verkningsmekanism ska Soliris administreras med försiktighet till patienter med aktiva systemiska infektioner. Patienternas infektionskänslighet kan öka, särskilt för kapslade bakterier. Patienterna ska få information från bipacksedeln för att öka deras medvetenhet om potentiellt allvarliga infektioner och tecken och symptom på sådana.

Infusionsreaktioner

Soliris kan vid administrering ge upphov till infusionsreaktioner eller immunogenicitet som kan leda till allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi), även om immunsystemreaktioner inom 48 timmar efter administrering av Soliris inte var vanligare än med placebobehandling i de kliniska studier med PNH-patienter, aHUS-patienter eller andra studier som genomförts med Soliris. I kliniska studier har inga PNH-, eller aHUS-patienter drabbats av någon infusionsreaktion som har inneburit att Soliris-behandlingen måste avbrytas. Soliris-administrering ska avbrytas för alla patienter som upplever allvarliga infusionsreaktioner och lämplig medicinsk behandling ska sättas in.

Immunogenicitet

Antikroppssvar har i sällsynta fall påvisats hos Soliris-behandlade patienter i alla kliniska studier. I placebokontrollerade studier rapporterades lågt antikroppssvar med frekvensen 3,4 %, vilket är ungefär som för placebo (4,8 %). Hos aHUS-patienter som behandlades med Soliris påvisades antikroppar mot Soliris hos 3/100 (3 %) i den ECL-överbyggande formatanalysen. 1/100 (1 %) aHUS-patienter hade låga positiva värden för neutraliserande antikroppar. Ingen korrelation har observerats mellan antikropsutveckling och klinisk respons eller biverkningar.

Immunisering

Innan Soliris-behandling inleds rekommenderas det att PNH- och aHUS-patienter påbörjar immuniseringar enligt gällande immuniseringsriktlinjer. Dessutom måste alla patienter vaccineras mot meningokockinfektioner minst 2 veckor innan de får Soliris om inte risken med att fördröja behandlingen med Soliris överväger riskerna av att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som påbörjar behandling med Soliris mindre än 2 veckor efter att ha fått meningokockvaccin måste få behandling med lämplig antibiotika profylaktiskt tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y, W135 och B, om de finns att tillgå, rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker (se meningokockinfektion).

Patienter yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner och strikt följa det nationella vaccinationsprogrammets rekommendationer för varje åldersgrupp.

Vaccination eller revaccination kan aktivera komplement ytterligare och resultera i att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH och aHUS, kan uppleva ökade tecken och symptom av sin underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH) eller TMA (aHUS). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Behandling med antikoagulantia

Behandling med Soliris ska inte påverka användning av antikoagulantia.

PNH laboratorieövervakning

PNH-patienter ska följas med avseende på tecken och symptom på intravaskulär hemolys, inbegripet kontroll av laktatdehydrogenashalter (LDH-halter) i serum. PNH-patienter som får Soliris-behandling ska på motsvarande sätt följas genom mätning av LDH-halterna och kan behöva dosjustering inom ramen för det rekommenderade 14±2-dagars doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

aHUS laboratorieövervakning

aHUS-patienter som får Soliris-behandling ska följas med avseende på trombotisk mikroangiopati (TMA) genom att mäta trombocyter, serum LDH och serumkreatinin och kan behöva dosjustering

inom ramen för det rekommenderade 14±2-dagars doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

Behandlingsavbrott för PNH

Ifall PNH-patienter avbryter behandlingen med Soliris ska de följas noga med avseende på tecken och symptom på allvarlig intravaskulär hemolys. Allvarlig hemolys identifieras genom LDH-halter i serum som överstiger halten före behandling tillsammans med något av följande: en minskning i absoluta tal som överstiger 25 % av PNH-klonens storlek (utan utspädning på grund av transfusion) på en vecka eller mindre; en hemoglobinkoncentration på <5 g/dl eller en minskning på >4 g/dl på en vecka eller mindre; angina; förändringar av patientens mentala status; en ökning på 50 % av serumkreatininet; trombos. Alla patienter som avbryter Soliris-behandling ska följas i minst 8 veckor med avseende på svår hemolys och andra reaktioner.

Om svår hemolys uppträder efter det att en patient har avbrutit behandling med Soliris ska följande förfaranden/behandlingsåtgärder övervägas: blodtransfusion (koncentrerade röda blodkroppar) eller utbytetransfusion om PNH-blodkropparna utgör >50 % av alla röda blodkroppar enligt flödescytometri; antikoagulationsbehandling; kortikosteroider; återinsättning av Soliris. I kliniska PNH-studier avbröt 16 patienter behandlingen med Soliris. Ingen allvarlig hemolys observerades.

Behandlingsavbrott för aHUS

Trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer har observerats så tidigt som 4 veckor och upp till 127 veckor efter avbrytande av behandlingen med Soliris hos vissa patienter. Behandlingsavbrott ska endast övervägas om det är medicinskt motiverat.

I kliniska aHUS-studier avbröt 61 patienter (21 pediatrika patienter) behandlingen med Soliris med en median follow-up period på 24 veckor. Femton allvarliga trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer observerades hos 12 patienter efter behandlingsavbrott och 2 allvarliga TMA-komplikationer förekom hos ytterligare 2 patienter som fick en reducerad dosering av Soliris som gick utanför det godkända doseringsintervallet (se avsnitt 4.2). Allvarliga TMA-komplikationer förekom hos patienter oavsett om de hade en identifierad genetisk mutation, högrisk polymorfism eller auto-antikroppar. Ytterligare allvarliga medicinska komplikationer förekom hos dessa patienter inklusive allvarlig försämring av njurfunktionen, sjukdomsrelaterad sjukhusvistelse och progression till terminal njursjukdom som kräver dialys. Trots återinsättning av Soliris efter utsättandet förekom progression till terminal njursjukdom hos en patient.

Om aHUS patienter avbryter behandlingen med Soliris ska de följas noga för tecken och symptom på allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer. Övervakning kan vara otillräckligt för att förutsäga eller förhindra allvarliga trombotiska mikroangiopati-komplikationer hos patienter med aHUS efter utsättande av Soliris.

Svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer efter utsättande kan identifieras genom (i) två eller upprepade mätningar av något av följande: en minskning i trombocytantal på 25 % eller mer jämfört med antingen utgångsvärdet eller högsta trombocyttallet vid eculizumabbehandlingen; en ökning av serumkreatinin med 25 % eller mer jämfört med utgångsvärdet eller lägsta nivå under behandling med eculizumab, eller en ökning av serum LDH på 25 % eller mer jämfört med utgångsvärdet eller lägsta nivå under eculizumabbehandlingen, eller (ii) en av följande: en förändring i mental status eller kramper, kärlkramp eller dyspné, eller trombos.

Om allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer uppstår efter utsättande av Soliris, överväg återinsättande av behandling med Soliris, understödande behandling med plasmaterapi (PE/PI), eller lämpliga organspecifika stödande åtgärder, inklusive njurunderstödjande behandling med dialys, andningshjälp med mekanisk ventilation eller antikoagulantia.

Utbildningsmaterial

Alla läkare som avser att förskriva Soliris måste vara insatt i ”Läkarens guide till Soliris behandling”. Läkaren måste diskutera fördelar och risker med Soliris-behandlingen med patienterna och ge dem en informationsbroschyr och ett patientsäkerhetskort.

Patienterna ska informeras att om de får feber, huvudvärk tillsammans med feber och/eller nackstelhet eller ljuskänslighet, bör de omedelbart söka vård eftersom dessa tecken kan tyda på meningokockinfektion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 5 mmol natrium per flaska. Detta ska beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 5 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

För Soliris saknas data från behandling av gravida kvinnor.

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med eculizumab (se avsnitt 5.3).

Det är känt att humana IgG passerar placentabarriären, vilket innebär att eculizumab potentiellt kan orsaka hämning av terminalt komplement i fostercirkulationen. Därför ska Soliris ges till gravida kvinnor endast om det finns ett klart behov.

Amning

Det är inte känt huruvida eculizumab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel och immunglobuliner utsöndras till bröstmjölken och på grund av potentialen för allvariga biverkningar hos spädbarn som ammas ska uppehåll göras i amningen under behandlingen och under 5 månader efter behandlingen.

Fertilitet

Ingen specifik studie kring fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Soliris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Stödande säkerhetsdata erhöles från 28 avslutade kliniska studier som inkluderade 1 284 patienter exponerade för eculizumab i tio sjukdomspopulationer, inklusive PNH och aHUS. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk (förekom huvudsakligen under den första tiden) och, bland meningokockinfektionerna^b, var den allvarligaste biverkningen meningokock-sepsis.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som observerats vid spontanrapportering och vid avslutade kliniska prövningar med eculizumab, inklusive PNH- och aHUS-studier. Biverkningar som rapporterades med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) är listade efter organsystem och föredragen term. Inom varje frekvensgrupp listas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Rapporterade biverkningar hos 1284 patienter inkluderade i samtliga kliniska prövningar med eculizumab, vilka inkluderat PNH- och aHUS-patienter, samt från erfarenheter efter marknadsföring

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000 <1/1000)
Infektioner och infestationer		Lunginflammation, övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, urinvägsinfektion	Meningokockinfektion ^b , sepsis, septisk chock, svampinfektion, virusinfektion, bronkit, oral herpes, abscess, cellulit, influensa, gastrointestinal infektion, cystit, infektion, sinuit, tandinfektion	Aspergillusinfektion ^a , bakteriell artrit ^a , urogenital gonockinfektion, nedre luftvägsinfektion, <i>Haemophilus influenza</i> -infektion, impetigo, gingivit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Malignt melanom, myelodoplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, anemi	Trombocytopeni, lymfopeni	Hemolys*, onormal koagulationsfaktor, agglutination av röda blodkroppar, koagulopati
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner	
Endokrina systemet				Basedows sjukdom
Metabolism och nutrition			Nedsatt aptit	
Psykiska störningar		Insomni	Depression, oro, humörsvängningar	Onormala drömmar, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, dysgeusi, tremor	Parestesi	Synkope
Ögon			Dimsyn	Konjunktival irritation
Öron och balansorgan			Tinnitus, yrsel	
Hjärtat			Palpitationer	
Blodkärl		Hypertoni	Accelererad hypertoni, hypotoni, värmevallningar, kärlproblem	Hematom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Hosta, orofaryngeal smärta	Dyspné, epistaxis, halsirritation, nästäppa, rinorré	
Magtarmkanalen		Diarré, kräkning, illamående, buksmärta	Peritonit, förstoppning, dyspepsi, utspänd buk	Gastroesofagal refluxsjukdom, gingival smärta
Lever och gallvägar				Gulsot

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10000 <1/1000)
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, alopeci, klåda	Urtikaria, erytem, petekier, hyperhidros, torr hud	Dermatit, hudpigmentering
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter	Muskelspasmer, skelettsmärta, ryggsmärta, nacksmärta, ledsvullnad	Trismus
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion, dysuri	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Spontan penil erektion	Menstruationsrubbnin gar
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, frossa, trötthet, influensaliknande sjukdomsbesvär	Ödem, obehagskänsla i bröstet, asteni, bröstsmärtor, smärta vid infusionsstället	Extravasering, parestesi vid infusionsstället, värmekänsla
Undersökningar			Förhöjt ALAT och ASAT, förhöjt gammaglutamyl-transpeptidas, minskning av hematokrit, minskning av hemoglobin	Positivt Coombs test ^a
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				Infusionsrelaterade reaktioner

**Se avsnittet Beskrivning av vissa biverkningar.*

^aBiverkningar identifierade i rapporter efter marknadsföring, ^bMeningokockinfektion inkluderar följande grupper av PTs: Meningokocksepsis, Meningokockmeningit, Neisseria infektion

Beskrivning av vissa biverkningar

För alla kliniska studier, inklusive kliniska prövningar för PNH och aHUS, var den allvarligaste biverkningen meningokockseptikemi (se avsnitt 4.4). Antikroppar mot Soliris upptäcktes hos 2 % av PNH-patienter med användning av ELISA-analys och 3 % av patienterna med aHUS med användning av ECL-överbryggande formatanalys. Liksom för alla proteiner finns en risk för immunogenicitet.

Fall av hemolys har rapporterats vid missad eller försenad dos av Soliris i kliniska prövningar med PNH-patienter (se även avsnitt 4.4).

Fall av trombotiska mikroangiopati-komplikationer har rapporterats vid behandling i kliniska prövningar med aHUS-patienter där Solirisdosen hoppats över eller givits för sent (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Hos barn och tonåringar med PNH (i åldern 11 år till yngre än 18 år) som inkluderades i den pediatrika PNH studien M07-005, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats i vuxna PNH patienter. Den vanligaste biverkan som rapporterades hos pediatrika patienter var huvudvärk.

Hos aHUS patienter var säkerhetsprofilen hos ungdomar (patienter i åldern 12 år till yngre än 18 år) överrensstämmande med den som observerats hos vuxna. Hos pediatrika patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) som inkluderades i aHUS-studier C08-002, C08-003, C09-001r

och C10-003, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna med aHUS. Säkerhetsprofilen hos olika pediatrika åldersundergrupper verkade vara lika.

Patienter med andra sjukdomar

Säkerhetsdata från andra kliniska studier

Stödande säkerhetsdata erhöles från 13 kliniska studier som inkluderade 982 patienter som exponerades för eculizumab i andra sjukdomspopulationer än PNH och aHUS. En ovaccinerad patient med diagnosen idiopatisk membranös glomerulonefropati ingick som drabbades av meningokockmeningit. Biverkningar som rapporterats hos patienter med andra sjukdomar än PNH eller aHUS, var liknande de som rapporterats hos patienter med PNH eller aHUS (se tabell 1 ovan). Ingen specifik biverkan har uppstått från dessa kliniska studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA25.

Soliris är en rekombinant humaniserad monoklonal IgG_{2/4k}-antikropp som binder till humant C5-komplementprotein och hämmar aktiveringen av terminalt komplement. Soliris-antikroppen innehåller humana konstanta regioner och murina komplementaritetsbestämmande regioner som är ympade på det humana ramverket av variabla regioner från lätta och tunga kedjor. Soliris består av två tunga kedjor med 448 aminosyror och två lätta kedjor med 214 aminosyror och har en molekylvikt på cirka 148 kDa.

Soliris framställs i ett expressionssystem som utgörs av en murin myelomcellinje (NS0-cellinje) och renas genom affinitets- och jonbyteskromatografi. Tillverkningsprocessen för bulkläkemedelssubstansen inbegriper också specifik virusinaktivering och borttagningssteg.

Verkningsmekanism

Eculizumab, det aktiva innehållsämnet i Soliris, är en hämmare av terminalt komplement som binder specifikt till komplementprotein C5 med hög affinitet och därigenom blockerar dess klyvning till C5a och C5b, vilket förhindrar att det terminala komplementkomplexet C5b-9 bildas. Eculizumab bevarar de tidiga komponenter i komplementaktiveringen som är nödvändiga för opsonisering av mikroorganismer och clearance av immunkomplex.

Hos PNH-patienter blockeras den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed den komplement-medierade intravaskulära hemolysen vid behandling med Soliris.

Hos de flesta PNH-patienter är serumkoncentrationer av eculizumab på omkring 35 mikrogram/ml tillräckligt för en i princip fullständig hämning av hemolys medierad terminalt komplement.

Hos PNH-patienter gav kronisk administrering av Soliris en snabb och ihållande minskning av den komplement-medierade hemolysaktiviteten.

Hos aHUS-patienter blockeras med Solirisbehandling den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed komplement-medierad trombotisk mikroangiopati. Alla patienter som behandlats med Soliris enligt rekommendationerna visade på snabb och varaktig

minskning av terminal komplementaktivitet. Hos alla aHUS patienter var serumkoncentration av eculizumab på cirka 50-100 mikrogram/ml tillräcklig för i princip fullständig hämning av terminal komplement aktivitet.

Hos aHUS-patienter resulterade kronisk administrering av Soliris i en snabb och varaktig minskning av komplement-medierad trombotisk mikroangiopati.

Klinisk effekt och säkerhet

Paroxysmal nocturn hemoglobinuri

Soliris säkerhet och effekt vid behandling av PNH-patienter med hemolys undersöktes i en 26 veckor lång, randomiserad, placebokontrollerad dubbelblindstudie (C04-001). PNH-patienter behandlades också med Soliris i en 52 veckor lång enarmad studie (C04-002), samt i en långtidsstudie som var en förlängningsstudie (E05-001). Patienterna fick meningokockvaccin innan de fick Soliris. I alla studierna var dosen av eculizumab 600 mg var 7:e dag \pm 2 dagar i 4 veckor, följt av 900 mg 7 ± 2 dagar senare och därefter med 900 mg var 14:e dag \pm 2 dagar under hela studiens gång. Soliris administrerades som en intravenös infusion under 25 – 45 minuter. En icke-interventionell observationsregistrering hos patienter med PNH (M07-001) initierades även för att karakterisera det naturliga förloppet av PNH hos obehandlade patienter och det kliniska utfallet under behandling med Soliris.

I studien C04-001 (TRIUMPH) randomiserades PNH-patienter med minst 4 transfusioner under de föregående 12 månaderna, med minst 10 % PNH-celler (verifierat med flödescytometri) och med ett trombocytvärde på minst 100 000/mikroliter till antingen Soliris (n = 43) eller placebo (n = 44). Före randomiseringen genomgick alla patienter en initial observationsperiod för att bekräfta behovet av transfusion med röda blodkroppar och för att identifiera den hemoglobinkoncentration ("börvärdet") som skulle definiera varje patients hemoglobinstabilisering och transfusionsutfall.

Hemoglobinbörvärdet var lägre än eller lika med 9 g/dl hos patienter med symptom och mindre än eller lika med 7 g/dl hos patienter utan symptom. Primära ändpunkter för effekt var hemoglobinstabilisering (patienter som bibehöll en hemoglobinkoncentration över hemoglobinbörvärdet och inte fick några transfusioner av röda blodkroppar under hela 26-veckorsperioden) och behovet av blodtransfusioner. Trötthet och hälsorelaterad livskvalitet var relevanta sekundära ändpunkter. Hemolysen övervakades i huvudsak genom mätning av LDH-serumhalter, och andelen PNH-blodkroppar följdes genom flödescytometri. Patienter som fick antikoagulantia och systemiska kortikosteroider vid baslinjen fick fortsätta denna medicinerig. Huvudbaslinjeegenskaper balanserades (se tabell 2).

I C04-002-studien utan kontroll (SHEPHERD) fick PNH-patienter med minst en transfusion under de föregående 24 månaderna och minst 30 000 trombocyter/mikroliter Soliris under en 52-veckorsperiod. Samtidig medicinerig inbegrep läkemedel mot trombos hos 63 % av patienterna och systemiska kortikosteroider hos 40 % av patienterna. Baslineegenskaperna visas i tabell 2.

Tabell 2: Patientdemografi och patientegenskaper i C04-001 och C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Medelålder (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kön – kvinnor (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Historik för aplastisk anemi eller MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidig behandling med antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidig behandling med steroider/immunosuppressorer (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Avbruten behandling	10	2	1
Enheter röda blodkroppar under föregående	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0,	8,0 (4,0, 24,0)

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
12 månader (median (kv1, kv3))		24,0)	
Medel-Hgb-halt (g/dl) vid börvärde (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH-halter före behandling (median, E/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Fritt hemoglobin vid baslinjen (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH-studien hade patienter som behandlades med Soliris signifikant lägre ($p < 0,001$) hemolys, vilket gav en förbättring av anemin som visade sig som ökad hemoglobinstabilisering och minskat behov av transfusioner med röda blodkroppar jämfört med placebobehandlade patienter (se tabell 3). Dessa effekter observerades hos patienter i var och en av de tre transfusionsstrata för röda blodkroppar som fastställdes före studien (4-14 enheter, 15-25 enheter, >25 enheter). Efter 3 veckors behandling med Soliris rapporterade patienterna minskad trötthet och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet. På grund av studiens storlek och varaktighet kunde Soliris effekt på tromboshändelser inte bestämmas. I SHEPHERD-studien fullföljde 96 av 97 rekryterade patienter studien (en patient dog efter en tromboshändelse). En minskning av den intravaskulära hemolysen, mätt som LDH-serumhalter bibehölls under behandlingsperioden och resulterade i att transfusion kunde undvikas i större utsträckning, ett minskat behov av transfusion med röda blodkroppar och minskad trötthet. Se tabell 3.

Tabell 3: Effekttutfall i C04-001 och C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	P-värde	Soliris N = 97	P-värde
Procentandel patienter med stabiliserade hemoglobinhalter vid studiens slut	0	49	< 0,001	N/A	
Enheter röda blodkroppar för transfusion under behandling (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Ingen transfusion under behandlingen (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-halter vid studiens slut (median, E/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC för LDH vid studiens slut (median, E/l x dag)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Fritt hemoglobin vid studiens slut (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT trötthet (effektstorlek)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Resultat från studien C04-002 hänför sig till jämförelser före och efter studien.

Av de 195 patienter som kom från C04-001, C04-002 och andra inledande studier rekryterades Soliris-behandlade PNH-patienter till en långtidsförlängningsstudie (E05-001). Alla patienter bibehöll en minskad intravaskulär hemolys under en sammanlagd exponeringstid för Soliris på från 10 till 54 månader. Färre tromboshändelser inträffade med Soliris-behandling än under samma tidsperiod före behandling. Detta visades dock i kliniska studier utan kontroll.

PNH-registret (M07-001) användes för att utvärdera effekten av Soliris hos PNH-patienter utan tidigare RBC-transfusion. Dessa patienter hade en hög sjukdomsaktivitet som definierades av ökad hemolys ($LDH \geq 1,5x$ ULN) samt förekomst av ett eller flera relaterade kliniska symtom: trötthet,

hemoglobinuri, buksmärta, andnöd (dyspné), anemi (hemoglobin <100 g/l), allvarig vaskulär händelse (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion.

I PNH-registret sågs patienter som behandlades med Soliris ha en reducerad hemolys samt associerade symtom. Vid 6 månader hade patienter som behandlades med Soliris utan tidigare RBC-transfusioner signifikant reducerade LDH-nivåer (median LDH 305 U/l; tabell 4). Vidare erhöll 74% av patienterna som inte fått transfusion tidigare och som behandlades med Soliris kliniskt meningsfulla förbättringar av FACIT-Fatiguepoäng (dvs. en ökning med 4 poäng eller mer) och 84% av EORTC-Fatiguepoäng (dvs. en minskning med 10 poäng eller mer).

Tabell 4: Effektivitetsmått (LDH-nivå och FACIT-Fatigue) hos patienter med PNH utan tidigare transfusion i M07-001

M07-001	
Parameter	Soliris Utan transfusion
LDH-nivå vid utgångsläge (median, U/l)	N=43 1447
LDH-nivå vid 6 månader (median, U/l)	N=36 305
FACIT-Fatiguepoäng vid utgångsläge (median)	N=25 32
FACIT-Fatiguepoäng vid senaste tillgängliga mätningen (median)	N=31 44

FACIT-Fatigue mäts i skalan 0-52, där högre värden indikerar mindre trötthet

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Data från 100 patienter i fyra prospektiva kontrollerade studier, tre hos vuxna och ungdomar (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), en hos pediatrika patienter och ungdomar (C10-003) och 30 patienter i en retrospektiv studie (C09-001r) användes för att utvärdera effekten av Soliris vid behandling av aHUS.

Studie C08-002A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter i den tidiga fasen av aHUS med tecken på klinisk trombotisk mikroangiopati påvisad med trombocytantal $\leq 150 \times 10^9/l$ trots plasmaterapi (PT), och LDH och serumkreatinin över övre normalgränsen. Studie C08-003A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter som en längre tid haft aHUS utan synbara tecken på klinisk trombotisk mikroangiopati manifestation och behandlas med kronisk plasmaterapi (≥ 1 PT-behandling varannan vecka och inte mer än 3 PT-behandlingar/vecka under minst 8 veckor innan den första dosen). Patienter i båda prospektiva studierna behandlades med Soliris i 26 veckor och de flesta patienterna ingick i en långtids, öppen förlängningsstudie. Alla patienterna som inkluderades i båda prospektiva studierna hade en ADAMTS-13 nivå över 5%.

Patienterna fick antingen vaccinering mot meningokocker före Solirisbehandlingen eller förebyggande behandling med lämplig antibiotika i 2 veckor efter vaccinationen. I samtliga studier var dosen av Soliris till vuxna och ungdomar med aHUS 900 mg var 7 \pm 2 dagar i 4 veckor, följt av 1200 mg 7 \pm 2 dagar senare, därefter 1200 mg var 14 \pm 2 dagar så länge studien pågick. Soliris administrerades som en intravenös infusion under 35 minuter. Doseringsregimen hos barn och ungdomar som vägde mindre än 40 kg baserades på farmakokinetisk (PK) simulering, som identifierade rekommenderad dos och var baserad på kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Primärt effektmått var förändringen av antalet trombocyter från utgångsvärdet i studien C08-002A/B och frihet från trombotisk mikroangiopatisk (TMA) händelse i studien C08-003A/B. Ytterligare endpoints var antal TMA-behandlingar, hematologisk normalisering, komplett TMA svar, förändringar i LDH, njurfunktion och livskvalitet. Frihet från TMA-händelser definierades som

frånvaro under minst 12 veckor av följande: minskning i trombocytantal på > 25% från utgångsvärdet, PT och ny dialys. TMA-behandlingar definierades som PT eller ny dialys. Hematologisk normalisering definierades som normalisering av trombocytantalet och LDH-nivåer som kvarstod i ≥ 2 på varandra följande mätningar i ≥ 4 veckor. Komplet TMA svar definierades som hematologisk normalisering och en $\geq 25\%$ minskning av serumkreatinin som kvarstod i ≥ 2 på varandra följande mätningar i ≥ 4 veckor. Utgångsvärde visas i tabell 5.

Tabell 5: Demografiska patientdata och egenskaper ifrån C08-002A/B och C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tid från första diagnos till screening angivet i månader, median (min, max)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tid från pågående klinisk TMA manifestation till screening angivet i månader, median (min, max)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Antal PT behandlingstillfällen för pågående klinisk TMA manifestation, median (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Antal PT behandlingstillfällen inom 7 dagar innan första dosen av eculizumab, median (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Utgångsvärde trombocyter ($\times 10^9/l$), medeltal (SD)	109 (32)	228 (78)
Utgångsvärde LDH (E/l), medeltal (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienter utan identifierad mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patienter i aHUS-studien C08-002A/B fick Soliris i minst 26 veckor. Efter att den inledande 26 veckor långa behandlingsperiod avslutats, fortsatte de flesta patienterna att få Soliris genom att anmäla sig till en förlängningsstudie. I aHUS-studien C08-002A/B, var mediantiden för Soliris-behandlingen cirka 100 veckor (intervall: 2 veckor till 145 veckor).

En minskning av terminal komplementaktivitet och en ökning av trombocyterna i förhållande till utgångsläget observerades efter insättande av Soliris-behandlingen. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos samtliga patienter efter påbörjandet av Soliris-behandlingen. Tabell 6 sammanfattar effektresultaten från aHUS Studien C08-002A/B. Alla effektmåttvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare två patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av normalisering av LDH (1 patient) och sänkt serumkreatin (2 patienter), när behandlingen pågått i mer än 26 veckor.

Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades och bibehölls under Soliris-behandling. Fyra av fem patienter som behövde dialys vid inträdet i studien kunde avbryta sin dialys under hela Soliris-behandlingen och en patient utvecklade nytt dialysbehov. Patienterna rapporterade förbättrad hälsorelaterad livskvalitet (QoL).

I aHUS-studien C08-002A/B, sågs liknande effekter med Solirisbehandling som hos patienter med eller utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner.

Patienterna i aHUS-studien C08-003A/B fick Soliris i minst 26 veckor. Efter slutförandet av den inledande 26 veckor långa behandlingsperioden, fortsatte de flesta patienter att få Soliris genom att anmäla sig till en fortsättningsstudie. I aHUS-studien C08-003A/B var mediandurationen av Soliris-behandling cirka 114 veckor (intervall: 26 till 129 veckor). Tabell 6 sammanfattar effektresultaten för aHUS studien C08-003A/B.

I aHUS-studien C08-003A/B observerades liknande effekter med Solirisbehandlingen som hos patienter med och utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos samtliga patienter efter påbörjande av Solirisbehandling. Alla effektmåttvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare sex patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av sänkt serumkreatin, när behandlingen pågått i mer än 26 veckor. Ingen patient krävde ny dialys med Soliris. Njurfunktionen, mätt som median eGFR, ökade under Soliris-behandlingen.

Tabell 6: Effekter från prospektiva aHUS Studier C08-002A/B och C08-003A/B

	C08-002A/B		C08-003A/B	
	N = 17		N = 20	
	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹
Normalisering av trombocytantalet				
Alla patienter, n (%) (95% CI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Patienter med avvikande utgångsläge, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
TMA händelsefri, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA behandlingar				
Dagligen före-eculizumab, median (min, max)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Dagligen under-eculizumab, median (min, max)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
P-värde	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
CKD förbättring av ≥1 steg, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR förändring ml/min/1,73 m ² : median (intervall)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR förbättring ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Förändring av Hb > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematologisk normalisering, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Fullständigt TMA svar, n (%) (95% CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (-9-49)	11(55) (32-77)

¹ Vid data cut-off (20 april 2012)

² Studie C08-002: 3 patienter fick ESA som avbröts efter insättning av eculizumab

³ Studie C08-003: 8 patienter fick ESA som avbröts hos 3 patienter vid eculizumabterapi

aHUS-studie C10-004 omfattade 41 patienter som uppvisade tecken på trombotisk mikroangiopati-komplikationer (TMA). För att kvalifieras för inregistrering, skulle patienterna ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum och serumkreatinin över högsta gränsen för normalvärdet, utan behov av kronisk dialys. Medianpatientens ålder var 35 (intervall: 18 till 80 år). Alla inregistrerade patienter i aHUS-studie C10-004 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtio procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 35 patienter fick PE/PI före eculizumab. Tabell 7

sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper från baseline hos patienter inregistrerade i aHUS C10-004.

Tabell 7: Egenskaper vid baseline hos patienter inregistrerade i aHUS-studie C10-004

Parameter	aHUS-studie C10-004 N = 41
Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Trombocytantal vid baseline ($\times 10^9/L$), median (min, max)	125 (16; 332)
LDH (U/L) vid baseline, median (min, max)	375 (131; 3318)
eGFR (ml/min/1,73m ²) vid baseline, median (min, max)	10 (6; 53)

Patienter i aHUS-studie C10-004 fick Soliris under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats, valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling.

Minskning av terminal komplementaktivitet och förhöjda trombocyter i förhållande till baseline observerades efter behandlingsstart med Soliris. Soliris minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visas genom en ökning i medelvärdet för trombocytantalet från baseline till 26 veckor. I aHUS C10-004 ökade medelvärdet (\pm SD) för trombocytantalet från $119 \pm 66 \times 10^9/L$ vid baseline till $200 \pm 84 \times 10^9/L$ på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet (\pm SD) för trombocytantalet vid vecka 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Njurfunktion, mätt som eGFR, förbättrades under Soliris-behandling. 20 av de 24 patienterna som fick dialys vid baseline kunde avbryta dialysen under behandling med Soliris. Tabell 8 sammanfattar effektresultaten för aHUS-studie C10-004.

Tabell 8: Effekresultat för prospektiva aHUS-studie C10-004

Effektparameter	aHUS-studie C10-004 (N = 41) Vid 26 veckor
Förändring i trombocytantal vid vecka 26 ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematologisk normalisering, n (%)	36 (88)
Medianvaraktighet av hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	46 (10, 74)
Fullständigt TMA-svar, n (%)	23 (56)
Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹	42 (6, 74)
TMA-händelsefritt status, n (%)	37 (90)
95 % CI	77; 97
Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall)	
Före eculizumab	0,63 (0, 1,38)
Under eculizumabbehandling	0 (0, 0,58)

¹ Till data cut-off (4 september 2012), med en median-varaktighet av Soliris behandling på 50 veckor (intervall: 13 veckor till 86 veckor).

Längre tids behandling med Soliris (median 52 veckor med ett intervall från 15 till 126 veckor) associerades med en ökad grad av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos vuxna patienter med aHUS. När Soliris behandling fortsatte i mer än 26 veckor fick ytterligare tre patienter (63% av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och fyra ytterligare patienter (98% av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 25 av 41 patienter (61%) förbättrat eGFR till ≥ 15 ml/min/1,73 m² från baseline.

Pediatrik population

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Totalt 7 pediatrika PNH patienter, med en medianvikt på 57,2 kg (i intervallet 48,6 till 69,8 kg), behandlades med Soliris i studien M07-005.

Behandling med eculizumab enligt föreslagen doseringsregim i pediatrik population förknippades med en minskning av intravaskulär hemolys, mätt som LDH-halt i serum. Det resulterade också i en markant minskning eller elimination av blodtransfusioner, och en trend mot generell förbättring av allmänna funktioner. Effekten av eculizumab-behandling hos pediatrika PNH patienter verkar vara överrensstämmande med den som observerats i vuxna PNH patienter som deltagit i de pivotala kliniska PNH studierna (C04-001 och C04-002) (tabell 3 och 9).

Tabell 9: Effektergebnat från den pediatrika PNH studien M07-005

	Medelvärde (SD)	P – Värde	
		Wilcoxon Signed Rank	Parade t-test
Förändring från baseline av LDH-halt vid 12 veckor (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC för LDH (E/l x dag)	-60634 (72916)	0,0156	0,0350
Förändring från baseline av fritt haemoglobin vid 12 veckor (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Förändring från baseline på storleken av typ III RBC-klonen (Procent avvikande celler av totalantalet)	1,80 (358,1)		
Förändring från baseline av PedsQL™4.0 Generic Core scale vid 12 veckor (patienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Förändring från baseline av PedsQL™4.0 Generic Core scale vid 12 veckor (föräldrar)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Förändring från baseline av PedsQL™ Multidimensional Fatigue vid 12 veckor (patienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Förändring från baseline av PedsQL™ Multidimensional Fatigue vid 12 veckor (föräldrar)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Totalt 15 pediatrika patienter (i åldern 2 månader till 12 år) fick Soliris i aHUS-studien C09-001r. 47% av patienterna hade en identifierad komplementreglerande faktormutation eller auto-antikroppar. Mediantiden från aHUS diagnos till första dosen av Soliris var 14 månader (intervall <1 till 110 månader). Mediantiden från nuvarande trombotisk mikroangiopati manifestation till första dosen av Soliris var 1 månad (intervall <1 till 16 månader). Mediantiden för Soliris-behandling var 16 veckor (variationsvidd 4-70 veckor) för barn <2 år (n = 5) och 31 veckor (intervall 19 till 63 veckor) för barn 2 till <12 år (n = 10).

Effektergebnat tycktes generellt överrensstämma för dessa barn med vad som observerades hos patienter inskrivna i de pivotala aHUS-studierna C08-002 och C08-003 (tabell 6). Inga pediatrika patienter krävde ny dialys under behandlingen med Soliris.

Tabell 10: Effektergebnat hos pediatrika patienter i studie C09-001r

Effektparameter	<2 år (n=5)	2 till <12 år (n=10)	<12 år (n=15)

Patienter med normalisering av trombocytantal, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fullständigt TMA svar, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dagliga TMA behandlingar, median (intervall)			
Innan eculizumab	1 (0, 2)	<1 (0,07, 1,46)	<1 (0, 2)
Vid eculizumab-behandling	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Patienter med eGFR förbättring ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hos pediatrika patienter med kortvarig pågående svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA) som bekräftats före eculizumabbehandling, kontrollerades TMA och njurfunktionen förbättrades (tabell 10).

Hos pediatrika patienter som under länge tid haft svår klinisk TMA som bekräftats före eculizumabbehandling kontrollerades TMA. Njurfunktionen hade dock inte förändrats på grund av tidigare förekomst av obotliga njurskador (tabell 11).

Tabell 11: Effekter hos pediatrika patienter i studie C09-001r efter duration av aktuell svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA)

	Duration av pågående allvarlig klinisk TMA manifestation	
	< 2 månader N=10 (%)	> 2 månader N=5 (%)
Normalisering av trombocytantalet	9 (90)	5 (100)
TMA händelsefri, status	8 (80)	3 (60)
Fullständigt TMA svar	7 (70)	0
eGFR förbättring ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*En patient visade eGFR förbättring efter njurtransplantation

Totalt 22 pediatrika patienter och ungdomar (i åldern 5 månader till 17 år) fick Soliris under aHUS-studie C10-003.

I studie C10-003 skulle patienterna som ingick i studien ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum över högsta gränsen för normalvärdet och serumkreatininnivå ≥ 97 percentil för ålder, utan behov av kronisk dialys. Medianpatientens ålder var 6,5 år (intervall: 5 månader till 17 år). Patienter som var inregistrerade i aHUS C10-003 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtio procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 10 patienter fick PE/PI före eculizumab. Tabell 12 sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper från baseline hos patienter inregistrerade i aHUS C10-003.

Tabell 12: Egenskaper vid baseline hos pediatrika patienter och ungdomar inregistrerade i aHUS-studie C10-003

Parameter	1 månad till < 12 år (N = 18)	Alla patienter (N = 22)
Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Trombocytantal vid baseline ($\times 10^9/L$), median (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH vid baseline (U/L), median (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR vid baseline (ml/min/1,73 m ²), median (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patienter i aHUS C10-003 fick Soliris under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats, valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos alla patienter efter behandlingsstart med Soliris. Soliris minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visades genom en ökning i medelvärdet för trombocytantalet vid baseline till 26 veckor. Medelvärdet (\pm SD) för trombocytantalet ökade från $88 \pm 42 \times 10^9/L$ vid baseline till $281 \pm 123 \times 10^9/L$ på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet (\pm SD) för trombocytantalet vid vecka 26: $293 \pm 106 \times 10^9/L$). Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades under Soliris-behandling. Nio av de 11 patienterna som fick dialys vid baseline krävde inte längre dialys vid Studiedag 15 med eculizumab behandling. Svaren var liknande över alla åldrar från 5 månader till 17 år. Svaren på Soliris i aHUS C10-003 var liknande hos patienter med eller utan identifierade genmutationer som kodar komplementära regulatorfaktorproteiner eller autoantikroppar för faktor H.

Tabell 13 sammanfattar effektresultaten för aHUS C10-003.

Tabell 13: Effektergebnat för prospektiva aHUS-studie C10-003

Effektparameter	1 månad till < 12 år (N = 18) Vid 26 veckor	Alla patienter (N = 22) Vid 26 veckor
Fullständig hematologisk normalisering, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medianvaraktighet av fullständig hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Fullständigt TMA-svar, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
TMA-händelsefritt status, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % CI	Inte tillgängligt	77; 99
Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall)		
Före eculizumabbehandling, median	Inte tillgängligt	0,4 (0, 1,7)
Under eculizumabbehandling, median	Inte tillgängligt	0 (0, 1,01)
eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/ 1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Förändring i eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) vid 26 veckor, median (intervall)	64 (0,146)	58 (0, 146)
CKD-förbättring med ≥ 1 steg, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)

Effektparameter	1 månad till < 12 år (N = 18) Vid 26 veckor	Alla patienter (N = 22) Vid 26 veckor
PE/PI-händelsefritt status, n (%)	16 (89)	20 (91)
Nytt dialyshändelsefritt status, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% CI	Inte tillgängligt	85;100

¹ Vid data cut-off (12 oktober 2012), med en median-varaktighet av Soliris behandling på 44 veckor (intervall: 1 dos till 88 veckor).

Längre tids behandling med Soliris (median 55 veckor med ett intervall från 1 dag till 107 veckor) associerades med en ökad hastighet av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos pediatrika patienter och ungdomar med aHUS. När Soliris behandling fortsatte i mer än 26 veckor fick ytterligare en patient (68% av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och två ytterligare patienter (91% av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 19 av 22 patienter (86%) förbättrat eGFR till ≥ 15 ml/min/1,73 m² från baseline. Ingen patient krävde ny dialys med Soliris.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik och läkemedelsmetabolism

Metabolism

Humana antikroppar genomgår endocytotisk nedbrytning i cellerna i det retikuloendoteliala systemet. Eculizumab innehåller endast naturligt förekommande aminosyror och har inga kända aktiva metaboliter. Humana antikroppar kataboliseras huvudsakligen av lysosomala enzymer till små peptider och aminosyror.

Eliminering

Inga specifika studier har gjorts för att klarlägga utsöndrings-/elimineringsvägarna för Soliris via lever, njurar, lungor eller mag-tarmsystem. Antikroppar utsöndras inte i normala njurar och kan inte filtreras av njurarna på grund av sin storlek.

Farmakokinetiska parametrar

Hos 40 patienter med PNH användes en 1-kompartimentmodell för att uppskatta de farmakokinetiska parametrarna efter flera doser. Medelvärdet för clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/timme/kg, medelvärdet för distributionsvolymen var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg och medelvärdet för halveringstiden för eliminering var $11,3 \pm 3,4$ dagar. Baserat på dessa data förutsågs jämviktsläget hos PNH-patienterna inträffa vid cirka 49–56 dagar.

Hos PNH-patienter korrelerar farmakodynamisk aktivitet direkt med serumkoncentrationerna av eculizumab och upprätthållande av tröskelvärden ≥ 35 mikrogram/ml ger i princip fullständig blockering av den hemolytiska aktiviteten hos huvuddelen av PNH-patienterna.

En andra populationsfarmakokinetisk analys med standard 1 kompartiment-modell genomfördes med flerdos PKdata från 37 aHUS-patienter som fick den rekommenderade Solirisbehandlingen från studierna C08-002A/B och C08-003A/B. I den modellen var clearance för Soliris för en standard aHUS-patient som väger 70 kg $0,0139$ l/timme och distributionsvolymen var $5,6$ l. Eliminationshalveringstiden var 297 timmar (ca 12,4 dagar).

Den andra populationens PK-modell tillämpades på PK-data för flera doser från 22 pediatrika patienter med aHUS som fick den rekommenderade regimen med Soliris i aHUS C10-003. Clearance och volymfördelning av Soliris är viktberoende, vilket ligger till grund för en viktbestämd dosregim hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Clearancevärden av Soliris hos pediatrika patienter med aHUS var $10,4$, $5,3$ och $2,2$ ml/h med en kroppsvikt på 70, 30 och 10 kg och de motsvarande värdena för volymfördelning var $5,23$, $2,76$ och $1,21$ l. Den motsvarande halveringstiden för eliminering var nästan oförändrad inom ett intervall på 349 till 378 h (cirka 14,5 till 15,8 dagar).

Clearance och halveringstiden för eculizumab utvärderades också under plasmabytesinterventioner. Plasmautbyte resulterade i en ca 50 % nedgång i eculizumabkoncentrationer efter en 1 timmes intervention och eliminationshalveringstiden av eculizumab reducerades till 1,3 timmar. Kompletterande dosering rekommenderas när Soliris ges till aHUS-patienter som får plasmainfusion eller utbyte (se avsnitt 4.2).

Alla aHUS-patienter behandlade med Soliris enligt rekommendationerna visade snabb och varaktig minskning av terminal komplement aktivitet. Hos aHUS-patienter korrelerar den farmakodynamiska aktiviteten direkt med eculizumabs serumkoncentrationer och vidmakthållande av dalvärden på över 50 mikrogram/ml resulterar i princip i fullständig blockering av terminal komplementaktivitet hos alla aHUS-patienter.

Speciella populationer

PNH

Inga dedikeradestudier har gjorts för att klarlägga farmakokinetiken vid Soliris- till speciella PNH-patientpopulationer identifierad genom kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Pediatrik population

Eculizumabs farmakokinetik utvärderades i studie M07-005 där 7 pediatrika PNH patienter (i åldrarna 11 till yngre än 18 år) ingick. Vikt var en signifikant co-variable som gav en lägre clearance (0,0105 liter/timme) av eculizumab hos tonåringar. Doseringen för pediatrika patienter som väger under 40 kg är baserad på pediatrika patienter med aHUS.

aHUS

Soliris farmakokinetik har studerats hos aHUS-patienter med varierande grader av nedsatt njurfunktion och ålder. Inga skillnader observerades i de farmakokinetiska parametrarna hos dessa subpopulationer av aHUS-patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Eculizumabs specificitet för C5 i humant serum bedömdes i två *in vitro*-studier.

Eculizumabs vävnadskorsreaktivitet bedömdes genom bestämning av bindningen till en panel med 38 humana vävnader. C5-expressionen i den humana vävnadspanel som testades i denna studie överensstämmer med publicerade rapporter om C5-expression, eftersom C5 har rapporterats i glatt muskulatur, tvärstrimmig muskulatur och proximalt tubulärt njurepitel. Ingen oväntad vävnadskorsreaktivitet observerades.

I en 26-veckors toxicitetsstudie som genomfördes på mus med en surrogatantikropp riktad mot murint C5 påverkade behandlingen ingen av de toxicitetsparametrar som mättes. Under studien blockerades den hemolytiska aktiviteten effektivt i både hon- och hanmöss.

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med eculizumab. Inga tydligt behandlingsrelaterade effekter eller biverkningar observerades under reproduktionstoxikologiska studier på möss med en surrogatantikropp för hämning av terminalt komplement. Då modern exponerades för antikroppen under organogenesen observerades två fall av retinal dysplasi och ett fall av navelbräck hos 230 avkommor födda av mödrar som hade exponerats för den högre antikropps-dosen (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade humana dosen av Soliris, baserat på en jämförelse av kroppsvikt). Exponeringen ökade dock inte missfallsfrekvensen eller neonataldödligheten.

Inga djurstudier har gjorts för att utvärdera eculizumabs gentoxiska och carcinogena potential eller dess effekt på fertiliteten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Monobasiskt natriumfosfat
Dibasiskt natriumfosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter spädning ska läkemedlet användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet har dock visats under 24 timmar vid 2°C – 8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Flaskor med Soliris i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 3 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Förvaringsanvisningar efter spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml koncentrat i injektionsflaska (typ I-glas) med gummipropp (silikonerat butylgummi) och en försegling (aluminium) med snäpplock (polypropylen).

Förpackningsstorleken är en flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering ska Soliris-lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.

Instruktioner

Rekonstituering och spädning ska göras i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik.

Dra upp den totala mängden Soliris ur flaskan eller flaskorna med en steril spruta.

Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.

Späd Soliris till en slutkoncentration på 5 mg/ml genom tillsats till infusionspåsen med användning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvätska eller 5 % dextros i vatten som spädningsvätska.

Slutvolymen för en lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för dosen 300 mg, 120 ml för dosen 600 mg, 180 ml för dosen 900 mg, och 240 ml för dosen 1200 mg. Lösningen ska vara klar och färglös.

Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda lösningen för att säkerställa att produkten och spädningsvätskan blandas ordentligt.

Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur före administrering.

Kasta eventuella rester i flaskan, eftersom produkten inte innehåller något konserveringsmedel.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/393/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 20 juni 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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
Spanien

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och –åtgärder som finns beskrivna i den överrenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överrenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med nationell behörig myndighet om detaljerna för ett kontrollerat distributionssystem och utbildningsmaterial inklusive ett patientsäkerhetskort, samt genomföra sådana program nationellt för att säkerställa följande:

1. All vårdpersonal som kan komma att förskriva eculizumab erhåller lämpligt utbildningsmaterial
2. Alla patienter som behandlas med eculizumab erhåller ett patientsäkerhetskort
3. Distribution av läkemedlet endast är möjlig efter skriftlig bekräftelse att patienten har vaccinerats eller kommer att vaccineras mot meningokocker och/eller får antibiotika-profylax.
4. Påminnelser om vaccination skickas ut till förskrivare

Utbildningsmaterialet ska vara överrenskomet med nationell behörig myndighet och ska innehålla följande:

- Produktresumé
- Sjukvårdens guide till förskrivning
- Informationsbroschyr till patienter/föräldrar
- Patientsäkerhetskort

Sjukvårdens guide till förskrivning ska vara indikationsspecifik och innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med eculizumab ökar risken för svår infektion och sepsis, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis*.
- Alla patienter måste följas med avseende på tecken på meningit.
- Kravet att patienter ska vara vaccinerade mot *Neisseria meningitidis* två veckor innan insättande av eculizumab och/eller behandlas med antibiotika-profylax.
- Kravet att vaccinera barn mot pneumokockerinfektioner och *Haemophilus influenzae* innan insättande av eculizumab.
- Det finns en betydande risk för Aspergillusinfektion hos patienter som behandlas med eculizumab. Hälso- och sjukvårdspersonal bör rådask leta efter riskfaktorer och tecken och symtom på Aspergillusinfektion. Praktiska råd bör inkluderas för att minska risken.
- Risken för infusionsreaktioner inklusive anafylaxi, samt råd kring övervakning efter infusionen.

- Det finns inga data från exponering under graviditet. Eculizumab skall ges till gravida kvinnor endast om det finns ett klart behov. Fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i upp till 5 månader efter avslutad behandling. Ammande kvinnor ska göra uppehåll i amningen under behandlingen och i upp till 5 månader efter behandlingen avslutats.
- Risken för att utveckla antikroppar mot eculizumab.
- Säkerhetsaspekter hos barn.
- Risken för svår hemolys efter utsättande av eculizumab-behandling och uppskjuten dosering, dess kriterier, kraven på övervakning efter behandlingen och föreslagna hantering (endast PNH).
- Risken för allvariga trombotisk mikroangiopati (TMA) komplikationer efter utsättande av eculizumab-behandling och uppskjuten dosering, dess tecken, symtom, övervakning och hantering (endast aHUS).
- Behovet att förklara följande för patienter/föräldrar och försäkra sig om att de förstått:
 - riskerna med behandling med eculizumab
 - tecken och symtom på sepsis/svår infektion och vad man ska göra
 - informationsbroschyrer till patienter/föräldrar och innehållet i dessa
 - behovet av att alltid bära med sig patientsäkerhetskortet och att tala om för all vårdpersonal att man behandlas med eculizumab
 - kravet på vaccinationer/antibiotika-profylax innan behandling påbörjas
 - deltagande i registerstudier
- Detaljerna kring PNH- respektive aHUS-registren och hur man inkluderar patienter i dessa.

Informationsbroschyren till patienter/föräldrar ska vara indikationsspecifik och innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med eculizumab ökar risken för svåra infektioner, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis*.
- Tecken och symtom på svår infektion och behovet av att omedelbart söka medicinsk vård.
- Patientsäkerhetskortet och behovet att bära med sig detta och berätta för all vårdpersonal som man kommer i kontakt med att man behandlas med eculizumab.
- Vikten av att vaccineras mot meningokock-infektioner innan behandling med eculizumab påbörjas och/eller behandlas med antibiotika-profylax.
- Behovet av att barn vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner innan behandling med eculizumab påbörjas.
- Risken för infusionsreaktioner med eculizumab, inklusive anafylaxi, och behovet av medicinsk övervakning efter infusionen.
- Att eculizumab eventuellt skulle kunna skada foster och att fertila kvinnor behöver använda en effektiv preventivmetod under behandlingen och i upp till 5 månader efter behandlingen avslutats, samt att man bör göra uppehåll i amning under behandlingen och i upp till 5 månader efter behandlingen avslutats.
- Risk för svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer (vid aHUS) efter avslutad behandling/uppskjutande av eculizumab-dosering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av eculizumab.
- Risk för allvarlig hemolys (vid PNH) efter avslutad behandling/uppskjutande av eculizumab-dosering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av eculizumab.
- Deltagande i registerstudierna för PNH respektive aHUS.
- Säkerhetsaspekter hos barn.

Patientsäkerhetskortet skall innehålla:

- Tecken och symtom på infektion och sepsis
- Uppmaning att omedelbart söka medicinsk vård om ovanstående uppträder

- Information om att patienten behandlas med eculizumab
- Information om vart vårdpersonal kan vända sig för att få ytterligare upplysningar

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska årligen skicka påminnelser till förskrivare eller apotekspersonal som förskrivit/lämnat ut eculizumab, för att påminna förskrivare/apotekspersonal om att kontrollera om (åter-) vaccination mot *Neisseria meningitidis* behövs hos dennes patienter som står på eculizumab.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Ytterkartong

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Soliris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Eculizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska med 30 ml innehåller 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Eculizumab är en humaniserad monoklonal IgG_{2/4} k-antikropp som produceras i en NS0-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

Efter spädning är slutkoncentrationen i lösningen för infusion 5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natrium i form av natriumklorid, dibasiskt natriumfosfat, monobasiskt natriumfosfat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Mera information finns i bipacksedeln.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 flaska med 30 ml (10 mg/ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Ska spädas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.
Efter spädning ska läkemedelsprodukten användas inom 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:
Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/393/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska av glas, typ I för engångsbruk

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Soliris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Eculizumab
För intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Ska spädas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 ml (10 mg/ml)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Soliris 300 mg, koncentrat till infusionsvätska, lösning eculizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Soliris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Soliris
3. Hur du använder Soliris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Soliris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Soliris är och vad det används för

Vad är SOLIRIS

Soliris innehåller det aktiva innehållsämnet eculizumab och det hör till en läkemedelsklass som kallas monoklonala antikroppar. Eculizumab binder till och hämmar ett visst protein i kroppen som orsakar inflammation och förhindrar på så sätt kroppen från att angripa och förstöra sina egna känsliga blodkroppar.

Vad används SOLIRIS för

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Soliris används för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och som kallas paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH kan de röda blodkropparna förstöras, vilket kan leda till lågt blodvärde (anemi), trötthet, funktionssvårigheter, smärta, mörkfärgad urin, andfåddhet och blodproppsbildning. Eculizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar, och därmed kroppens förmåga att angripa och förstöra de egna känsliga PNH-blodkropparna.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Soliris används också för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och njurarna, som kallas atypiskt Hemolytiskt Uremiskt Syndrom (aHUS). Hos patienter med aHUS kan njurar och blodkroppar inklusive trombocyter bli inflammerade, vilket kan leda till låga blodvärden (trombocytopeni och anemi), nedsatt eller förlorad njurfunktion, blodpropp, trötthet och funktionssvårigheter. Eculizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar och dess förmåga att angripa och förstöra sina egna känsliga blodkroppar och njurceller.

2. Vad du behöver veta innan du använder Soliris

Använd inte Soliris

- om du är allergisk (överkänslig) mot eculizumab, musproteiner, mot andra monoklonala antikroppar eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (se innehållsförteckningen i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokock-infektion såvida du inte tar antibiotika 2 veckor efter vaccinationen för att minska risken för infektion.
- om du har en hjärnhinneinflammation

Varningar och försiktighet

Meningitvarning

Soliris-behandlingen kan försämra din naturliga motståndskraft mot infektioner, särskilt mot vissa organismer som orsakar meningit (hjärnhinneinflammation).

Kontakta din läkare innan du tar Soliris för att vara säker på att du vaccineras mot *Neisseria meningitidis*, en organism som orsakar meningit, minst 2 veckor innan du börjar behandlingen, eller att du tar antibiotika för att minska risken för infektion tills att 2 veckor har passerat efter vaccinationen. Försäkra dig om att din senaste meningitvaccination fortfarande skyddar mot infektion. Du bör också vara medveten om att vaccination inte alltid förhindrar den här typen av infektion. I enlighet med nationella rekommendationer kan din läkare överväga om det i ditt fall behövs ytterligare åtgärder för att förhindra infektion.

Symptom på meningit

Eftersom det är viktigt att snabbt identifiera och behandla vissa typer av infektioner hos patienter som får Soliris kommer du att få ett kort som du ska bära med dig, med en lista på särskilt viktiga symptom. Detta kort är märkt ”Patientsäkerhetskort”.

Om du upplever något av följande symptom bör du omedelbart informera din läkare:

- huvudvärk med illamående och kräkningar
- huvudvärk tillsammans med stelhet i nacke eller rygg
- feber
- hudutslag
- förvirring
- svår muskelsmärta i kombination med influensaliknande symptom
- ljuskänslighet

Behandling av meningit i samband med resor

Om du är på resa i otillgängliga områden där du inte kan kontakta läkare eller där du inte kan få snabb medicinsk behandling kan din läkare som en förebyggande åtgärd skriva ut ett recept på ett antibiotikapreparat mot *Neisseria meningitidis* som du kan ha med dig. Om du upplever något av de symptom som listas ovan ska du ta antibiotikamedicinen enligt anvisningarna. Du bör tänka på att kontakta en läkare så snart som möjligt, även om du känner dig bättre efter att ha tagit antibiotika.

Infektioner

Innan du tar Soliris, informera din läkare om du lider av några infektioner.

Allergiska reaktioner

Soliris innehåller ett protein, och proteiner kan ge allergiska reaktioner hos vissa människor.

Barn och ungdomar

Patienter som är yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner.

Äldre

Det behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder för behandling av patienter som är 65 år och äldre.

Andra läkemedel och Soliris

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan ha tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Kvinnor som kan bli gravida

Kvinnor som kan bli gravida ska använda säkra preventivmedel under behandlingen och i upp till 5 månader efter behandlingen.

Graviditet

Berätta för din läkare om du är gravid eller planerar att försöka bli gravid innan du börjar behandlingen med Soliris. Soliris rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Soliris kan passera ut i bröstmjölken och vidare till ditt barn. Därför ska du inte amma medan du tar Soliris.

Körförmåga och användning av maskiner

Soliris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Soliris innehåller natrium

Soliris innehåller 115 mg natrium per injektionsflaska. Detta bör beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Soliris

Minst 2 veckor innan du påbörjar behandlingen med Soliris kommer din läkare att vaccinera dig mot meningit om du inte är vaccinerad sedan tidigare eller om vaccinet inte längre skyddar. Om ditt barn är under åldersgränsen för vaccination eller om du inte har vaccinerats minst 2 veckor innan du påbörjar behandling med Soliris kommer din läkare att förskriva antibiotika för att minska risken för infektion tills 2 veckor efter att du har vaccinerats.

Din läkare kommer att vaccinera barn under 18 år mot *Haemophilus influenzae* och pneumokocker enligt nationella rekommendationer för varje åldersgrupp.

Anvisningar för rätt användning

Läkare eller annan vårdpersonal kommer att behandla dig med Soliris. Soliris ges som en intravenös infusion (dropp). Enligt rekommendationen ska den inledande fasen av behandlingen, den så kallade initialfasen, pågå i 4 veckor och sedan följas av en underhållsfas.

Vid behandling av PNH

För vuxna:

- Initialfas:
Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris. Varje infusion består av en dos på 600 mg (2 flaskor à 30 ml) och tar cirka 25 – 45 minuter.
- Underhållsfas:
 - Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris med en dos på 900mg (3 flaskor à 30 ml) under 25 – 45 minuter.
 - Efter den femte veckan kommer du att få 900 mg spädd Soliris varannan vecka som långtidsbehandling.

Vid behandling mot aHUS

För vuxna:

- Initial fas:
Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris. Varje infusion består av en dos på 900 mg (3 flaskor à 30 ml) och tar cirka 25 – 45 minuter.
- Underhållsfas:
 - Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris med en dos på 1200 mg (4 flaskor à 30 ml) under 25 – 45 minuter.

- Efter den femte veckan kommer du att få upp till 1200 mg spädd Soliris varannan vecka som långtidsbehandling.

Barn och ungdomar med PNH eller aHUS som väger 40 kg eller mer får samma dos som vuxna.

Barn och ungdomar med PNH eller aHUS som väger mindre än 40 kg behöver en lägre dos baserat på deras kroppsvikt. Din läkare räknar ut den.

För barn och ungdomar med PNH eller aHUS som är under 18 år:

Kroppsvikt	Initialfas	Underhållsfas
30 till <40 kg	600 mg per vecka x 2	900 mg vecka 3; därefter 900 mg varannan vecka
20 till <30 kg	600 mg per vecka x 2	600 mg vecka 3; därefter 600 mg varannan vecka
10 till <20 kg	600 mg per vecka x 1	300 mg vecka 2; därefter 300 mg varannan vecka
5 till <10 kg	300 mg per vecka x 1	300 mg vecka 2; därefter 300 mg var tredje vecka

Personer som genomgår plasmabyte kan få ytterligare doser av Soliris.

Efter varje infusion kommer du att övervakas under cirka en timme. Följ noga läkarens instruktioner.

Om du har fått för stor mängd Soliris

Om du misstänker att du av misstag har fått en högre dos Soliris än den rekommenderade ska du kontakta din läkare för rådgivning.

Om du glömmer en tid när du ska få Soliris

Om du glömmer en tid ska du omedelbart kontakta din läkare för rådgivning och läsa avsnittet nedan ”Om du slutar att använda Soliris”.

Om du slutar att använda Soliris vid behandling av PNH

Om du avbryter eller slutar med Soliris-behandlingen kan dina PNH-symptom komma tillbaka och vara allvarligare. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant under minst 8 veckor.

Riskerna med att sluta ta Soliris är bland annat en ökad nedbrytning av dina röda blodkroppar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- Bröstmärta eller kärlkramp
- En ökning av kreatininnivån i serum (njurproblem)
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symptom ska du kontakta läkare.

Om du slutar att använda Soliris vid behandling av aHUS

Om du avbryter eller slutar med Soliris-behandlingen kan dina aHUS-symptom komma tillbaka. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant.

Riskerna med att sluta ta Soliris är bland annat en ökad risk för inflammation i dina blodplättar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- En väsentlig ökning av förstörelse av röda blodkroppar

- Minskad urinmängd (problem med njurarna)
- En ökning av serumkreatininnivån (njurproblem)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- Bröstmärta eller kärlkramp
- Andnöd eller
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symptom ska du kontakta läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De biverkningar som orsakas av Soliris är vanligen lindriga eller medelsvåra. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna och nyttan med Soliris innan du börjar med behandlingen.

Den mest allvarliga biverkningen var meningokock-sepsis.

Kontakta omedelbart läkare om du upplever några meningitsymtom (se avsnitt 2 Meningitvarning).

Om du är osäker på vad biverkningarna nedan innebär ska du be din läkare förklara.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer): huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos 1 till av 10 personer):

- lunginflammation (pneumoni), förkylning (nasofaryngit), urinvägsinfektion
- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni), minskning av röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka svaghet och andnöd
- oförmåga att sova
- yrsel, smakstörningar, skakningar
- högt blodtryck
- infektion i övre luftvägarna, hosta, smärta i halsen
- diarré, kräkningar, illamående, smärta i buken
- hudutslag, håravfall, klåda
- smärta i armar och ben
- feber, frossbrytningar, trötthetskänsla, influensaliknande sjukdomsbesvär

Mindre vanliga (kan förekomma hos 1 av 100 personer):

- allvarlig infektion (meningokockinfektion), sepsis, septisk chock, virusinfektion, bronkit, munsår (herpes simplex), maginfluensa (magtarminfektion), blåskatarr
- infektion, svampinfektion, ansamling av var (varböld), hudinfektion (cellulit), influensa, bihåleinflammation, tandinfektion
- hudcancer (melanom), benmärgssjukdom
- relativt få trombocyter i blodet (trombocytopeni), låg halt av lymfocyter (en viss sorts vita blodkroppar, lymfopeni), hjärtklappning
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svårigheter med andning eller yrsel (anafylaktisk reaktion), överkänslighet
- aptitlöshet
- depression, oro, humörsvängningar
- stickningar i delar av kroppen
- dimsyn
- öronsusningar, yrsel
- plötslig och snabb utveckling av extremt högt blodtryck, lågt blodtryck, värmevallningar, kärlsjukdomar
- dyspné (svårigheter med andning), näsblödning, nästäppa, halsirritation, rinnsnuva (rinorré)

- bukhinneinflammation (peritonit), förstoppning, obehagskänsla i magen efter måltid (dyspepsi) utspänd buk
- nässelfeber, rodnad, torr hud, röda eller lila fläckar under huden, ökad svettning
- muskelkramp, muskelsmärta, smärta i rygg och nacke, skelettsmärta, ledsvullnad
- njursjukdom, svårigheter eller smärta vid vattenkastning
- spontan erektion
- svullnad (ödem), obehagskänsla i bröstet, svaghetskänsla (asteni), bröstsmärta, smärta vid infusionsstället
- förhöjning av leverenzymvärden, låg andel röda blodkroppar av blodets totala volym, minskning av syretransporterande protein i röda blodkropparna

Sällsynta (kan förekomma hos 1 av 1000 personer)

- svampinfektion (Aspergiillus infektion), infektion i lederna (bakteriell artrit), nedre luftvägsinfektion, *Haemophilus influenzae* infektion, infektion i tandkött, svinkoppor, bakteriellt överförbar sexuell sjukdom
- hudtumör (melanom), benmärgssjukdom
- minskning i antalet röda blodkroppar, cellansamling, onormal blodkoaguleringsfaktor, onormal blodkoagulering
- sjukdom orsakad av överproduktion hos sköldkörteln (Basedows sjukdom)
- sömnstörning, onormala drömmar
- svimning
- ögonirritation
- blåmärken
- sura uppstötningar, smärta i tandköttet
- gulfärgning av hud och/eller ögon (gulsot)
- hudinflammation, missfärgning av hud
- kramp i ansiktets muskler
- blod i urinen
- menstruationsrubbingar
- onormalt läckage av infusionsläkemedel från ven, onormal känsla vid infusionstället, värmekänsla
- infusionsrelaterade reaktioner

Om du får biverkningar, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller alla eventuella biverkningar, även sådana som inte listas i denna bipacksedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Det gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V*](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Soliris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte produkten efter det utgångsdatum som finns stämplat på ytterförpackningen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Får ej frysas.

Flaskor med Soliris i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 3 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter spädning ska produkten användas inom 24 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Soliris innehåller

- Den aktiva substansen är eculizumab 10 mg/ml (300 mg/30 ml i en flaska).
 - Övriga innehållsämnen är
 - monobasiskt natriumfosfat,
 - dibasiskt natriumfosfat,
 - natriumklorid,
 - polysorbat 80 (vegetabiliskt ursprung)
- Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor

Hur Soliris ser ut och förpackningens innehåll

Soliris är ett koncentrat för injektionsvätska (30 ml i en flaska – förpackningsstorleken är 1 flaska). Soliris är en klar och färglös lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare:

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

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

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
College Business and Technology Park
Blanchardstown
Dublin 15
Irland

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra hemsidor rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Anvisningar för vårdpersonal som handhar Soliris

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

1 – Hur levereras Soliris

Varje injektionsflaska med Soliris innehåller 300 mg aktivt innehållsämne i 30 ml produktlösning.

2 – Före administrering

Rekonstituering och spädning ska göras enligt god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik. Soliris ska beredas för administrering endast av kvalificerad vårdpersonal som använder aseptisk teknik.

- Kontrollera att Soliris-lösningen inte innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Dra upp rätt mängd Soliris ur injektionsflaskan eller -flaskorna med en steril spruta.
- Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.
- Späd Soliris till en slutkoncentration på 5 mg/ml (ursprungskoncentrationen dividerat med 2) genom att tillsätta lämplig mängd spädningsvätska till infusionspåsen. 300 mg-doser bereds med 30 ml Soliris (10 mg/ml) och 30 ml spädningsvätska. 600 mg-doser bereds med 60 ml Soliris och tillsats av 60 ml spädningsvätska. 900 mg-doser bereds med 90 ml Soliris och tillsats av 90 ml spädningsvätska. 1200 mg-doser bereds med 120 ml Soliris och tillsats av 120 ml spädningsvätska. Slutvolymen av en Soliris-lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för 300 mg, 120 ml för 600 mg-doser, 180 ml för 900 mg-doser och 240 ml för 1200 mg-doser.
- Spädningsvätska är natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45% injektionsvätska) eller 5 % dextros i vatten.
- Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda Soliris-lösningen så att läkemedlet och spädningsvätska blandas ordentligt.
- Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur (18°C – 25°C) före administrering.
- Den spädda lösningen får inte värmas i en mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla än rummets temperatur
- Kasta eventuella rester i flaskan, eftersom produkten inte innehåller något konserveringsmedel.
- Spädda lösningar av Soliris kan förvaras vid 2°C – 8°C i upp till 24 timmar före administrering.

3 – Administrering

- Administrera inte Soliris som intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.
- Soliris ska endast administreras genom intravenös infusion.
- Den spädda Soliris-lösningen ska administreras genom intravenös infusion under 25 till 45 minuter hos vuxna och 1-4 timmar hos pediatrika patienter genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump. Den spädda Soliris-lösningen behöver inte skyddas mot ljus under administreringen till patienten.

Patienten ska övervakas under en timme efter infusionen. Om biverkan inträffar under administrering av Soliris kan den behandlande läkaren välja om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks får den totala infusionstiden inte överstiga 2 timmar hos vuxna och ungdomar och 4 timmar för barn under 12 år.

4 – Särskilt handhavande och förvaring

Förvaras i kylskåp (2°C – 8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Flaskor med Soliris i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 3 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Använd inte produkten efter det utgångsdatum som finns stämplat på ytterförpackningen efter ”Utg.dat.”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.