

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Soliris 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Eculizumab er et humaniseret monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistof, der er produceret i en NS0-cellelinje ved rekombinant dna-teknologi.

Ét hætteglas à 30 ml indeholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Efter fortynding er infusionsvæskens slutkoncentration 5 mg/ml.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Natrium (5 mmol pr. hætteglas), polysorbat 80 (6,6 mg/ml pr. hætteglas).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning med pH 7,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Soliris er indiceret til voksne og børn til behandling af:

- Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH).
Der er påvist klinisk fordel for patienter med hæmolyse med et eller flere kliniske symptomer, der tyder på høj sygdomsaktivitet, uanset transfusionsanamnese (se pkt. 5.1).
- Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS) (se pkt. 5.1).
- Refraktær generaliseret myasthenia gravis (gMG) hos patienter i alderen 6 år og derover, som er positive for anti-acetylcholinreceptor (AChR)-antistoffer (se pkt. 5.1).

Soliris er indiceret til voksne til behandling af:

- Neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD) hos patienter, som er positive for anti-aquaporin-4 (AQP4)-antistoffer med et recidiverende sygdomsforløb (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Soliris skal gives af sundhedspersoner under supervision af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmatologiske, renale, neuromuskulære eller neuroinflammatoriske sygdomme.

Hjemmeinfusion kan overvejes til patienter, som har tolereret infusionerne godt i klinikken. Beslutningen om at give patienten hjemmeinfusioner skal tages efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. Hjemmeinfusioner skal udføres af en kvalificeret sundhedsperson.

Dosering

Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH) hos voksne patienter:

Dosisregimet ved PNH til voksne patienter (≥ 18 år) består af en 4-ugers startfase efterfulgt af en vedligeholdelsesfase:

- Startfase: 600 mg Soliris givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver uge de første 4 uger.
- Vedligeholdelsesfase: 900 mg Soliris givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) den 5. uge, efterfulgt af 900 mg Soliris givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver 14. dag $\pm$ 2 dage (se pkt. 5.1).

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS), refraktær generaliseret myasthenia gravis (gMG) og neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD) hos voksne patienter:

Dosisregimet til voksne patienter med aHUS, refraktær gMG og NMOSD (≥ 18 år) består af en 4-ugers startfase efterfulgt af en vedligeholdelsesfase:

- Startfase: 900 mg Soliris givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver uge de første 4 uger.
- Vedligeholdelsesfase: 1.200 mg Soliris givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) den 5. uge, efterfulgt af 1.200 mg Soliris givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver 14. dag $\pm$ 2 dage (se pkt. 5.1).

Refraktær gMG

Tilgængelige data tyder på, at klinisk respons normalt opnås efter 12 ugers behandling med Soliris. Seponering af behandlingen bør overvejes hos en patient, der ikke viser tegn på terapeutisk fordel efter 12 uger.

Pædiatriske patienter med PNH, aHUS eller refraktær gMG:

Pædiatriske patienter med PNH, aHUS eller refraktær gMG samt en kropsvægt ≥ 40 kg behandles efter doseringsanbefalingerne for voksne.

Hos pædiatriske patienter med PNH, aHUS og refraktær gMG samt en kropsvægt under 40 kg er dosisregimet for Soliris følgende:

Patientens kropsvægt	Startfase	Vedligeholdelsesfase
30 til < 40 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	900 mg i uge 3, derefter 900 mg hver 2. uge
20 til < 30 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	600 mg i uge 3, derefter 600 mg hver 2. uge
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i uge 2, derefter 300 mg hver 2. uge
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i uge 2, derefter 300 mg hver 3. uge

Soliris er ikke blevet undersøgt hos patienter med PNH eller refraktær gMG, der vejer under 40 kg. Doseringen af Soliris, der skal anvendes til pædiatriske patienter med PNH eller refraktær gMG, der vejer under 40 kg, er identisk med den vægtbaserede doseringsanbefaling, der er angivet for pædiatriske patienter med aHUS. Baseret på de farmakokinetiske (PK)/farmakodynamiske (PD) data, der er tilgængelige for patienter med aHUS og PNH, der behandles med Soliris, forventes dette kropsvægtbaserede doseringsregime for pædiatriske patienter at resultere i en tilsvarende virknings- og sikkerhedsprofil som for voksne. For patienter med refraktær gMG, der vejer mindre end 40 kg, forventes dette kropsvægtbaserede doseringsregime også at resultere i en tilsvarende effekt- og sikkerhedsprofil som for voksne.

Supplerende Soliris-dosering er påkrævet ved samtidig plasmaferese (PP), plasmaudskiftning (PE) eller infusion af frisk frosset plasma (PI) som beskrevet nedenfor:

Type af plasmaintervention	Seneste Soliris-dosis	Supplerende Soliris-dosis ved hver enkelt PP/PE/PI-intervention	Tidspunkt for supplerende Soliris-dosis
Plasmaferese eller plasmaudskiftning	300 mg	300 mg for hver plasmaferese eller plasmaudskiftning	Inden for 60 minutter efter hver plasmaferese eller plasmaudskiftning
	≥600 mg	600 mg for hver plasmaferese eller plasmaudskiftning	
Infusion af frisk frosset plasma	≥300 mg	300 mg for hver infusion af frisk frosset plasma	60 minutter før hver infusion af frisk frosset plasma

Forkortelser: PP/PE/PI = plasmaferese/plasmaudskiftning/plasmainfusion

Supplerende Soliris-dosering er påkrævet ved samtidig intravenøs immunoglobulin (IVIg)-behandling som beskrevet nedenfor (se også pkt. 4.5):

Den seneste Soliris-dosis	Supplerende Soliris-dosis	Tidspunkt for supplerende Soliris-dosis
≥ 900 mg	600 mg pr. IVIg-cyklus	Så hurtigt som muligt efter IVIg-cyklus
≤ 600 mg	300 mg pr. IVIg-cyklus	

Forkortelser: IVIg = intravenøs immunoglobulin

Behandlingsmonitorering

Patienter med aHUS bør monitoreres for tegn og symptomer på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se pkt. 4.4 "Løbende kontrol af aHUS-laboratorieprøver").

Det anbefales, at behandlingen med Soliris fortsættes i hele patientens levetid, medmindre der er klinisk indikation for seponering (se pkt. 4.4).

Ældre

Soliris kan anvendes til patienter på 65 år og derover. Intet tyder på, at særlige sikkerhedsregler skulle være nødvendige ved behandling af ældre, men erfaringerne med Soliris til denne patientpopulation er stadig begrænsede.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Nedsat leverfunktion

Soliris' sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Soliris' sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 6 år med refraktær gMG er ikke klarlagt. Soliris' sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 18 år med NMOSD er ikke klarlagt.

Administration

Soliris må ikke gives som en intravenøs push- eller bolusinjektion. Soliris bør kun indgives ved intravenøs infusion som beskrevet nedenfor.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den fortyndede opløsning af Soliris skal gives ved intravenøs infusion i løbet af 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hos voksne og 1-4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år via gravitation, sprøjtepumpe eller infusionspumpe. Det er ikke nødvendigt at beskytte den fortyndede opløsning af Soliris mod lys under infusionen.

Patienterne bør monitoreres i en time efter infusionen. Hvis der opstår en uønsket reaktion under administration af Soliris, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses efter lægens skøn. Hvis infusionshastigheden nedsættes, må den samlede infusionsvarighed ikke overstige 2 timer hos voksne og 4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år.

Der foreligger kun begrænsede sikkerhedsdata, som underbygger hjemmeinfusioner. Ekstra sikkerhedsforanstaltninger i hjemmet, for eksempel mulighed for akut behandling af infusionsreaktioner eller anafylaksi, anbefales. Infusionsreaktioner er beskrevet i produktresuméets pkt. 4.4 og 4.8.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for eculizumab, murine proteiner eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Behandling med Soliris må ikke påbegyndes hos patienter (se pkt. 4.4):

- med *Neisseria meningitidis*-infektion, der ikke er færdigbehandlet.
- som aktuelt ikke er vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, medmindre de får passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter, at de er blevet vaccineret.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Soliris forventes ikke at påvirke den aplastiske komponent af anæmien hos patienter med PNH.

Meningokokinfektion

Som følge af sin virkningsmekanisme øger Soliris patientens følsomhed over for infektion med meningokokker (*Neisseria meningitidis*). Infektion med meningokokker af enhver serogruppe kan forekomme. For at mindske infektionsrisikoen skal alle patienter vaccineres mindst 2 uger, før de får Soliris, medmindre risikoen ved at udskyde behandling med Soliris opvejer risikoen for udvikling af meningokokinfektion. Patienter, der påbegynder behandling med Soliris mindre end 2 uger efter, at de er blevet vaccineret med en tetravalent meningokokvaccine, skal have passende profylaktisk antibiotisk behandling, indtil 2 uger efter vaccinationen. Vacciner mod serogruppe A, C, Y og W 135 anbefales til forebyggelse af de normalt patogene meningokok-serogrupper. Vaccine mod serogruppe B anbefales også, hvis den er tilgængelig. Patienten skal vaccineres i henhold til den gældende nationale vaccinationsvejledning.

Vaccination kan forårsage yderligere komplementaktivering. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, opleve øgede tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, såsom hæmolyse (PNH), TMA (aHUS), forværring af MG (refraktær gMG) eller recidiv (NMOSD). Derfor bør patienterne monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter anbefalet vaccination.

Vaccination beskytter ikke nødvendigvis tilstrækkeligt til at forhindre meningokokinfektion. Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika. Tilfælde af alvorlige eller letale meningokokinfektioner er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med Soliris. Sepsis er en almindeligt sygdomspræsentation for meningokokinfektioner hos patienter, der behandles med Soliris (se pkt. 4.8). Alle patienter bør monitoreres for tidlige symptomer på meningokokinfektion.

Ved mistanke om infektion bør patienten straks vurderes og passende antibiotikabehandling om nødvendigt indledes. Patienterne bør informeres om sådanne tegn og symptomer og om, at de straks skal søge lægehjælp. Læger skal diskutere fordele og risici ved Soliris-behandling med patienterne og give dem en patientinformationsbrochure og et patientsikkerhedskort (se beskrivelsen i indlægssedlen).

Andre systemiske infektioner

På grund af virkningsmekanismen bør forsigtighed udvises ved anvendelse af Soliris til patienter med aktive systemiske infektioner. Patienterne kan have øget følsomhed over for infektioner, især med *Neisseria* og indkapslede bakterier. Alvorlige infektioner med *Neisseria*-arter (udover *Neisseria meningitidis*), herunder disseminerede gonokokinfektioner, er blevet indberettet.

Oplysninger fra indlægssedlen bør formidles til patienterne, så de er særligt opmærksomme på muligheden for alvorlige infektioner og tegn og symptomer herpå. Lægerne bør rådgive patienterne om forebyggelse af gonorré.

Infusionsreaktioner

Administration af Soliris kan medføre infusionsreaktioner eller immunogenicitet, som kan forårsage allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi). I de kliniske studier oplevede 1 (0,9 %) refraktær gMG-patient en infusionsreaktion, som krævede seponering af Soliris. Der forekom ingen infusionsreaktioner blandt pædiatriske patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD, der gjorde det nødvendigt at seponere Soliris-behandlingen. Ved svære infusionsreaktioner skal administrationen af Soliris afbrydes og passende behandling gives.

Immunogenicitet

Blandt Soliris-behandlede patienter i samtlige kliniske studier er der konstateret antistofdannelse i nogle få tilfælde. I placebokontrollerede studier af PNH er der rapporteret om lave antistofresponser med en hyppighed (3,4 %) svarende til placebobehandlede patienters (4,8 %).

Hos patienter med aHUS i behandling med Soliris blev der detekteret antistoffer mod Soliris hos 3/100 (3 %) i en ECL-bridging format-analysen. 1/100 (1 %) af aHUS-patienterne havde lave positive værdier for neutraliserende antistoffer.

I et placebokontrolleret studie af refraktær gMG viste ingen (0/62) af patienterne, der blev behandlet med Soliris et antilægemiddel-antistofrespons i løbet af de 26 uger med aktiv behandling, hvorimod i alt 3/117 (2,6 %) samlet set var positive for ADA'er i et forlængelsesstudie af refraktær gMG ved ethvert besøg efter baseline. Positive ADA-resultater forekom at være forbigående, da der ikke blev observeret positive titre ved efterfølgende besøg, og der var ingen kliniske fund hos disse patienter, der tydede på en virkning af positive ADA-titre.

I et placebokontrolleret studie af NMOSD udviste 2/95 (2,1 %) af patienterne, der blev behandlet med Soliris et antilægemiddel-antistofrespons efter *baseline*. Begge patienter var negative med hensyn til neutraliserende antistoffer. Positive ADA-prøver havde lave titre og var forbigående. Der er ikke observeret en sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller uønskede hændelser.

Vaccination

Før iværksættelse af Soliris-behandling anbefales det, at patienter med PNH-, aHUS-, refraktær gMG- og NMOSD påbegynder vaccination i henhold til de gældende retningslinjer. Desuden skal alle patienter vaccineres mod meningokok-infektioner mindst 2 uger, før de får Soliris, medmindre risikoen ved at udskyde behandling med Soliris opvejer risikoen for udvikling af meningokokinfektion. Patienter, der påbegynder behandling med Soliris inden for 2 uger efter vaccination med en tetravalent meningokokvaccine, skal have passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter vaccinationen. Vacciner mod serogruppe A, C, Y og W 135 anbefales til forebyggelse af de normalt patogene meningokok-serogrupper. Vaccine mod serogruppe B anbefales også, hvis den er tilgængelig (se Meningokokinfektion).

Patienter under 18 år skal være vaccineret mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner og skal nøje overholde de nationale vaccinationsanbefalinger for de respektive aldersgrupper.

Vaccination kan forårsage yderligere komplementaktivering. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, opleve øgede tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, såsom hæmolyse (PNH), TMA (aHUS), MG-forværringer (refraktær gMG) eller recidiv (NMOSD). Derfor bør patienterne monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter anbefalet vaccination.

Antikoagulationsbehandling

Behandling med Soliris skulle ikke kræve ændret antikoagulationsbehandling.

Behandlinger med immunsuppressive midler og anticholinesterase

Refraktær gMG

Når behandlinger med immunsuppressive midler og anticholinesterase reduceres eller seponeres, skal patienterne overvåges nøje for tegn på sygdomsforværring.

Neuromyelitis optica spektrumssygdom

Når den immunsuppressive behandling reduceres eller seponeres, skal patienterne overvåges nøje for tegn på et muligt NMOSD-recidiv.

Løbende kontrol af PNH-laboratorieprøver

PNH-patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på intravaskulær hæmolyse, herunder indholdet i serum af laktatdehydrogenase (LDH). PNH-patienter i behandling med Soliris bør tilsvarende monitoreres for intravaskulær hæmolyse ved måling af LDH-værdier og kan have behov for dosisjustering inden for det anbefalede 14 ± 2 -dages doseringsskema i vedligeholdelsesfasen (op til hver 12. dag).

Løbende kontrol af aHUS-laboratorieprøver

Patienter med aHUS, som behandles med Soliris, bør monitoreres for trombotisk mikroangiopati ved at måle trombocytter, serum-LDH og serum-kreatinin og kan have behov for dosisjustering inden for det anbefalede 14 ± 2 -dages doseringsskema i vedligeholdelsesfasen (op til hver 12. dag).

Seponering af behandling mod PNH

Hvis Soliris-behandling seponeres hos patienter med PNH, bør de monitoreres nøje for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse. Alvorlig hæmolyse er kendetegnet ved serum-LDH-værdier, der er højere end før behandlingen og er ledsaget af et eller flere af følgende tegn: et absolut fald på mere end 25 % i PNH-klonstørrelse (i fravær af fortynding pga. transfusion) i løbet af én uge eller mindre, et hæmoglobinindhold, der er < 5 g/dl eller er faldet > 4 g/dl i løbet af én uge eller mindre, angina, ændret mentaltilstand, en 50 % stigning i serumkreatinin eller trombose. Patienter, der får seponeret deres Soliris-behandling, skal monitoreres i mindst 8 uger med henblik på detektion af alvorlig hæmolyse og andre reaktioner.

Opstår der alvorlig hæmolyse efter seponering af Soliris, bør følgende procedurer/behandlinger overvejes: blodtransfusion (pakkede erythrocytter) eller udskiftningstransfusion hvis PNH-erythrocytter udgør > 50 % af den samlede mængde erythrocytter ifølge flowcytometri, antikoagulationsbehandling, kortikosteroider eller genoptagelse af Soliris-behandlingen. I de kliniske studier vedrørende PNH fik 16 patienter seponeret Soliris-behandlingsregimet. Der blev ikke observeret alvorlig hæmolyse.

Seponering af behandling mod aHUS

Der er set komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati (TMA) efter bare 4 uger og op til 127 uger efter seponering af Soliris-behandling hos visse patienter. Det bør kun overvejes at seponering behandlingen, hvis det er lægeligt begrundet.

I kliniske aHUS-studier fik 61 patienter (21 pædiatriske patienter) seponeret behandlingen med Soliris med en median opfølgningsperiode på 24 uger. Der blev set femten svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati (TMA) hos 12 patienter efter behandlingseponering, og der indtrådte 2 svære TMA-kompikationer hos yderligere 2 patienter, der fik et reduceret doseringsregime af Soliris, der lå uden for det godkendte doseringsregime (se pkt. 4.2). Svære TMA-kompikationer indtrådte hos patienterne uafhængigt af, om de havde en identificeret genmutation, højriskopolymorfisme eller autoantistof. Der opstod yderligere alvorlige medicinske komplikationer hos disse patienter, herunder svær forværring af nyrefunktionen, sygdomsrelateret hospitalsindlæggelse og progression til dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet. Trods genopstart af Soliris efter behandlingseponering forekom der progression til dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet hos én patient.

Hvis aHUS-patienter får seponeret behandlingen med Soliris, bør de monitoreres nøje for tegn og symptomer på svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati. Monitorering kan være utilstrækkelig til at forudsige eller forebygge svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati hos patienter med aHUS efter seponering af Soliris-behandling.

Svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati efter seponering kan identificeres ved (1) to eller gentagen målinger af et af følgende: et fald i trombocytallet på 25 % eller mere i forhold til enten *baseline* eller det maksimale trombocytaltal under Soliris-behandlingen, en stigning i serumkreatinin på 25 % eller mere i forhold til *baseline* eller nadir under Soliris-behandlingen, eller en stigning i serum-LDH på 25 % eller mere i forhold til *baseline* eller nadir under Soliris-behandlingen; eller (2) et af følgende: en ændring i mental tilstand eller krampeanfald, angina eller dyspnø eller trombose.

Hvis der opstår svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati efter seponering af Soliris-behandling, skal følgende overvejes: genoptagelse af Soliris-behandlingen, understøttende behandling med PE/PI, eller hensigtsmæssig organspecifik understøttende behandling, herunder understøttelse af nyrefunktionen med dialyse, respiratorisk støtte via mekanisk ventilation eller antikoagulation.

Seponering af behandling mod refraktær gMG:

Brugen af Soliris til behandling af refraktær gMG er kun blevet undersøgt i et regi med kronisk administration. Patienter, der får seponeret behandlingen med Soliris, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på en sygdomsforværring.

Seponering af behandling mod NMOSD:

Brugen af Soliris til behandling af NMOSD er kun blevet undersøgt i et regi med kronisk administration, og virkningen af seponering af Soliris er ikke blevet karakteriseret. Patienter, der får seponeret behandlingen med Soliris, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på et muligt NMOSD-recidiv.

Uddannelsesmateriale

Alle læger, der har til hensigt at ordinere Soliris, skal læse instruktionsfolderen vedrørende ordination. Læger skal diskutere fordele og risici ved Soliris-behandling med patienterne og give dem en patientinformationsbrochure og et patientsikkerhedskort. Patienter skal informeres om, at de straks skal søge lægehjælp hvis de får feber, hovedpine ledsaget af feber og/eller nakkestivhed eller oplever lysfølsomhed, da disse symptomer kan være tegn på meningokokinfektion.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Når det er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,88 g natrium pr. 240 ml i den maksimale dosis, svarende til 44,0 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Når det er fortyndet med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,67 g natrium pr. 240 ml i den maksimale dosis, svarende til 33,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 6,6 mg polysorbat 80 pr. hætteglas (30 ml hætteglas), svarende til 0,66 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til voksne patienter og pædiatriske patienter med en kropsvægt på over 10 kg, og svarende til 1,32 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til pædiatriske patienter med en kropsvægt på 5 til < 10 kg. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Baseret på den mulige hæmmende virkning af ecilizumab på den komplementafhængige cytotoxicitet af rituximab, kan ecilizuab reducere de forventede farmakodynamiske virkninger af rituximab.

Plasmaudskiftning (PE), plasmaferese (PP), infusion af frisk frosset plasma (PI) og intravenøs immunoglobulin (IVIg) har vist sig at reducere serumniveauerne af ecilizumab. En supplerende dosis ecilizumab er påkrævet i disse situationer. Se pkt. 4.2 for vejledning i tilfælde af samtidig behandling med PE-, PP-, PI- eller IVIg.

Anvendelse af ecilizumab samtidig med intravenøs immunoglobulin (IVIg) kan reducere virkningen af ecilizumab. En tæt overvågning for reduceret virkning af ecilizumab er påkrævet.

Anvendelse af ecilizumab samtidig med blokkere af neonatal Fc-receptor (FcRn) kan sænke systemiske eksponeringer og reducere virkningen af ecilizumab. En tæt overvågning for reduceret virkning af ecilizumab er påkrævet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Anvendelse af tilstrækkelig kontraception til forebyggelse af graviditet og i mindst 5 måneder efter den sidste dosis af behandlingen med ecilizumab bør overvejes for kvinder i den fertile alder.

Graviditet

Der er ingen velkontrollerede studier vedrørende behandling af gravide kvinder med ecilizumab. Data fra et begrænset antal graviditeter eksponeret for ecilizumab (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer, at der ikke er nogen øget risiko for føtale misdannelser eller føtal-neonatal toksicitet. På grund af de manglen på velkontrollerede studier er der imidlertid fortsat usikkerhed. Derfor anbefales en individuel benefit/risk-analyse før og under behandlingen med ecilizumab hos gravide kvinder. Hvis en sådan behandling anses for at være nødvendig under graviditet, anbefales en nøje overvågning af moder og foster i henhold til lokale retningslinjer.

Der er ikke udført dyrereproduktionsstudier med ecilizumab (se pkt. 5.3).

Humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker. Eculizumab kan derfor potentielt medføre terminal komplementhæmning i det føtale kredsløb. Soliris bør derfor kun anvendes til gravide, hvis der er klart behov for det.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn, da tilgængelige begrænsede data tyder på, at eculizumab ikke udskilles i human brystmælk. På grund af begrænsningerne i de tilgængelige data skal de udviklings- og sundhedsmæssige fordele ved amningen dog afvejes i forhold til moderens kliniske behov for eculizumab og mulige bivirkninger for det ammede barn fra eculizumab eller fra moderens underliggende tilstand.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke fertilitetsstudier med eculizumab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Soliris påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Understøttende sikkerhedsdata blev opnået fra 33 kliniske studier, som omfattede 1.555 patienter, der blev eksponeret for eculizumab, i komplement-medierede sygdomspopulationer, herunder PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD. Den mest almindelige bivirkning var hovedpine (forekom hovedsageligt i opstartsfasen af doseringen), og den mest alvorlige bivirkning var meningokokinfektion.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser de bivirkninger, der blev konstateret ved spontane indberetninger og i afsluttede kliniske studier af eculizumab, herunder PNH-, aHUS-, refraktær gMG- og NMOSD-studier. Bivirkninger af eculizumab, der er inberettet med en hyppighed en almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), er opført efter systemorganklasse og foretrukket betegnelse. Indenfor hver hyppighedsgruppe præsenteres bivirkninger ordnet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier af eculizumab, inklusive patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, og ved erfaring efter markedsføring

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
Infektioner og parasitære sygdomme		Pneumoni, infektion i øvre luftveje, bronkitis, nasofaryngitis, urinvejsinfektion, oral herpes	Meningokok-infektion ^b , sepsis, septisk shock, peritonitis, infektion i nedre luftveje, svampeinfektion, virusinfektion, absces ^a , cellulitis, influenza, gastrointestinal infektion, cystitis, infektion, sinusitis, gingivitis	<i>Aspergillus</i> -infektion ^c , bakteriel arthritis ^c , urogenital gonokok-infektion, <i>Haemophilus</i> -infektion, impetigo
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)				Malignt melanom, myelodysplastisk syndrom
Blod og lymfesystem		Leukopeni, anæmi	Trombocytopeni, lymfopeni	Hæmolyse*, abnorm koagulationsfaktor, agglutination af røde blodlegemer, koagulopati
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed	
Det endokrine system				Graves' sygdom
Metabolisme og ernæring			Appetitløshed	
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Depression, angst, humør-svingninger, søvnforstyrrelser	Unormale drømme
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Paræstesi, tremor, dysgeusi, synkope	
Øjne			Sløret syn	Konjunktival irritation
Øre og labrynt			Tinnitus, vertigo	
Hjerte			Palpitationer	
Vaskulære sygdomme		Hypertension	Hurtig udvikling af hypertension, hypotension, hedeure, lidelser relateret til vener	Hæmatom

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspnø, epistaxis, irritation i svælget, nasal kongestion, rinoré	
Mave-tarm-kanalen		Diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter	Obstipation, dyspepsi, abdominal distension	Gastroøsofageal reflukssygdom, gingivale smerter
Lever og galdeveje				Gulsot
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, alopeci	Urticaria, erytem, petekkier, hyperhidrose, tør hud, dermatitis	Depigmentering af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, myalgi, ekstremitetssmerter	Muskelspasmer, knoglesmerter, rygsmerte, nakkesmerter	Trismus, hævede led
Nyrer og urinveje			Nyreinsufficiens, dysuri, hæmaturi	
Det reproduktive system og mammae			Spontan peniserektion	Menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, træthed, asteni, influenzalignende sygdom	Ødem, ubehag i brystet, asteni, smerter i brystet, smerte ved infusionsstedet, kulderystelser	Ekstravasation, paræstesier ved infusionsstedet, varme-fornemmelse
Undersøgelser			Forhøjet alaninamino-transferase, forhøjet aspartatamino-transferase, forhøjet gammaglutamyl-transferase, fald i hæmatokrit, fald i hæmoglobin	Positiv Coombs test ^c
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelateret reaktion		

Inkluderede studier: Astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refraktær gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica spektrumssygdom (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA-version 26.1.

*Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

^a Absces omfatter den følgende gruppe af foretrukne betegnelser: Absces i ekstremitet, kolonabsces, nyreabsces, subkutan absces, tandabsces, leverabsces, perirektal absces, rektal absces.

^b Meningokokinfektion omfatter den følgende gruppe af foretrukne betegnelser: Meningokok-infektion, meningokok-sepsis, meningokok-meningitis.

^cBivirkninger, der er identificeret i indberetninger efter markedsføringen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I alle kliniske studier var den alvorligste bivirkning meningokoksepsis, som er en almindelig sygdomspræsentation for meningokokinfektioner hos patienter, der behandles med Soliris (se pkt. 4.4).

Andre tilfælde af *Neisseria*-arter er blevet indberettet, herunder sepsis med *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* ikke specificeret.

Antistoffer mod Soliris blev konstateret hos 2 % af PNH-patienterne ved en ELISA-analyse, hos 3 % af patienterne med aHUS og hos 2 % af patienterne med NMOSD ved ECL bridging format-analysen. I placebokontrollerede studier af refraktær gMG blev der ikke observeret nogen antilægemiddel-antistoffer. Som for alle proteiner er der et potentiale for immunogenicitet.

Tilfælde af hæmolyse er rapporteret ved manglende eller forsinket Soliris-dosis i kliniske PNH-studier (se også pkt. 4.4).

Komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati er rapporteret ved manglende eller forsinket Soliris-dosis i kliniske aHUS-studier (se også pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for børn og unge patienter med PNH (i alderen fra 11 år til under 18 år), der var inkluderet i det pædiatriske PNH-studie M07-005, syntes at svare til sikkerhedsprofilen, der er observeret hos voksne PNH-patienter. Den hyppigst rapporterede bivirkning hos pædiatriske patienter var hovedpine.

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske aHUS-patienter (i alderen fra 2 måneder til under 18 år), der var inkluderet i aHUS-studierne C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003, syntes at svare til sikkerhedsprofilen, der er observeret hos voksne aHUS-patienter. Sikkerhedsprofilerne for de forskellige pædiatriske aldersundergrupper synes at svare til hinanden.

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske patienter med refraktær gMG (i alderen fra 12 år til under 18 år), der var inkluderet i studie ECU-MG-303, syntes at svare til sikkerhedsprofilen, der er observeret hos voksne patienter med refraktær gMG.

Ældre population

Der er ikke rapporteret nogen generel forskel i sikkerheden mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter med refraktær gMG (< 65 år) (se pkt. 5.1).

Patienter med andre sygdomme

Sikkerhedsdata fra andre kliniske studier

Der er opnået understøttende sikkerhedsdata fra 12 afsluttede kliniske studier med 934 patienter, som var blevet eksponeret for eculizumab i andre sygdomspopulationer end PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD. Meningokokmeningitis forekom hos én uvaccineret patient med diagnosticeret idiopatisk membranøs glomerulonefritis. De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter med anden sygdom end PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD, svarede til dem, der er rapporteret hos patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD (se tabel 1 ovenfor). Der fremkom ingen specielle bivirkninger i forbindelse med disse kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i nogen af de kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Komplementhæmmere, ATC-kode: L04AJ01

Soliris er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistof, der binder sig til humant komplementprotein C5 og hæmmer den terminale komplementaktivering. Soliris-antistoffet indeholder humane konstante regioner og murine komplementaritetsbestemmende regioner, der er indsat i det humane frameworks variable letkæde- og tungkædere regioner. Soliris består af to tunge kæder med 448 aminosyrer og to lette kæder med 214 aminosyrer. Dets molekylvægt er ca. 148 kDa.

Soliris produceres i et ekspressionssystem for murint myelom (NS0 cellelinje) og oprenses ved affinitets- og ionbytningskromatografi. Fremstillingsprocessen for lægemiddelstoffet omfatter desuden specifikke trin til inaktivering og fjernelse af virus.

Virkningsmekanisme

Eculizumab, det aktive indholdsstof i Soliris, er en terminal komplementhæmmer, der binder sig specifikt til komplementprotein C5 med høj affinitet og derved blokerer dets spaltning til C5a og C5b, så dannelsen af det terminale komplementkompleks C5b-9 forhindres. Eculizumab bevarer de tidlige komponenter af komplementaktiveringen, der er essentiel for opsonisering af mikroorganismer og elimination af immunkomplekser.

Hos PNH-patienter blokeres ukontrolleret terminal komplementaktivering og den deraf følgende komplementmedierede intravaskulære hæmolyse ved behandling med Soliris.

Hos de fleste PNH-patienter er en eculizumab-serumkoncentration på ca. 35 µg/ml tilstrækkelig til at bevirke stort set fuldstændig hæmning af terminale komplementmedieret intravaskulære hæmolyse.

Hos PNH-patienter resulterede kronisk administration af Soliris i en hurtig og vedvarende reduktion i den komplementmedieret hæmolytiske aktivitet.

Hos aHUS-patienter blokeres ukontrolleret terminal komplementaktivering og deraf følgende komplementmedieret trombotisk mikroangiopati ved behandling med Soliris.

Hos alle patienter, som blev behandlet med Soliris som anbefalet, sås en hurtig og vedvarende reduktion i terminale komplementaktivitet. Hos alle aHUS-patienter er en eculizumab-serumkoncentration på ca. 50-100 µg/ml tilstrækkelig til så godt som fuldstændig hæmning af terminale komplementaktivitet.

Hos aHUS-patienter resulterede kronisk administration af Soliris i hurtig og vedvarende reduktion i komplementmedieret trombotiske mikroangiopati.

Hos patienter med refraktær gMG forårsager ukontrolleret terminal komplementaktivering membranangrebskompleks (MAC)-afhængig lysis og C5a-afhængig inflammation i de neuromuskulære synapser, hvilket fører til svigtende neuromuskulær transmission. Kronisk administration af Soliris fører til en øjeblikkelig, fuldstændig og vedvarende hæmning af terminale komplementaktivitet (eculizumab-serumkoncentrationer ≥ 116 µg/ml).

Hos patienter med NMOSD fører ukontrolleret terminal komplementaktivering forårsaget af autoantistoffer mod AQP4 til dannelsen af MAC- og C5a-afhængig inflammation, hvilket fører til astrocytnekrose og øget permeabilitet af blod-hjerne-barrieren samt død af omgivende oligodendrocytter og neuroner. Kronisk administration af Soliris fører til øjeblikkelig, fuldstændig og vedvarende hæmning af terminal komplementaktivitet (eculizumab-serumkoncentrationer $\geq 116 \mu\text{g/ml}$).

Klinisk virkning og sikkerhed

Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri

Sikkerheden og virkningen af Soliris hos PNH-patienter med hæmolyse blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret 26-ugers dobbeltblindet studie (C04-001). PNH-patienter blev desuden behandlet med Soliris i et 52-ugers studie med én enkelt arm (C04-002) og i et langvarigt forlængelsesstudie (E05-001). Patienterne fik meningokokvaccine før administration af Soliris. I alle studierne blev eculizumab givet i en dosis på 600 mg hver 7. dag ± 2 dage i 4 uger, efterfulgt af 900 mg 7 ± 2 dage senere, derefter 900 mg hver 14. dag ± 2 dage i hele studiets varighed. Soliris blev indgivet som en intravenøs infusion af 25-45 minutters varighed (35 minutter ± 10 minutter). Der blev også iværksat et ikke-intervenerende observationsregister over patienter med PNH (M07-001) med henblik på at karakterisere det naturlige forløb af PNH hos ubehandlede patienter og de kliniske resultater under behandling med Soliris.

I studiet C04-001 (TRIUMPH) blev PNH-patienter, der havde fået mindst 4 transfusioner de foregående 12 måneder, og som havde et flowcytometrisk verificeret indhold af PNH-celler på mindst 10 % og et trombocytal på mindst 100.000/ μl , randomiseret til enten Soliris (n = 43) eller placebo (n = 44). Før randomisering gennemgik alle patienter en indledende observationsperiode til bekræftelse af behovet for transfusion af erythrocytter og til fastlæggelse af den hæmoglobinkoncentration (det "sætpunkt"), der for hver patient definerede resultatet hvad angik hæmoglobinstabilisering og transfusion. Sætpunktet for hæmoglobin var mindre end eller lig med 9 g/dl hos patienter med symptomer og mindre end eller lig med 7 g/dl hos patienter uden symptomer. De primære virkningsendepunkter var hæmoglobinstabilisering (opretholdelse af en hæmoglobinkoncentration over sætpunktet for hæmoglobin og undgåelse af transfusion af erythrocytter i hele 26-ugers perioden) samt behov for blodtransfusion. Relevante sekundære endepunkter omfattede træthed og helbredsrelateret livskvalitet. Hæmolyse blev hovedsagelig monitoreret ved bestemmelse af serum-LDH, og andelen af PNH-erythrocytter blev monitoreret ved flowcytometri. Patienter, der ved *baseline* fik antikoagulantia og systemiske kortikosteroider, fortsatte med disse lægemidler. De vigtigste *baseline*-karakteristika var afbalancerede (se tabel 2).

I det ikke-kontrollerede studie C04-002 (SHEPHERD) blev PNH-patienter, der havde fået mindst én transfusion de foregående 24 måneder og havde et trombocytal på mindst 30.000/ μl , behandlet med Soliris i en periode på 52 uger. Anden samtidig medicin omfattede antitrombosemidler hos 63 % af patienterne og systemiske kortikosteroider hos 40 % af patienterne. *Baseline*-karakteristika er vist i tabel 2.

Tabel 2: Patientdemografi og karakteristika i C04-001 og C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Gennemsnitsalder (standardafvigelse)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Køn – % kvinder	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Tidligere aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom (%)	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/immunosuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandling seponeret	10	2	1
Pakkede erythrocytter de foregående 12 måneder (median (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Middel-Hgb (g/dl) ved sætpunktet (standardafvigelse)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Ikke relevant
LDH-niveau før behandling (median, E/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Fri hæmoglobin ved <i>baseline</i> (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH-studiet havde de patienter, der blev behandlet med Soliris, signifikant mindre hæmolyse ($p < 0,001$) med deraf følgende bedring i anæmien, udtrykt ved øget hæmoglobinstabilisering og reduceret behov for transfusioner af erythrocytter, end placebobehandlede patienter (se tabel 3). Disse virkninger sås hos patienter i alle tre strata for erythrocyttransfusion før studiet (hhv. 4-14 portioner, 15-25 portioner og > 25 portioner). Efter 3 ugers behandling med Soliris berettede patienterne om mindsket træthed og forbedret helbredsrelateret livskvalitet. På grund af studiets prøvestørrelse og varighed kunne virkningerne af Soliris på trombotiske hændelser ikke bestemmes. I SHEPHERD-studiet fuldførte 96 af de 97 patienter, der indgik i studiet (én patient døde efter en trombotisk hændelse). En reduktion i intravaskulær hæmolyse, målt ved serum-LDH, vedvarede i hele behandlingsperioden og førte til øget undgåelse af transfusion, mindsket behov for erythrocyttransfusion og mindsket træthed. Se tabel 3.

Tabel 3: Effektesultater i C04-001 og C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	P-værdi	Soliris N = 97	P-værdi
Procentdel patienter, hos hvem hæmoglobin var stabiliseret ved studiets afslutning	0	49	< 0,001	Ikke relevant	
Pakkede erythrocytter transfunderet under behandlingen (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Undgåelse af transfusion under behandlingen (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-værdi ved studiets afslutning (median, E/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC for LDH ved studiets afslutning (median, E/l x dage)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Frit hæmoglobin ved studiets afslutning (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Træthed (FACIT) (virkningens størrelse)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* I resultaterne fra studiet C04-002 sammenlignes værdierne før og efter behandlingen.

Af de 195 patienter, der kom fra C04-001, C04-002 og andre indledende studier, indgik Soliris-behandlede PNH-patienter i et langvarigt forlængelsesstudie (E05-001). Alle patienter bevarede en reduktion i intravaskulær hæmolyse i løbet af en samlet Soliris-eksponeringstid på mellem 10 og 54 måneder. Der var færre trombotiske hændelser ved behandling med Soliris end i det tilsvarende tidsrum inden behandlingen. Dette resultat blev imidlertid opnået i ikke-kontrollerede kliniske studier.

PNH-registret (M07-001) blev anvendt til at evaluere virkningen af Soliris hos PNH-patienter uden RBC-transfusion i anamnesen. Disse patienter havde en høj sygdomsaktivitet, defineret som forhøjet hæmolyse ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) og tilstedeværelse af et eller flere af følgende tilknyttede kliniske symptomer: træthed, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, dyspnø, anæmi (hæmoglobin < 100 g/l), større uønsket vaskulær hændelse (inklusive trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion.

PNH-registret viste, at de patienter, der blev behandlet med Soliris, oplevede en reduktion i hæmolyse og dermed forbundne symptomer. Efter 6 måneder havde Soliris-behandlede patienter uden RBC-transfusion i anamnesen signifikant ($p < 0,001$) reducerede LDH-niveauer (median-LDH på 305 E/l; tabel 4). Desuden oplevede 74 % af de transfusionsnaive patienter, der blev behandlet med Soliris, klinisk betydningsfulde forbedringer i FACIT-træthedsscore (dvs. en stigning på 4 point eller mere), og 84 % oplevede en forbedring i EORTC-træthedsscore (dvs. et fald på 10 point eller mere).

Tabel 4: Effekteresultater (LDH-niveau og FACIT-træthedsscore) hos PNH-patienter uden transfusion i anamnesen i PNH-register M07-001

M07-001	
Parameter	Soliris Ingen transfusion
LDH-niveau ved <i>baseline</i> (median, E/l)	N = 43 1.447
LDH-niveau efter 6 måneder (median, E/l)	N = 36 305
FACIT-træthedsscore ved <i>baseline</i> (median)	N = 25 32
FACIT-træthedsscore ved sidste tilgængelige vurdering (median)	N = 31 44

FACIT-træthed måles på en skala fra 0 til 52, hvor den højeste værdi er lig med mindst træthed.

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

Data fra fire prospektive, kontrollerede studier med 100 patienter, tre med voksne og unge patienter (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004), et med pædiatriske og unge patienter (C10-003) samt 30 patienter i et retrospektivt studie (C09-001r) blev anvendt til at evaluere virkningen af Soliris ved behandling af aHUS.

Studiet C08-002A/B var et prospektivt, kontrolleret, åbent studie, hvori der deltog patienter med aHUS i den tidlige fase med tegn på kliniske manifestationer af trombotisk mikroangiopati med trombocytaltal $\leq 150 \times 10^9/l$ til trods for PE/PI-behandling og LDH og serum-kreatinin over øvre normalgrænse.

Studiet C08-003A/B var et prospektivt, kontrolleret, åbent studie, hvori der deltog patienter med længerevarende aHUS uden synlige tegn på kliniske manifestationer af trombotisk mikroangiopati, som var i kronisk PE/PI-behandling (≥ 1 PE/PI-behandling hver 2. uge og højst 3 PE/PI-behandlinger/uge i mindst 8 uger før den første dosis). Patienterne i de 2 prospektive studier blev behandlet med Soliris i 26 uger, og de fleste patienter fortsatte derefter i et langvarigt, åbent forlængelsesstudie. Alle patienter i de 2 prospektive studier havde et ADAMTS-13-niveau over 5 %.

Patienterne fik meningokokvaccination inden behandling med Soliris eller passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter, at de var blevet vaccineret. I alle studier var Soliris-dosis hos voksne og unge aHUS-patienter 900 mg hver 7. dag ± 2 dage i 4 uger, efterfulgt af 1.200 mg 7 ± 2 dage senere og derefter 1.200 mg hver 14. dag ± 2 dage i den resterende del af studiet. Soliris blev administreret som intravenøs infusion over 35 minutter. Dosisregimet til pædiatriske patienter og unge, der vejede under 40 kg, blev beregnet på baggrund af farmakokinetisk ekstrapolering, der fastsatte den anbefalede dosis og behandlingsplan på baggrund af kropsvægt (se pkt. 4.2).

Primære endepunkter omfattede ændring af trombocytaltallet i forhold til *baseline* i studie C08-002A/B og TMA-hændelsesfri tilstand i studie C08-003A/B. Yderligere endepunkter omfattede TMA-interventionsrate, hæmatologisk normalisering, komplet TMA-respons, ændringer i LDH, nyrefunktion og livskvalitet. TMA-hændelsesfri tilstand blev defineret som mindst 12 ugers fravær af følgende: fald i trombocytaltal på $> 25\%$ i forhold til *baseline*, PE/PI-behandling og ny dialyse. TMA-intervention blev defineret som PE/PI-behandling eller ny dialyse. Hæmatologiske normalisering blev defineret som vedvarende normalisering af trombocytaltal og LDH-niveauer i ≥ 2 på hinanden følgende målinger i ≥ 4 uger. Komplet TMA-respons blev defineret som hæmatologisk normalisering og $\geq 25\%$ vedvarende reduktion i serum-kreatinin i ≥ 2 på hinanden følgende målinger i ≥ 4 uger. *Baseline*-karakteristika er vist i Tabel 5.

Tabel 5: Patientdemografi og -karakteristika i C08-002A/B og C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Antal måneder fra diagnosticering til screening, median (min., maks.)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Antal måneder fra aktuel klinisk TMA-manifestation til screening, median (min., maks.)	< 1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Antal PE/PI-behandlinger for aktuel klinisk TMA-manifestation, median (min., maks.)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Antal PE/PI-behandlinger i 7 dage før første eculizumab-dosis, median (min., maks.)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Baseline-trombocytal ($\times 10^9/l$), gennemsnit (standardafvigelse)	109 (32)	228 (78)
Baseline-LDH (E/l), gennemsnit (standardafvigelse)	323 (138)	223 (70)
Patienter uden identificeret mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patienter, som deltog i aHUS-studiet C08-002A/B, fik Soliris i mindst 26 uger. Efter gennemførelse af den inledende 26-ugers behandlingsperiode fortsatte de fleste patienter med at få Soliris, idet de fortsatte i et forlængelsesstudie. I aHUS-studiet C08-002A/B var den mediane varighed af Soliris-behandlingen ca. 100 uger (interval: 2 uger til 145 uger).

Der blev observeret en reduktion i terminal komplementaktivitet og en stigning i trombocytal i forhold til *baseline* efter påbegyndelse af Soliris-behandling. Der blev observeret en reduktion i den terminale komplementaktivitet hos alle patienter efter påbegyndelse af Soliris-behandling. I tabel 6 opsummeres effektresultaterne fra aHUS-studiet C08-002A/B. Alle effektendepunktsrater blev forbedret eller opretholdt gennem 2 års behandling. Komplet TMA-respons blev opretholdt hos alle responderende patienter. Ved fortsættelse af behandlingen ud over 26 uger opnåede og opretholdt yderligere to patienter et fuldstændigt TMA-respons på grund af normalisering af LDH (1 patient) og reduktion i serum-kreatinin (2 patienter).

Nyrefunktionen, målt som estimeret GFR (eGFR), blev forbedret og opretholdt under Soliris-behandlingen. 4 af de 5 patienter, der havde behov for dialyse, da de trådte ind i studiet, kunne ophøre med dialysebehandling under Soliris-behandlingen, og 1 patient udviklede et nyt behov for dialyse. Patienterne rapporterede om forbedret helbredsrelateret livskvalitet (QoL).

I aHUS-studiet C08-002A/B var respons på Soliris ens hos patienter med og uden identificerede mutationer i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet.

Patienter i aHUS-studiet C08-003A/B fik Soliris i mindst 26 uger. Efter gennemførelse af den oprindelige 26-ugers behandlingsperiode fortsatte de fleste patienter med at få Soliris, idet de fortsatte i et forlængelsesstudie. I aHUS-studiet C08-003A/B var den mediane varighed af Soliris-behandlingen ca. 114 uger (interval: 26 til 129 uger). I tabel 6 opsummeres effektresultaterne fra aHUS-studiet C08-003A/B.

I aHUS-studiet C08-003A/B var respons på Soliris ens hos patienter med og uden identificerede mutationer i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet. Der blev observeret en reduktion i terminale komplementaktivitet hos alle patienter efter påbegyndelse af Soliris-behandling. Alle effektendepunktsrater blev forbedret eller opretholdt gennem 2 års behandling. Komplet TMA-respons blev opretholdt hos alle responderende patienter. Ved fortsættelse af behandlingen ud over 26 uger opnåede og opretholdt yderligere seks patienter et fuldstændigt TMA-respons på grund af reduktion i serum-kreatinin. Ingen patienter havde behov for ny dialyse under Soliris-behandlingen. Nyrefunktionen, målt som median eGFR, blev forøget under Soliris-behandlingen.

Tabel 6: Effekteresultater i de prospektive aHUS-studier C08-002A/B og C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Efter 26 uger	Efter 2 år ¹	Efter 26 uger	Efter 2 år ¹
Normalisering af trombocytaltal Alle patienter, n (%) (95 % CI) Patienter med unormal <i>baseline</i> , n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
TMA-hændelsesfri tilstand, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA-interventionsrate Daglige rater før eculizumab, median (min., maks.) Daglige rater under eculizumab, median (min., maks.) <i>P</i> -værdi	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001
Forbedring af kronisk nyreinsufficiens ≥ 1 stadie n (%) (95 % CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR-ændring ml/min/1,73 m ² , median (interval)	20 (-1-98)	28 (3, 82)	5 (-1; 20)	11 (-42, 30)
eGFR-forbedring ≥ 15 ml/min/1,73m ² , n (%) (95 % CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Ændring i hæmoglobinniveau (Hgb) > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hæmatologisk normalisering, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Komplet TMA-respons, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹Ved data-afslutning (20. april 2012)²Studie C08-002: 3 patienter fik erythropoiese-stimulerende stoffer (ESA), som blev seponeret efter påbegyndelse af eculizumab³Studie C08-003: 8 patienter fik erythropoiese-stimulerende stoffer (ESA), som blev seponeret hos 3 under behandlingen med eculizumab

Der indgik 41 patienter med tegn på trombotisk mikroangiopati (TMA) i aHUS-studie C10-004. For at indgå i studiet skulle patienterne have et trombocytaltal < nedre normalgrænse (*lower limit of normal range*, LLN), bevis for hæmolyse, såsom forhøjet serum-LDH, og serum-kreatinin over den øvre normalgrænse uden behov for kronisk dialyse. Den mediane patientalder var 35 år (interval: 18 til 80 år). Alle patienter, der indgik i aHUS-studie C10-004, havde et ADAMTS-13-niveau over 5 %. 51 procent af patienterne havde en identificeret mutation i de gener, der koder for en af de faktorer (proteiner), der er regulatore af komplementsystemet eller autoantistof. I alt 35 patienter fik PE/PI før eculizumab. Tabel 7 opsummerer de primære kliniske og sygdomsrelaterede *baseline*-karakteristika for patienter, der indgik i aHUS C10-004.

Tabel 7: *Baseline*-karakteristika for patienter, der indgik i aHUS-studie C10-004

Parameter	aHUS-studie C10-004 N = 41
Tid fra aHUS-diagnose til første studiedosis (måneder), median (min.; maks.)	0,79 (0,03; 311)
Tid fra aktuel klinisk TMA-manifestation til første studiedosis (måneder), median (min.; maks.)	0,52 (0,03; 19)
Trombocytaltal ved <i>baseline</i> ($\times 10^9/l$), median (min.; maks.)	125 (16; 332)
<i>Baseline</i> -LDH (E/l), median (min.; maks.)	375 (131; 3318)
<i>Baseline</i> -eGFR (ml/min/1,73 m ²), median (min.; maks.)	10 (6; 53)

Patienterne i aHUS-studie C10-004 fik Soliris i mindst 26 uger. Efter den indledende 26-ugers behandlingsperiode var gennemført, valgte de fleste patienter at fortsætte med kronisk dosering.

Reduktion i terminal komplementaktivitet og stigning i trombocytaltallet i forhold til *baseline* blev observeret efter Soliris blev påbegyndt. Soliris reducerede tegn på komplementmedieret TMA-aktivitet, vist ved en stigning i det gennemsnitlige trombocytaltal fra *baseline* til 26 uger. I aHUS C10-004 steg det gennemsnitlige ($\pm$ SD) trombocytaltal fra $119 \pm 66 \times 10^9/l$ ved *baseline* til $200 \pm 84 \times 10^9/l$ efter 1 uge. Denne virkning blev opretholdt gennem 26 uger (gennemsnitligt trombocytaltal ($\pm$ SD) ved uge 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Nyrefunktionen, målt ved eGFR, blev forbedret i løbet af behandlingen med Soliris. Hos 20 ud af de 24 patienter, der fik dialyse ved *baseline*, kunne dialyse seponeres under behandlingen med Soliris. Tabel 8 opsummerer effektresultaterne for aHUS-studie C10-004.

Tabel 8: Effektræsultater i det prospektive aHUS-studie C10-004

Effektparameter	aHUS-studie C10-004 (N = 41) Efter 26 uger
Ændring i trombocytal til og med uge 26 ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Hæmatologisk normalisering, n (%)	36 (88)
Median varighed af hæmatologisk normalisering, uger (interval) ¹	46 (10; 74)
Fuldstændigt TMA-respons, n (%)	23 (56)
Median varighed af fuldstændigt TMA-respons, uger (interval) ¹	42 (6; 74)
TMA-hændelsesfri tilstand, n (%)	37 (90)
95 % CI	77; 97
Daglig TMA-interventionsrate, median (interval)	
Før eculizumab	0,63 (0; 1,38)
Under behandling med eculizumab	0 (0; 0,58)

¹ Til og med data-afslutning (4. september 2012), med en median Soliris-behandlingsvarighed på 50 uger (interval: 13 uger til 86 uger).

Længerevarende behandling med Soliris (median: 52 uger; interval: fra 15 uger til 126 uger) var forbundet med en øget forekomst af klinisk betydningsfulde forbedringer hos voksne patienter med aHUS. Ved fortsættelse af Soliris-behandlingen ud over 26 uger var der yderligere tre patienter (63 % af patienterne i alt), der opnåede fuldstændigt TMA-respons, og yderligere fire patienter (98 % af patienterne i alt), der opnåede hæmatologisk normalisering. Ved den sidste evaluering havde 25 ud af 41 patienter (61 %) opnået eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/min/1,73 m² i forhold til *baseline*.

Refraktær generaliseret myasthenia gravis

Data fra 139 patienter i to prospektive, kontrollerede studier (studie C08-001 og ECU-MG-301) og et åbent forlængelsesstudie (studie ECU-MG-302) blev anvendt til at evaluere virkningen af Soliris til behandling af patienter med refraktær gMG.

Studie ECU-MG-301 (REGAIN) var et 26-ugers, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, fase 3-multicenterstudie af Soliris hos patienter, hvor tidligere behandlinger havde svigtet, og som fortsat var symptomatiske. Et hundrede og atten (118) af de 125 (94 %) patienter gennemførte den 26-ugers behandlingsperiode, og 117 (94 %) patienter indgik efterfølgende i studie ECU-MG-302, et åbent multicenter-forlængelsesstudie til vurdering af langtidssikkerhed og -virkning, hvor alle patienterne fik behandling med Soliris.

I studie ECU-MG-301 blev gMG-patienter med en positiv serologisk test for anti-AChR-antistoffer, MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) klinisk klassifikationsklasse II til IV og MG-ADL-total score ≥ 6 randomiseret til enten Soliris (n = 62) eller placebo (n = 63). Alle patienter, der blev inkluderet i studiet, var patienter med refraktær gMG, som opfyldte de følgende prædefinerede kriterier:

1) Svigtet behandling i mindst et år med 2 eller flere immunsuppressive behandlinger (enten i kombination eller som monoterapi), dvs. patienterne fortsatte med at have nedsat funktionsevne i deres dagligdags aktiviteter trods immunsuppressive behandlinger

ELLER

2) Svigtet behandling med mindst én immunsuppressiv behandling og påkrævet kronisk plasma-udskiftning eller IVIg for at kontrollere symptomerne, dvs. patienterne med behov for regelmæssig PE eller IVIg til behandling af muskelsvaghed mindst hver 3. måned i løbet af de seneste 12 måneder.

Patienterne fik en meningokok-vaccination, før de påbegyndte behandlingen med Soliris, eller de fik profylaktisk behandling med passende antibiotika indtil 2 uger efter vaccinationen. I studie ECU-MG-301 og ECU-MG-302 var dosis af Soliris hos voksne patienter med refraktær gMG 900 mg hver 7. dag $\pm$ 2 dage i 4 uger, efterfulgt af 1.200 mg ved uge 5 $\pm$ 2 dage, dernæst 1.200 mg hver 14. dag $\pm$ 2 dage i løbet af hele studiet. Soliris blev administreret som en intravenøs infusion i løbet af 35 minutter.

Tabel 9 viser *baseline*-karakteristika for patienterne med refraktær gMG, der indgik i studie ECU-MG-301.

Tabel 9: Patientdemografi og-karakteristika i studie ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Placebo (n=63)
Alder ved MG-diagnose (år), Gennemsnit (min, maks.)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Kvinder, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Varighed af MG (år), Gennemsnit (min, maks.)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Baseline MG-ADL-score		
Gennemsnit (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Median	10,0	9,0
Baseline QMG-score		
Gennemsnit (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Median	17,0	16,0
≥ 3 tidligere immunsuppressive behandlinger* siden diagnose, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Antal patienter med tidligere forværringer siden diagnose, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Antal patienter med tidligere MG-krise siden diagnose, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Tidligere ventilatorstøtte siden diagnose, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Tidligere intubering siden diagnose (MGFA klasse V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Immunsuppressive midler omfattede, men er ikke begrænset til, kortikosteroider, azathioprin, mycophenolat, methotrexat, ciclosporin, tacrolimus eller cyklophosphamid.

Det primære endepunkt for studie ECU-MG-301 var ændringen fra *baseline* i totalscore ifølge MG-Activities of Daily Living Profile (MG-ADL – en patientrapporteret udfaldsmåling valideret for gMG) ved uge 26. Den primære analyse af MG-ADL var en *Worst Rank* ANCOVA med en gennemsnitlig rangering på 56,6 for Soliris og 68,3 for placebo baseret på et studie med 125 patienter ($p=0,0698$).

Det vigtigste sekundære endepunkt var ændringen fra *baseline* i totalscore ifølge *Quantitative MG Scoring System* (QMG – en lægerapporteret udfaldsmåling valideret for gMG) ved uge 26. Den primære analyse af QMG var en *Worst Rank* ANCOVA med en gennemsnitlig rangering på 54,7 for Soliris og 70,7 for placebo, baseret på et studie med 125 patienter ($p=0,0129$).

Effektresultater for analyser af de præspecificerede gentagne målinger af primære og sekundære endepunkter kan ses i tabel 10.

Tabel 10: ECU-MG-301 – Ændring i effektresultater fra *baseline* til uge 26

Effektendepunkter: Ændring i total score fra <i>baseline</i> ved uge 26	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Ændring med Soliris i forhold til placebo – LS- gennemsnitlig forskel (95 % CI)	p-værdi (fra analyse af gentagne målinger)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3 (0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

SEM = standardfejl (Standard Error of the Mean) CI = konfidensinterval, MGC= Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis livskvalitet (Quality of Life) 15

I studie ECU-MG-301 blev en person med klinisk respons i MGADL-totalscore defineret som en person med en forbedring på mindst 3 point. Andelen af personer med klinisk respons ved uge 26 uden nogen nødbehandling var 59,7 % med Soliris sammenlignet med 39,7 % med placebo (p = 0,0229).

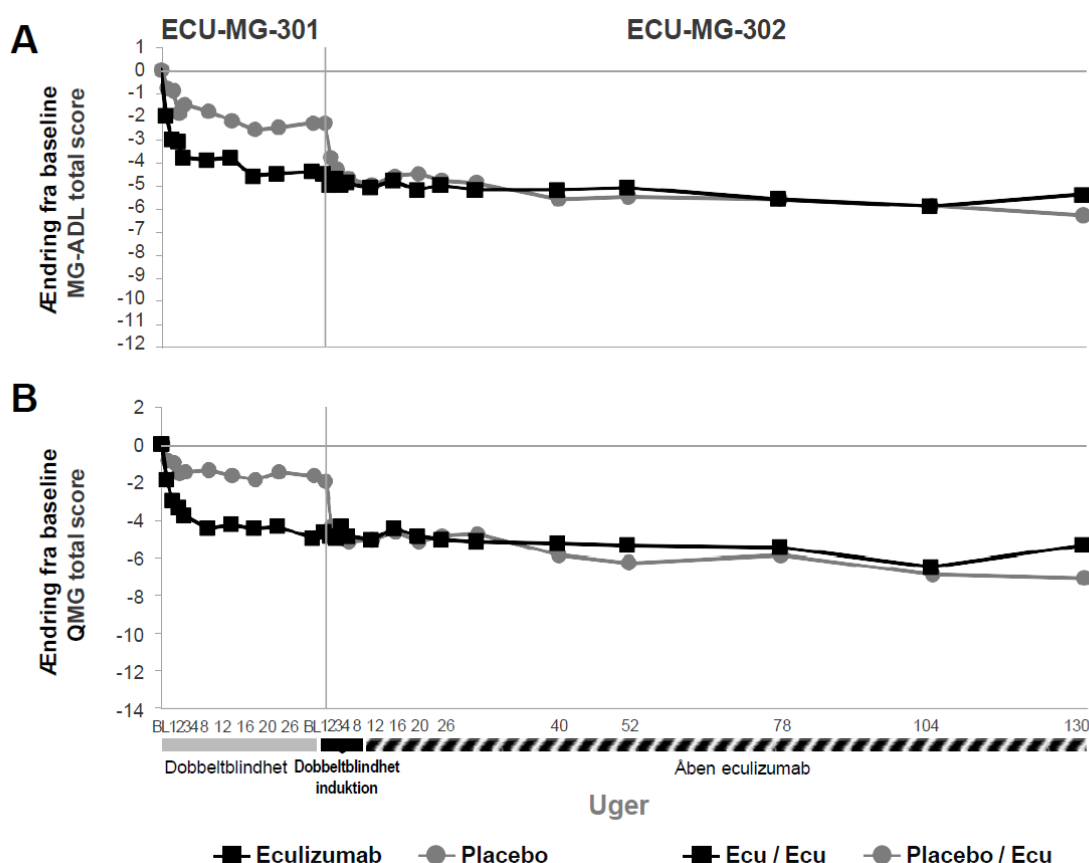
I studie ECU-MG-301 blev en person med klinisk respons i QMG-totalscore defineret som en person med en forbedring på mindst 5 point. Andelen af personer med klinisk respons ved uge 26 uden nogen nødbehandling var 45,2 % med Soliris sammenlignet med 19 % med placebo (p=0,0018).

Tabel 11 viser en oversigt over patienter, der rapporterede klinisk forværring, og patienter, der havde behov for nødbehandling, i løbet af de 26 uger.

Tabel 11: Klinisk forværring og nødbehandling i ECU-MG-301

Variabel	Statistik	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Samlet antal patienter, der rapporterede klinisk forværring	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Samlet antal patienter, der havde behov for nødbehandling	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Ud af de 125 patienter, der indgik i ECU-MG-301, indgik 117 patienter efterfølgende i et langtids-forlængelsesstudie (studie ECU-MG-302), hvor alle fik Soliris. Patienter, der tidligere blev behandlet med Soliris i studie ECU-MG-301, viste fortsat en vedvarende virkning af Soliris på alle målinger (MG-ADL, QMG, MGC og MG-QoL15) i løbet af de yderligere 130 ugers behandling med eculizumab i studie ECU-MG-302. For patienter, der fik placebo i studie ECU-MG-301 (placebo/eculizumab-armen i studie ECU-MG-302), forekom der forbedring efter påbegyndelse af behandling med eculizumab, og denne forbedring blev opretholdt i over 130 uger i studie ECU-MG-302. Figur 1 viser ændringen fra *baseline* i både MG-ADL (A) og QMG (B) efter 26 ugers behandling i studie ECU-MG-301 og efter 130 ugers behandling (n = 80 patienter) i studie ECU-MG-302.



Figur 1: Gennemsnitlige ændringer fra baseline i MG-ADL (1A) og QMG (1B) i studierne ECU-MG-301 og ECU-MG-302

I studie ECU-NMO-302 havde lægerne mulighed for at justere baggrundsbehandlingerne med immunsuppressive midler. I dette regi nedsatte 65,0 % af patienterne deres daglige dosis af mindst én immunsuppressiv behandling (*immunosuppressive therapy*, IST), 43,6 % af patienterne stoppede en eksisterende IST. Den mest almindelige årsag til ændring af IST-behandling var lindring i MG-symptomer.

22 (17,6 %) ældre patienter med refraktær gMG (> 65 år) blev behandlet med Soliris de i kliniske studier. Ingen betydelig forskel blev observeret i sikkerhed og virkning i forhold til alderen.

Neuromyelitis optica spektrumsgdom

Data fra 143 patienter i et kontrolleret studie (studie ECU-NMO-301) og fra 119 patienter, som fortsatte i et åbent forlængelsesstudie (studie ECU-NMO-302), blev anvendt til at evaluere virkning og sikkerhed ved Soliris ved behandling af patienter med NMOSD.

Studie ECU-NMO-301 var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie af Soliris hos patienter med NMOSD.

I studie ECU-NMO-301 blev patienter med NMOSD med en positiv serologisk test for anti-AQP4-antistoffer, mindst 2 tidligere recidiver i løbet af de sidste 12 måneder eller 3 recidiver i løbet af de sidste 24 måneder med mindst 1 recidiv i løbet af de 12 måneder før screeningen og en udvidet skala for handicapstatus (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS)-score på ≤ 7 randomiseret i forholdet 2:1 til enten Soliris (n = 96) eller placebo (n = 47). Det var tilladt, at patienterne fik immunsuppressiv baggrundsbehandling med en stabil dosis i løbet af studiet, med undtagelse af rituximab og mitoxantron.

Patienterne fik enten en meningokok-vaccination mindst 2 uger før de påbegyndte behandlingen med Soliris, eller de fik profylaktisk behandling med passende antibiotika indtil 2 uger efter vaccinationen.

I det kliniske ecilizumab-udviklingsprogram for NMOSD var dosis af Soliris hos voksne patienter med NMOSD 900 mg hver 7.dag $\pm$ 2 dage i 4 uger, efterfulgt af 1.200 mg ved uge 5 $\pm$ 2 dage, dernæst 1.200 mg hver 14.dag $\pm$ 2 dage i løbet af hele studiet. Soliris blev administreret som en intravenøs infusion i løbet af 35 minutter.

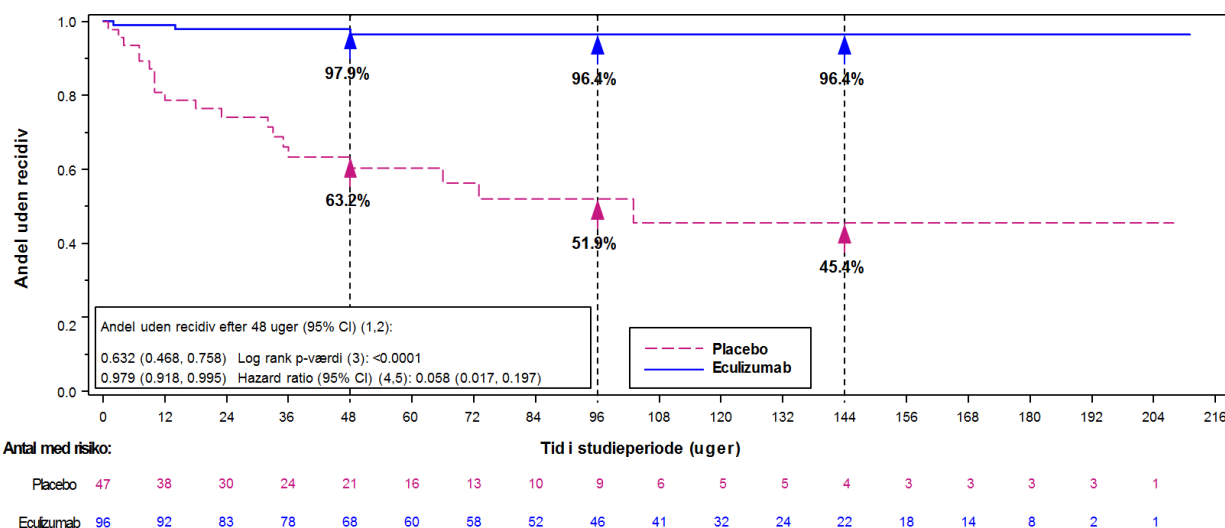
Hovedparten (90,9 %) af patienterne var kvinder. Ca. halvdelen var kaukasere (49,0 %). Medianalderen for den første dosis studielægemiddel var 45 år.

Tabel 12: Patientens anamnese og *baseline*-karakteristika i studie ECU-NMO-301

Variabel	Statistik	Placebo (N = 47)	Ecilizumab (N = 96)	I alt (N = 143)
<i>NMOSD-anamnese</i>				
Alder ved første kliniske præsentation af NMOSD (år)	Gennemsnit (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Median	38,0	35,5	36,0
	Min.; maks.	12; 73	5; 66	5; 73
Tid fra første kliniske præsentation af NMOSD til den første dosis studielægemiddel (år)	Gennemsnit (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Median	3,760	5,030	4,800
	Min.; maks.	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Historisk annualiseret recidivrate inden for 24 måneder før screening	Gennemsnit (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Median	1,92	1,85	1,92
	Min.; maks.	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
<i>Baseline-karakteristika</i>				
EDSS-score ved <i>baseline</i>	Gennemsnit (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Median	4,00	4,00	4,00
	Min.; maks.	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Intet IST-forbrug ved <i>baseline</i>	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Forkortelser: ARR = adjudikeret recidivrate, EDSS = udvidet skala for handicapstatus, IST = immunsuppressiv behandling, maks. = maksimum, min. = minimum, NMOSD = neuromyelitis optica spektrumsygdom, SD = standardafvigelse.

Det primære endepunkt i studie ECU-NMO-301 var tiden til første recidiv i studiet, adjudikeret af en uafhængig komité, som var blindet med hensyn til behandlingen. En signifikant virkning på tiden til det første adjudikerede recidiv i løbet af studiet blev observeret for ecilizumab sammenlignet med placebo (relativ risikoreduktion 94 %, hazard ratio 0,058; $p < 0,0001$) (figur 2). Solirisbehandlede patienter oplevede tilsvarende forbedringer i tiden til første adjudikerede recidiv i løbet af studiet med eller uden samtidig IST-behandling.



Figur 2: Kaplan-Meier overlevelsesestimater for tid til første adjudikerede recidiv i løbet af studiet i studie ECU-NMO-301 – fuldt analysesæt

Bemærk: Patienter, som ikke oplevede et adjudikeret recidiv i løbet af studiet, blev censureret ved slutningen af studieperioden. Stratificerede analyser er baseret på 4 randomiseringsstrata:

(i) lav EDSS ved randomisering ($\leq 2,0$), (ii) høj EDSS ($\geq 2,5$ til ≤ 7) og behandlingsnaive ved randomisering, (iii) høj EDSS ($\geq 2,5$ til ≤ 7) og fortsættelse med samme IST(er) siden det sidste recidiv ved randomisering, (iv) høj EDSS ($\geq 2,5$ til ≤ 7) og ændringer i IST(er) siden sidste recidiv ved randomisering.

1 Baseret på Kaplan-Meier-estimatoremetoden.

2 Baseret på den komplementære log-log-transformation.

3 Baseret på en stratificeret log-rank-test.

4 Baseret på en stratificeret Cox-proportional hazards-model.

5 Wald konfidensinterval.

Forkortelser: CI = konfidensinterval, EDSS = udvidet skala for handicapstatus, IST = immunsuppressiv behandling

Forholdet mellem den adjudikerede annualiserede recidivrate (ARR) i løbet af studiet (95 % CI) for eculizumab sammenlignet med placebo var 0,045 (0,013; 0,151), hvilket udgør en 95,5 % relativ reduktion i adjudikeret ARR i løbet af studiet for patienter i behandling med eculizumab sammenlignet med placebo ($p < 0,0001$) (tabel 13).

Tabel 13: Adjudikeret annualiseret recidivrate i løbet af studiet i studie ECU-NMO-301 – fuldt analysesæt

Variabel	Statistik	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Antal recidiver i alt	Sum	21	3
Antal patientår i alt i studieperioden	n	52,41	171,32
Justeret adjudikeret ARR ^a	Rate	0,350	0,016
	95 % CI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Virkning af behandling ^a	Rate-ratio (eculizumab/placebo)	...	0,045
	95 % CI	...	0,013; 0,151
	p-værdi	...	<0,0001

^a Baseret på en Poisson-regression justeret for randomiseringsstrata og historisk ARR i de 24 måneder før screeningen.

Forkortelser: ARR = annualiseret recidivrate; CI = konfidensinterval.

Sammenlignet med patienter, der fik placebo, havde patienter, der fik Soliris, reducerede annualiserede rater af indlæggelse (0,04 for Soliris vs. 0,31 for placebo), intravenøse kortikosteroidadministrationer for at behandle akutte recidiver (0,07 for Soliris vs. 0,42 for placebo) og behandling med plasmaudskiftning (0,02 for Soliris vs. 0,19 for placebo).

Fordelingen af ændringer fra *baseline* til studiets afslutning for andre sekundære endepunkter favoriserede ecilizumab-behandling over placebo for alle målinger af neurologiske handicap (EDSS-score [$p = 0,0597$] og mRS [nominel $p = 0,0154$]), funktionelt handicap (HAI [nominel $p = 0,0002$]) og livskvalitet (EQ-5D VAS [nominel $p = 0,0309$] og EQ-5D-indeks [nominel $p = 0,0077$]).

Den endelige analyse af studie ECU-NMO-302 viser en statistisk og klinisk betydningsfuld reduktion i ARR i løbet af studiet (bestemt af den behandlende læge) med ecilizumab-behandling baseret på den mediane (min.; maks.) ændring (-1,825 [-6,38; 1,02], $p < 0,0001$) fra historisk ARR (24 måneder før screening i studie ECU-NMO-301).

I studie ECU-NMO-302 havde lægerne mulighed for at justere baggrundsbehandlingerne med immunsuppressive midler. I dette regi var den mest almindelige ændring i immunsuppressiv behandling nedsat dosis af immunsuppressiv behandling, hvilket forekom hos 21,0 % af patienterne. Desuden stoppede 15,1 % af patienter en eksisterende IST.

Soliris (ecilizumab) er ikke blevet undersøgt til behandling af akutte recidiver hos NMOSD-patienter.

Pædiatrisk population

Paroksysk nokturn hæmoglobinuri

I alt 7 pædiatriske PNH-patienter med en medianvægt på 57,2 kg (interval 48,6 til 69,8 kg) og i alderen fra 11 til 17 år (medianalder 15,6 år) fik Soliris i studie M07-005.

Behandling med ecilizumab ved det foreslåede doseringsregime hos den pædiatriske population var forbundet med en reduktion i intravaskulær hæmolyse, målt ved serum-LDH. Det førte også til en markant reduktion af eller ophør med blodtransfusioner og en tendens til en samlet forbedring i den almene funktion. Virkningen af ecilizumab-behandling hos pædiatriske PNH-patienter synes at være i overensstemmelse med, hvad der er observeret hos voksne PNH-patienter, der indgik i de pivotale PNH-studier (C04-001 og C04-002) (tabel 3 og 14).

Tabel 14: Effektræsultater i det pædiatriske PNH-studie M07-005

	Gennemsnit (SD)	P-værdi	
		Wilcoxon Signed Rank	Parret t-test
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i LDH-værdi (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (E/l x dag)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i frit hæmoglobin i plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Ændring fra <i>baseline</i> i type III RBC-klonstørrelse (procent abnorme celler)	1,80 (358,1)		
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL TM 4.0 Generic Core-skala (patienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL TM 4.0 Generic Core-skala (forældre)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL TM Multidimensional Fatigue (patienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL TM Multidimensional Fatigue (parenter)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

I alt 15 pædiatriske patienter (i alderen 2 måneder til 12 år) fik Soliris i aHUS-studiet C09-001r. 47 % af patienterne havde en identificeret mutation i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet eller auto-antistof. Mediantiden fra aHUS-diagnose til første Soliris-dosis var 14 måneder (interval < 1 til 110 måneder). Mediantiden fra den aktuelle manifestation af trombotisk mikroangiopati til første Soliris-dosis var 1 måned (interval < 1 til 16 måneder). Den mediane varighed af Soliris-behandling var 16 uger (interval 4 til 70 uger) for børn < 2 år (n=5) og 31 uger (interval 19 til 63 uger) for børn på 2 år til < 12 år (n=10).

Samlet set syntes effektresultaterne for disse pædiatriske patienter at være i overensstemmelse med, hvad der blev observeret hos patienter, der deltog i de pivotale aHUS-studier C08-002 og C08-003 (tabel 6). Ingen af de pædiatriske patienter havde behov for ny dialyse under behandlingen med Soliris.

Tabel 15: Effektresultater hos pædiatriske patienter, som deltog i aHUS studiet C09-001r

Effektparametre	<2 år (n=5)	2 til <12 år (n=10)	<12 år (n=15)
Patienter med normalisering af trombocytal, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fuldstændig TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Daglig TMA-interventionsrate, median (interval)			
Før eculizumab	1 (0; 2)	<1 (0,07; 1,46)	<1 (0; 2)
Under eculizumab-behandling	<1 (0; <1)	0 (0; <1)	0 (0; <1)
Patienter med eGFR-forbedring ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hos pædiatriske patienter med kortere varighed af den aktuelle svære kliniske manifestation af trombotisk mikroangiopati (TMA) før behandling med eculizumab sås kontrol af TMA og en forbedring af nyrefunktionen ved eculizumab-behandling (tabel 15).

Hos pædiatriske patienter med længere varighed af den aktuelle svære kliniske TMA-manifestation før behandling med eculizumab sås kontrol af TMA ved eculizumab-behandling. På grund af forudgående irreversible nyreskader ændredes nyrefunktionen dog ikke (tabel 16).

Tabel 16: Effektresultater hos pædiatriske patienter i studiet C09-001r i forhold til varigheden af den aktuelle svære kliniske manifestation af trombotiske mikroangiopati (TMA)

	Varighed af den aktuelle svære kliniske TMA-manifestation	
	< 2 måneder N=10 (%)	> 2 måneder N=5 (%)
Normalisering af trombocytal	9 (90)	5 (100)
TMA-hændelsesfri tilstand	8 (80)	3 (60)
Fuldstændig TMA-respons	7 (70)	0
eGFR-forbedring ≥ 15 ml/min/1,73m ²	7 (70)	0*

*En patient opnåede eGFR-forbedring efter nyretransplantation

I alt 22 pædiatriske og unge patienter (i alderen 5 måneder til 17 år) fik Soliris i aHUS-studie C10-003.

I studie C10-003 skulle patienter, som indgik i studiet, have et trombocytal < nedre normalgrænse (LLN), bevis for hæmolyse såsom forhøjet serum-LDH over den øvre normalgrænse og serum-kreatininniveau ≥ 97 percentilen for alderen, uden behov for kronisk dialyse. Den mediane patientalder

var 6,5 år (interval: 5 måneder til 17 år). Patienter, der indgik i aHUS C10-003, havde et ADAMTS-13-niveau over 5 %. 50 procent af patienterne havde en identificeret mutation i de gener, der koder for en af de faktorer (proteiner), der er regulatorer af komplementsystemet, eller autoantistof. I alt 10 patienter fik PE/PI før eculizumab. Tabel 17 opsummerer de primære *baseline* kliniske og sygdomsrelaterede karakteristika for patienter, der indgik i aHUS-studie C10-003.

Tabel 17: *Baseline*-karakteristika for pædiatriske og unge patienter, der indgik i aHUS-studie C10-003

Parameter	1 måned til <12 år (N = 18)	Alle patienter (N = 22)
Tid fra aHUS-diagnose til første studiedosis (måneder), median (min., maks.)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tid fra aktuel klinisk TMA-manifestation til den første studiedosis (måneder), median (min.; maks.)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
<i>Baseline</i> -trombocytal ($\times 10^9/l$), median (min.; maks.)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
<i>Baseline</i> -LDH (E/l) median (min.; maks.)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
<i>Baseline</i> -eGFR (ml/min/1,73 m ²), median (min.; maks.)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patienterne i aHUS C10-003 fik Soliris i mindst 26 uger. Efter den indledende 26-ugers behandlingsperiode var gennemført, valgte de fleste patienter at fortsætte med kronisk dosering. Der blev observeret en reduktion i terminal komplementaktivitet hos alle patienter, efter Soliris blev påbegyndt. Soliris reducerede tegn på komplementmedieret TMA-aktivitet, som vist ved en stigning i det gennemsnitlige trombocytal fra *baseline* til 26 uger. Det gennemsnitlige ($\pm$ SD) trombocytal steg fra $88 \pm 42 \times 10^9/l$ ved *baseline* til $281 \pm 123 \times 10^9/l$ efter 1 uge. Denne effekt blev opretholdt gennem 26 uger (gennemsnitligt trombocytal ($\pm$ SD) ved uge 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Nyrefunktionen, målt ved eGFR, blev forbedret i løbet af behandlingen med Soliris. Ni ud af 11 patienter, der havde behov for dialyse ved *baseline*, havde ikke længere brug for dialyse efter studiedag 15 med eculizumabbehandling. Sammenlignelige responser blev observeret i alle aldersgrupper fra 5 måneder til 17 år. I aHUS C10-003 var responset på Soliris sammenligneligt hos patienter med og uden identificerede mutationer i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet, eller autoantistoffer mod faktor H.

Tabel 18 opsummerer effektresultaterne for aHUS C10-003.

Tabel 18: Effektresultater i det prospektive aHUS-studie C10-003

Effektparameter	1 måned til <12 år (N = 18) Efter 26 uger	Alle patienter (N = 22) Efter 26 uger
Fuldstændig hæmatologisk normalisering, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medianvarigheden af fuldstændig hæmatologisk normalisering, uger (interval)	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Fuldstændigt TMA-respons, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medianvarigheden af fuldstændigt TMA-respons, uger (interval) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)

Effektparameter	1 måned til <12 år (N = 18) Efter 26 uger	Alle patienter (N = 22) Efter 26 uger
TMA-hændelsesfri tilstand, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % CI	NA	77; 99
Daglig TMA-interventionsrate, median (interval)		
Før behandling med eculizumab, median	NA	0.4 (0; 1,7)
Under behandling med eculizumab, median	NA	0 (0; 1.01)
eGFR-forbedring ≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Ændring i eGFR (≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$) efter 26 uger, median (interval)	64 (0;146)	58 (0; 146)
Forbedring af kronisk nyreinsufficiens med ≥ 1 stadie, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI-hændelsesfri tilstand, n (%)	16 (89)	20 (91)
”Ny dialyse”-hændelsesfri tilstand, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % CI	NA	85;100

¹ Til og med data-afslutning (12. oktober, 2012), med median Soliris-behandlingsvarighed på ca. 44 uger (interval: 1 dosis til 88 uger).

Længerevarende behandling med Soliris (median: 55 uger; interval: fra 1 dag til 107 uger) var forbundet med en øget forekomst af klinisk betydningsfulde forbedringer hos pædiatriske og unge patienter med aHUS. Ved fortsættelse af Soliris-behandlingen ud over 26 uger, opnåede yderligere én patient (68 % af patienterne i alt) fuldstændigt TMA-respons, og yderligere to patienter (91 % af patienterne i alt) opnåede hæmatologisk normalisering. Ved den sidste evaluering havde 19 ud af 22 patienter (86 %) opnået eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/min/ $1,73 m^2$ i forhold til *baseline*. Ingen patienter havde brug for ny dialyse med Soliris.

Refraktær generaliseret myasthenia gravis

I alt 11 pædiatriske patienter med refraktær gMG fik Soliris i studie ECU-MG-303. De behandlede patienter havde en median (interval) kropsvægt på 59,7 kg (37,2 til 91,2 kg) ved *baseline* og en median (interval) alder på 15 år (12 til 17 år) ved screening. Alle patienter, der var inkluderet i studiet, var patienter med refraktær gMG, som opfyldte en eller flere af følgende:

1. Svigtet behandling ≥ 1 år med mindst 1 IST defineret som: (i) Persistent svaghed med funktionshæmning i forhold til dagligdags aktiviteter eller (ii) Myasthenia gravis-forværring og/eller -krise under behandling eller (iii) Intolerans for IST'er som følge af bivirkning eller comorbid(e) tilstand(e).
2. Kræver vedligeholdende PE eller IVIg til at kontrollere symptomer (dvs. patienter, der har haft regelmæssigt behov for PE eller IVIg til at håndtere muskelsvaghed mindst hver 3. måned i de sidste 12 måneder før screening).

Karakteristika ved *baseline* for de pædiatriske patienter med refraktær gMG, der var inkluderet i studie ECU-MG-303, er vist i tabel 19.

Tabel 19: Patientdemografi og -karakteristika i studie ECU-MG-303

	Eculizumab (n = 11)	
Kvinder	n (%)	9 (81,8 %)
Varighed af MG (tid fra MG-diagnose til første dato for studielægemiddel [år])	Gennemsnit (SD) Median (min.; maks.)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
<i>Baseline</i> -MG-ADL-totalscore	Gennemsnit (SD) Median (min.; maks.)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
<i>Baseline</i> -QMG-totalscore	Gennemsnit (SD) Median (min.; maks.)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
MGFA-klassifikation ved screening	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Patienter med tidligere MG-forværring, herunder MG-krise, siden diagnose	n (%)	
Nej		4 (36,4)
Ja		7 (63,6)
Forværring		6 (54,5)
MG-krise		3 (27,3)
Kronisk IVIg-behandling ved studieindtræden	n (%)	
Ja		6 (54,5)
Nej		5 (45,5)
Antal immunsuppressive behandlinger ved <i>baseline</i>	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Patienter med en eller flere immunsuppressive behandlinger ^a ved <i>baseline</i> n (%)	n (%)	
Kortikosteroider		8 (72,7)
Azathioprin		1 (9,1)
Mycophenolatmofetil		2 (18,2)
Tacrolimus		3 (27,3)

^aImmunsuppressive behandlinger indbefatter kortikosteroider, azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, methotrexat, mycophenolatmofetil eller tacrolimus. Ingen patienter fik cyclosporin, cyclophosphamid eller methotrexat ved *baseline*.

Forkortelser: IVIg = intravenøst immunoglobulin, maks. = maksimum, MG = myasthenia gravis, MG-ADL = Myasthenia Gravis-profil for dagligdags aktiviteter, MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America*, min. = minimum, QMG = Kvantitativ Myasthenia Gravis-score for sygdomssværhedsgrad, SD = standardafvigelse

Det primære endepunkt i studie ECU-MG-303 var ændringen fra *baseline* i QMG-totalscore over tid uanset nødbehandling. Pædiatriske patienter, der blev behandlet med Soliris, viste en statistisk signifikant forbedring fra *baseline* i QMG-totalscore gennem den primære evaluerings behandlingsperiode på 26 uger. Resultaterne for de primære og sekundære endepunkter i studie ECU-MG-303 er vist i tabel 20.

Virksomheden af Soliris-behandling hos pædiatriske patienter med refraktær gMG var i overensstemmelse med den, der er observeret hos voksne patienter med refraktær gMG, der var indrulleret i det pivotale studie ECU-MG-301 (tabel 10).

Tabel 20: Effektræsultater i studie ECU-MG-303

Virkningsendepunkter: Ændring i totalscore fra <i>baseline</i> i uge 26	LS-gennemsnit (SEM) 95 % CI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) ^a n = 10
MG-ADL-totalscore	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
MGC-totalscore	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

^an er antallet af patienter uge 26

Forkortelser: CI = konfidensinterval; LS = mindste kvadraters, MG-ADL = Myasthenia Gravis-profil for dagligdags aktiviteter, MGC = Myasthenia Gravis sammensat, QMG = kvantitativ Myasthenia Gravis-score for sygdomssværhedsgrad, SEM = standardfejl, VAS = visuel analog skala.

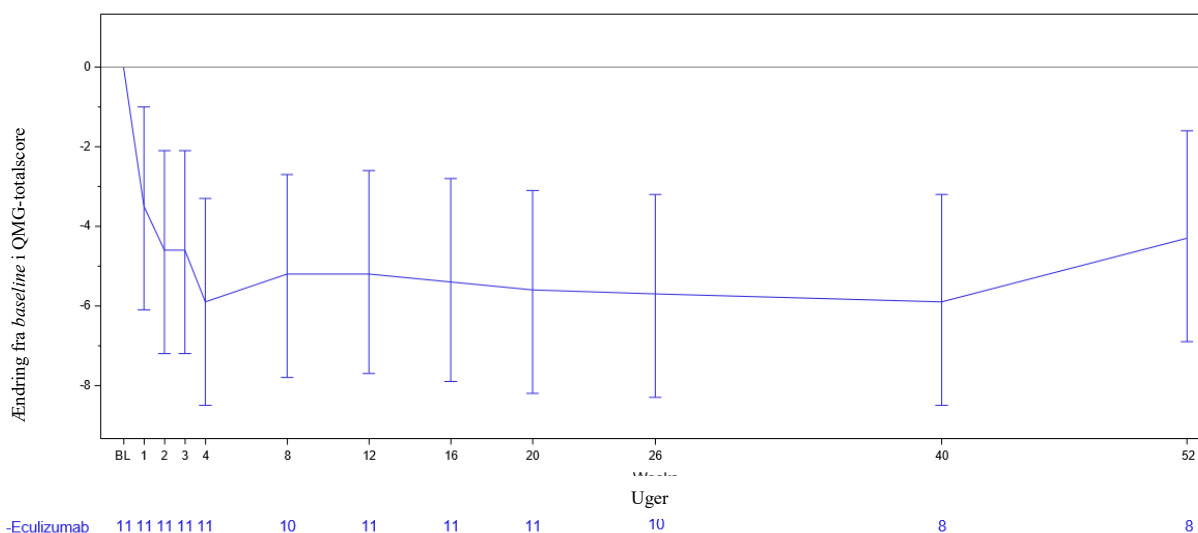
I studie ECU-MG-303 blev en klinisk responderende patient i QMG- og MG-ADL-totalscorer defineret som en patient med mindst henholdsvis en 5-point-forbedring og en 3-point-forbedring fra *baseline*. Andelen af klinisk responderende patienter i QMG- og MG-ADL-totalscorerne i uge 26 uanset nødbehandling var henholdsvis 70 % og 50 %. De 10 patienter, der gennemførte deres besøg i uge 26, opnåede en forbedret status for MGFA-postinterventionsstatus (MGFA-PIS) i uge 26. 7 (70 %) patienter opnåede minimal manifestation af refraktær gMG i uge 26.

Der blev observeret en hændelse med klinisk forværring (MG-krise) hos 1 patient (9,1 %) i den primære evalurings behandlingsperiode, som krævede nødbehandling (PE), der blev administreret mellem studiebesgene i uge 22 og uge 24. Som et resultat heraf og som følge af en lægebeslutning fik denne patient ikke foretaget QMG-, MG-ADL- eller andre virkningsvurderinger efter uge 20 og fortsatte ikke i forlængelsesperioden. Yderligere 2 patienter oplevede kliniske forværringer (MG-krise) i forlængelsesperioden, der krævede nødbehandling (PE og IVIg for klinisk forværring for den ene hændelse og IVIg og 2 supplerende behandlinger med eculizumab for den anden hændelse).

I hele studieperioden hos pædiatriske patienter med refraktær gMG (studie ECU-MG-303) reducerede 4 ud af 11 patienter (36,4 %) deres daglige dosis af IST eller anticholinesterase-behandling som følge af forbedrede MG-symptomer. En yderligere patient (9,1 %) reducerede og øgede efterfølgende sin daglige dosis under forlængelsesperioden på grund af hhv. forbedrede og forværrede MG-symptomer, og 1 patient startede en ny kortikosteroidbehandling som følge af forværrede MG-symptomer.

Langtidsvirkning

Alle patienter, der gennemførte den primære behandlingsperiode (N=10), indgik i forlængelsesperioden med op til 208 ugers behandling. Kun to patienter gennemførte forlængelsesperioden. Otte deltagere afbrød studiet i løbet af forlængelsesperioden, herunder 4 deltagere, der skiftede til enten kommercielt tilgængelig Soliris eller Ultomiris eller blev overført til et andet igangværende pædiatrisk studie med Ultomiris. Patienterne opretholdt konsekvent responset gennem studiet, som var af samme størrelsesorden som det, der blev rapporteret i den indledende behandlingsperiode.



Figur 3: Ændring fra baseline i QMG-totalscore (LS-gennemsnit og 95 % CI) uanset nødbehandling) i løbet af uge 1 til uge 52 ved anvendelse af en model for gentagne målinger

Forkortelser: LS = mindste kvadraters, CI = konfidensinterval.

Bemærk: Baseline er defineret som den sidste tilgængelige vurderingsværdi før den første infusion af studielægemidlet.

Bemærk: Estimerne er baseret på MMRM, der inkluderede termene besøg og *baseline*-værdi.

Gennemsnit lig med 0. Der blev anvendt en kovariansstruktur med sammensat symmetri.

Neuromyelitis optica spektrumssygdom

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Soliris i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af NMOSD (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik og lægemiddelmetabolisering

Biotransformation

Humane antistoffer undergår endocytotisk nedbrydning i cellerne i det retikuloendoteliale system.

Eculizumab indeholder kun naturligt forekommende aminosyrer og har ingen kendte aktive metabolitter. Humane antistoffer nedbrydes hovedsagelig af lysosomale enzymer til små peptider og aminosyrer.

Elimination

Der er ikke udført specifikke studier til vurdering af den hepatiske, renale, pulmonale eller gastrointestinale udskillelse for Soliris. Antistoffer udskilles ikke i normale nyrer, da de er udelukket fra filtrering på grund af deres størrelse.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hos 40 patienter med PNH blev de farmakokinetiske parametre for flergangsdosering bestemt ved hjælp af en 1-kompartiment model. Den gennemsnitlige clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/t/kg, det gennemsnitlige fordelingsvolumen $110,3 \pm 17,9$ ml/kg og den gennemsnitlige halveringstid $11,3 \pm 3,4$ dage. Steady state opnås efter 4 uger med dosisregimet for PNH hos voksne.

Hos PNH-patienter korrelerer den farmakodynamiske aktivitet direkte med serumkoncentrationerne af eculizumab, og ved opretholdelse af dalkoncentrationer ≥ 35 µg/ml opnås stort set fuldstændig blokering af den hæmolytiske aktivitet hos størstedelen af PNH-patienterne.

En anden populationsfarmakokinetisk analyse, som anvendte en standard 1-kompartimentmodel, blev udført på baggrund af farmakokinetiske data vedrørende multiple doser hos 37 aHUS-patienter, der fik det anbefalede dosisregime med Soliris i studierne C08-002A/B og C08-003A/B. I denne model var clearance af Soliris hos en typisk aHUS-patient, der vejede 70 kg, 0,0139 l/time, og fordelingsvoluminet var 5,6 l. Eliminationshalveringstiden var 297 timer (ca. 12,4 dage).

Den anden populationsfarmakokinetiske model blev anvendt på farmakokinetiske data vedrørende multiple doser hos 22 pædiatriske aHUS-patienter, der fik det anbefalede dosisregime med Soliris i aHUS C10-003. Clearance og fordelingsvolumen for Soliris er vægtafhængige, hvilket danner grundlag for et dosisregime til pædiatriske patienter baseret på vægtekategorier (se pkt. 4.2). Clearance-værdier for Soliris hos pædiatriske aHUS-patienter var 10,4, 5,3 og 2,2 ml/t ved en kropsvægt på hhv. 70, 30 og 10 kg. De tilhørende værdier for fordelingsvolumen var hhv. 5,23, 2,76 og 1,21 l. Den tilhørende eliminationshalveringstid forblev næsten uændret inden for et interval på 349 til 378 t (ca. 14,5 til 15,8 dage).

Ecilizumabs clearance og halveringstid blev også evalueret ved plasmaudskiftnings-interventioner. Plasmaudskiftning resulterede i et fald på ca. 50 % i ecilizumabkoncentrationen efter en intervention på 1 time, og eliminationshalveringstiden af ecilizumab blev reduceret til 52,4 timer. Supplerende dosering anbefales, når Soliris administreres til aHUS-patienter, der får plasmainfusion eller plasmaudskiftning (se pkt. 4.2).

Hos alle aHUS-patienter, som blev behandlet med Soliris som anbefalet, sås en hurtig og vedvarende reduktion i terminal komplementaktivitet. Hos aHUS-patienter korrelerer den farmakodynamiske aktivitet direkte med serumkoncentrationen af ecilizumab, og ved opretholdelse af dalkoncentrationer ≥ 50 -100 $\mu\text{g/ml}$ opnås stort set fuldstændig blokering af terminal komplementaktivitet hos alle aHUS-patienterne.

Farmakokinetiske parametre er overensstemmende i alle PNH-, aHUS-, refraktær gMG- og NMOSD-patientpopulationer.

Den farmakodynamiske aktivitet, målt ved koncentrationer af frit C5 på $< 0,5 \mu\text{g/ml}$, korrelerer med en stort set fuldstændig blokering af terminal komplementaktivitet hos patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD.

Særlige populationer

Der er ikke udført specifikke studier vedrørende farmakokinetikken af Soliris hos særlige patientpopulationer identificeret ud fra køn, race, alder (geriatrik) eller tilstedeværelse af nedsat nyre- eller leverfunktion. En populationsfarmakokinetisk analyse af data indsamlet i studier af patienter med PNH, aHUS, gMG og NMOSD viste, at køn, race, alder (geriatrik) eller tilstedeværelse af nedsat nyre- eller leverfunktion ikke påvirker farmakokinetikken af ecilizumab.

Pædiatrisk population

Ecilizumabs farmakokinetik blev evalueret i studie M07-005 hos pædiatriske patienter med PNH (i alderen fra 11 år til under 18 år), i studierne C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003 hos pædiatriske patienter med aHUS (i alderen fra 2 måneder til under 18 år) og i studie ECU-MG-303 hos pædiatriske patienter med refraktær gMG (i alderen fra 12 år til under 18 år). En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at kropsvægt var en signifikant kovariat for PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, der nødvendiggjorde kropsvægtbaseret dosering til pædiatriske patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Specifitetten af ecilizumab for C5 i humant serum blev bestemt i to *in vitro*-studier.

Krydsreaktiviteten af eculizumab over for andre væv blev vurderet ved bestemmelse af bindingen til et panel på 38 humane væv. C5-ekspressionen i de undersøgte humane væv er i overensstemmelse med publicerede beskrivelser af C5-ekspression, da C5 er beskrevet både i glat muskulatur, tværstribet muskulatur og epitel fra de proksimale nyretubuli. Der blev ikke iagttaget uventet krydsreaktivitet over for andre væv.

Der er ikke udført reproduktionsforsøg hos dyr med eculizumab på grund af den manglende farmakologiske aktivitet hos andre arter end mennesker.

I et 26 uger langt toksicitetsforsøg med mus med et surrogat-antistof mod murint C5 havde behandlingen ingen indflydelse på nogen af de undersøgte toksicitetsparametre. Den hæmolytiske aktivitet blev gennem hele forsøget effektivt blokeret hos både hun- og hanmus.

Der blev ikke iagttaget klare behandlingsrelaterede virkninger eller uønskede virkninger i reproduktionstoksicitetsforsøgene hos mus med et surrogatantistof, der hæmmer terminal komplementaktivitet, og som blev anvendt til at vurdere reproduktionssikkerheden af C5-blokade. Disse forsøg omfattede en vurdering af fertilitet og tidlig embryonisk udvikling, udviklingstoksicitet og præ- og postnatal udvikling.

Ved maternal eksponering for antistoffet under organogenesen blev der iagttaget to tilfælde af retinal dysplasi og ét tilfælde af umbilikalhernie blandt 230 unger af hunner, der blev eksponeret for den højeste antistofdosis (ca. 4 gange den anbefalede maksimale humane Soliris-dosis, baseret på kropsvægt). Denne eksponering øgede dog hverken fosterdødeligheden eller den neonatale dødelighed.

Der er ikke udført dyreforsøg til vurdering af eculizumabs genotoksiske og karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumphosphat, monobasisk
Natriumphosphat, dibasisk
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Efter fortynding skal lægemidlet anvendes straks. Kemisk og fysisk stabilitet i indtil 24 timer ved 2 °C til 8 °C er dog påvist.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Hætteglassene med Soliris i den originale emballage kan fjernes fra køleskabet **i højst én enkelt periode på op til 3 dage**. Ved denne periodes afslutning kan produktet sættes tilbage i køleskabet. Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml koncentrat i et hætteglas (glas type I) med prop af butylgummi (silikoneret), forsegling (aluminium) og afrivningskapsel (polypropylen).

Pakningsstørrelse: ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Inden indgift inspiceres opløsningen af Soliris visuelt for partikler og misfarvning. Må ikke anvendes, hvis der er tegn på partikler eller misfarvning.

Anvisninger:

Rekonstitution og fortynding skal udføres i henhold til god praksis, specielt hvad angår aseptik.

Hele den pågældende Soliris-dosis trækkes op af hætteglasset eller -glassene med en steril sprøjte.

Den anbefalede dosis overføres til en infusionspose.

Soliris fortyndes til den endelige koncentration på 5 mg/ml ved tilsætning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucoseopløsning i vand som fortyndingsmiddel.

Det endelige volumen af en 5 mg/ml fortyndet opløsning er 60 ml til en dosis på 300 mg, 120 ml til en dosis på 600 mg, 180 ml til en dosis på 900 mg og 240 ml til en dosis på 1.200 mg. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Infusionsposen med den fortyndede opløsning omrystes forsigtigt, så lægemidlet bliver grundigt opblandet i fortyndingsmidlet.

Den fortyndede opløsning skal henstå, til den er nået op på rumtemperatur, før den administreres.

Eventuelt restindhold i hætteglasset skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANKRIG

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/393/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2007

Dato for seneste fornyelse: 18. juni 2012

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE
STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irland

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale de nærmere enkeltheder i et kontrolleret udleveringssystem og uddannelsesmateriale, inklusive et patientsikkerhedskort, med den ansvarlige nationale myndighed og gennemføre et nationalt program, der sikrer at:

1. Alle ordinerende læger, som kan udskrive ecilizumab, modtager det relevante uddannelsesmateriale
2. Alle patienter, der behandles med ecilizumab, modtager et patientsikkerhedskort
3. Udlevering af lægemidlet kun vil være mulig efter skriftlig bekræftelse af, at patienten har fået eller vil få en meningokok-vaccination og profylaktisk antibiotisk behandling
4. Påmindelser om vaccination bliver sendt til de ordinerende læger.

Uddannelsesmateriale skal aftales med den ansvarlige nationale myndighed og skal indeholde følgende elementer:

- produktresumé
- lægens vejledning til ordination
- indlægsseddel
- patientens/forældrenes informationsbrochure
- patientsikkerhedskort.

Lægens vejledning til ordination bør være specifik for indikationen og indeholde følgende centrale budskaber:

- behandling med ecilizumab øger risikoen for svær infektion og sepsis, specielt infektion med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, herunder dissemineret gonorré.
- alle patienter skal monitoreres for tegn på meningokokinfektion.
- nødvendigheden af, at patienter vaccineres mod *Neisseria meningitidis*-infektion, to uger før de modtager ecilizumab, og at de modtager profylaktisk antibiotisk behandling.
- kravet om at børn vaccineres mod pneumokokinfektioner og *Haemophilus influenzae* før behandling med ecilizumab.
- der er en vigtig risiko for *Aspergillus*-infektion hos patienter i behandling med ecilizumab. Sundhedspersonerne skal rådes til at være på udkig efter risikofaktorer og tegn og symptomer på *Aspergillus*-infektion. Der skal inkluderes praktisk rådgivning for at nedsætte risikoen.
- risikoen for reaktioner som følge af infusion, inklusive anafylaktisk shock, og rådgivning om monitorering efter infusionen.
- risikoen for at udvikle antistoffer mod ecilizumab.

- risikoen for alvorlig hæmolyse efter behandlingsseponering og udsættelse af administration af eculizumab, kriterier forbundet hermed, den påkrævede monitorering efter behandlingen og den foreslåede håndtering heraf (kun PNH).
- risikoen for alvorlige komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati efter behandlingseponeringen og udsættelse af administration af eculizumab, tegn, symptomer, monitorering og håndtering (kun aHUS).
- risikoen for en betydelig sygdomsforværring eller recidiv efter seponering af eculizumab (refraktær gMG)
- nødvendigheden af at forklare, og sikre at patienter/plejere har forstået:
 - risikoen ved behandling med eculizumab
 - tegn og symptomer på sepsis/svær infektion og hvilken handling der skal foretages
 - patientens/omsorgspersonens vejledninger og disses indhold
 - nødvendigheden af at bære patientsikkerhedskortet på sig og fortælle eventuelle sundhedspersoner, at han/hun modtager behandling med eculizumab
 - kravet om vaccinationer og profylaktisk antibiotisk behandling
 - indskrivning i registre
- detaljer omkring PNH- og aHUS-registrene og hvordan man indskrifter patienter.

Patientens/forældrenes vejledninger bør være specifikke for indikationen og indeholde følgende centrale budskaber:

- behandling med eculizumab øger risikoen for svær infektion, specielt infektion med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, herunder dissemineret gonorré.
- tegn og symptomer på svær infektion og nødvendigheden af at modtage akut lægehjælp.
- patientsikkerhedskortet og nødvendigheden af at patienterne bærer dette på sig og informerer eventuelt behandlende sundhedspersoner, om at de er i behandling med eculizumab.
- vigtigheden af meningokok-vaccination forud for behandling med eculizumab og/eller at modtage profylaktisk antibiotisk behandling.
- nødvendigheden af at børn vaccineres mod pneumokokinfektioner og *Haemophilus influenzae* før behandling med eculizumab.
- risikoen for reaktioner som følge af infusion, inklusive anafylaktisk shock, og nødvendigheden af for klinisk monitorering efter infusionen.
- risikoen for alvorlige komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati (ved aHUS) efter seponering/udsættelse af administration af eculizumab, tegn og symptomer forbundet hermed og anbefaling om at konsultere den ordinerende læge før afbrydelse/seponering af administration af eculizumab.
- risikoen for alvorlig hæmolyse (ved PNH) efter seponering/udsættelse af administration af eculizumab, tegn og symptomer forbundet hermed og anbefaling om at konsultere den ordinerende læge før seponering/udsættelse af administration af eculizumab.
- risikoen for betydelig sygdomsforværring eller recidiv (ved refraktær gMG) efter seponering/udsættelse af administration af eculizumab og anbefaling om at konsultere den ordinerende læge før seponering/udsættelse af administration af eculizumab.
- indskrivning i PNH- og aHUS-registrene.

Patientsikkerhedskortet bør indeholde:

- tegn og symptomer på infektion og sepsis.
- advarsel om straks at søge lægehjælp hvis ovenstående er til stede.
- meddelelse om at patienten er i behandling med eculizumab.
- kontakttinformationer hvor sundhedspersoner kan modtage yderligere informationer.

*Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal årligt sende en påmindelse til læger og apotekspersonale, som ordinerer/udleverer eculizumab, så læger/apotekspersonale kontrollerer, om en (re-) vaccination imod *Neisseria meningitidis* er nødvendig for de patienter, som de har i behandling med eculizumab.*

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Etiket på æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Soliris 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Eculizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ét hætteglas à 30 ml indeholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Eculizumab er et humaniseret monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistof, der er produceret i en murin NS0-cellelinje ved rekombinant dna-teknologi.

Efter fortynding skal infusionsvæskens endelige koncentration være 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natrium som chlorid, dibasisk phosphat, monobasisk phosphat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas à 30 ml (10 mg/ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse.
Skal fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP
Efter fortynding skal produktet anvendes inden for 24 timer.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/393/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Engangshætteglas, glas type I****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Soliris 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
Eculizumab
Til intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Skal fortyndes inden brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 ml (10 mg/ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Soliris 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning eculizumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Soliris
3. Sådan skal du bruge Soliris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Soliris

Soliris indeholder det aktive stof eculizumab, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer. Eculizumab binder sig til et bestemt protein i kroppen, der forårsager betændelse, og hæmmer dette proteins funktion. Herved forhindres kroppen i at angribe og ødelægge sårbare blodlegemer, nyrerne, musklerne eller øjets nerver og rygmærven.

Hvad anvendes Soliris til

Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri

Soliris anvendes til behandling af voksne og børn med en særlig blodsygdom, der kaldes paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH kan de røde blodlegemer blive ødelagt. Det medfører lavt antal blodlegemer (anæmi) foruden træthed, nedsat funktionsevne, smerter, mørkfarvet urin, stakåndethed og blodpropper. Eculizumab er i stand til at blokere for kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne sårbare PNH-blodlegemer.

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

Soliris anvendes også til behandling af voksne og børnpatienter med en særlig sygdom, der kaldes atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS), som påvirker blodet og nyrerne. Hos patienter med aHUS kan der opstå betændelse i nyreceller og blodlegemer, herunder blodplader, hvilket kan føre til lave blodtal (trombocytopeni og anæmi), nedsat eller manglende nyrefunktion, blodpropper, træthed og nedsat funktionsevne. Eculizumab er i stand til at blokere for kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne blodlegemer og nyreceller.

Refraktær generaliseret myasthenia gravis

Soliris anvendes også til behandling af voksne og børn på 6 år og ældre med en særlig sygdom, der påvirker musklerne, og som kaldes generaliseret myasthenia gravis (gMG). Hos patienter med gMG kan musklerne angribes og beskadiges af immunsystemet, hvilket kan føre til udpræget muskelsvaghed, nedsat førlighed, stakåndethed, ekstrem træthed, risiko for fejlsynkning til luftvejene (aspiration) og markant begrænsning af dagligdags aktiviteter. Soliris er i stand til at blokere kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne muskler, så muskelsammentrækningerne forbedres, hvorved sygdomssymptomerne og påvirkning af de dagligdags

aktiviteter nedsættes. Soliris er specifikt indiceret til patienter, der stadig har symptomer trods behandling med andre tilgængelige behandlinger mod MG.

Neuromyelitis optica spektrumsygdomme

Soliris anvendes også til at behandle voksne patienter med en bestemt type sygdom, der primært påvirker øjennerverne og rygmarven, som kaldes neuromyelitis optica spektrumsygdom (NMOSD). Hos patienter med NMOSD angribes og beskadiges øjennerverne og rygmarven af kroppens eget immunsystem, hvilket kan føre til blindhed på det ene eller på begge øjne, svaghed eller lammelse i arme og ben, smertefulde spasmer, følelsesløshed og markant hæmning af dagligdags aktiviteter. Soliris er i stand til at blokere for kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne øjennerver og rygmarven, hvorved symptomerne på sygdommen og sygdommens påvirkning af dagligdags aktiviteter reduceres.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Soliris

Brug ikke Soliris

- hvis du er allergisk over for eculizumab, proteiner udvundet fra mus, andre monoklonale antistoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Soliris (angivet i punkt 6).
- hvis du ikke er vaccineret mod meningokok-infektion, medmindre du tager antibiotika i 2 uger efter, du er blevet vaccineret, for at nedsætte risikoen for infektion.
- hvis du har en meningokokinfektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Årvågenhed over for meningokok- og andre *Neisseria*-infektioner

Soliris kan svække din naturlige modstandskraft over for infektioner, især med visse organismer, der er årsag til meningokokinfektion (svær hjernehindebetændelse og blodforgiftning) og andre *Neisseria*-infektioner, herunder dissemineret gonorré.

Før du får Soliris, skal du rådføre dig med lægen, så du sikrer dig, at du mindst to uger inden påbegyndelse af behandlingen bliver vaccineret mod *Neisseria meningitidis* (en bakterie, der forårsager meningokokinfektion), eller at du får forebyggende antibiotika i 2 uger efter, du er blevet vaccineret, for at mindske risikoen for infektion. Hvis du allerede er vaccineret, skal du sikre dig, at din gamle meningokokvaccination stadig giver dig beskyttelse. Du skal vide, at vaccination ikke nødvendigvis beskytter mod denne type infektion. Afhængigt af nationale retningslinjer kan lægen finde det nødvendigt med supplerende foranstaltninger til at forebygge infektion.

Hvis du har risiko for gonorré, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Symptomer ved meningokokinfektion

Når man bruger Soliris, er det vigtigt, at visse infektioner opdages og behandles hurtigt. Du får derfor udleveret et kort, som du altid skal bære på dig. På kortet står der en liste over karakteristiske symptomer. Kortet kaldes: "Patientsikkerhedskort".

Hvis du oplever et eller flere af nedenstående symptomer, skal du straks henvende dig til lægen:

- hovedpine med kvalme eller opkastning
- hovedpine med nakke- eller rygstivhed
- feber
- udslæt
- omtågethed
- stærk muskelømhed samtidig med influenzalignende symptomer
- lysfølsomhed.

Behandling for meningokokinfektion, når du er ude at rejse

Hvis du rejser til afsides rejsemål, hvor du ikke kan kontakte en læge eller midlertidigt ikke kan få lægehjælp, kan din læge som forebyggende foranstaltning skrive en recept til dig på et antibiotikum mod *Neisseria meningitidis*. Du skal opbevare dette antibiotikum på dig. Hvis du oplever et eller flere af ovenstående symptomer, skal du tage antibiotika som foreskrevet. Vær opmærksom på, at du skal gå til læge hurtigst muligt, selv om du har fået det bedre efter at have taget antibiotika.

Infektioner

Inden du starter med at få Soliris, skal du fortælle det til lægen, hvis du har en infektion

Allergiske reaktioner

Soliris indeholder et protein. Proteiner kan hos nogle fremkalde allergiske reaktioner.

Børn og unge

Patienter under 18 år skal være vaccineret imod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner.

Ældre personer

Særlige forholdsregler er ikke nødvendigt ved behandling af ældre (65 år og derover).

Brug af andre lægemidler sammen med Soliris

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Kvinder i den fertile alder

For kvinder, der kan blive gravide, skal det overvejes at bruge sikker prævention under behandlingen og i op til 5 måneder efter behandlingen.

Graviditet/amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Soliris påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Soliris indeholder natrium

Når det er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,88 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 240 ml i den maksimale dosis. Dette svarer til 44 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Hvis du får natriumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Når det er fortyndet med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,67 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 240 ml i den maksimale dosis. Dette svarer til 33,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Hvis du får natriumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Soliris indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 6,6 mg polysorbat 80 pr. hætteglas (30 ml hætteglas), svarende til 0,66 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til voksne patienter og pædiatriske patienter med en kropsvægt på over 10 kg, og svarende til 1,32 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til pædiatriske patienter med en kropsvægt på 5 til < 10 kg. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du/dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Soliris

Mindst 2 uger før du begynder at få Soliris, vil din læge vaccinere dig mod meningokokinfektion, hvis du ikke tidligere er vaccineret, eller hvis din vaccination er for gammel. Hvis dit barn er for lille til at blive vaccineret, eller hvis du ikke er vaccineret mindst 2 uger før, du starter behandling med Soliris, vil din læge ordinere antibiotika til 2 uger efter, at du er blevet vaccineret, for at nedsætte risikoen for infektion.

Hvis dit barn er under 18 år, vil lægen vaccinere barnet mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner i henhold til de nationale vaccinationsanbefalinger for de respektive aldersgrupper.

Anvisninger for korrekt brug

Medicinen får du af lægen eller af andet medicinsk personale. Du vil få en fortyndet opløsning af indholdet i hætteglasset med Soliris som infusion fra en dropflaske gennem en slange direkte i en vene. Det anbefales, at din behandling indledes med en startfase på 4 uger, efterfulgt af en vedligeholdelsesfase.

Hvis du bruger dette lægemiddel til behandling af PNH

Til voksne:

- **Startfase:**
I de første 4 uger vil lægen hver uge give dig en intravenøs infusion med fortyndet Soliris. Hver infusion består af en dosis på 600 mg (2 hætteglas à 30 ml) og varer ca. 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
- **Vedligeholdelsesfase:**
 - I den 5. uge giver lægen dig en intravenøs infusion med fortyndet Soliris i en dosis på 900 mg (3 hætteglas à 30 ml). Infusionen varer 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
 - Efter den 5. uge vil lægen give dig 900 mg fortyndet Soliris hver 2. uge som langtidsbehandling.

Hvis du bruger dette lægemiddel til behandling af aHUS, refraktær gMG eller NMOSD

Voksne:

- **Startfase:**
I de første 4 uger vil lægen hver uge give dig en intravenøs infusion med fortyndet Soliris. Hver infusion består af en dosis på 900 mg (3 hætteglas à 30 ml) og varer 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
- **Vedligeholdelsesfase:**
 - I den 5. uge giver lægen dig en intravenøs infusion med fortyndet Soliris i en dosis på 1.200 mg (4 hætteglas à 30 ml). Infusionen varer 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
 - Efter den 5. uge vil lægen give dig 1.200 mg fortyndet Soliris hver 2. uge som langtidsbehandling.

Børn og unge med PNH, aHUS eller refraktær gMG, som vejer 40 kg og derover, skal have samme dosis som voksne.

Børn og unge med PNH, aHUS eller refraktær gMG, som vejer under 40 kg, kræver en mindre dosis, baseret på deres vægt. Denne vil lægen beregne.

Børn og unge med PNH og aHUS under 18 år:

Kropsvægt	Startfase	Vedligeholdelsesfase
30 til <40 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	900 mg i den 3. uge, derefter 900 mg hver 2. uge
20 til <30 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	600 mg i den 3. uge, derefter 600 mg hver 2. uge

Kropsvægt	Startfase	Vedligeholdelsesfase
10 til <20 kg	600 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i den 2. uge, derefter 300 mg hver 2. uge
5 til <10 kg	300 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i den 2. uge, derefter 300 mg hver 3. uge

Personer, som får plasmaudskiftning, vil eventuelt få supplerende doser af Soliris.

Efter hver infusion vil du blive overvåget i ca. en time. Følg nøje lægens anvisninger.

Hvis du har fået for meget Soliris

Hvis du har mistanke om, at du ved en fejl har fået en større dosis Soliris end den ordinerede, skal du spørge din læge til råds.

Hvis du har glemt at møde op for at få Soliris

Hvis du har glemt at komme til en behandling, skal du straks spørge lægen til råds og læse nedenstående afsnit ”Hvis du holder op med at bruge Soliris”.

Hvis du holder op med at bruge Soliris mod PNH

Hvis du afbryder eller helt stopper behandlingen med Soliris, kan symptomerne på PNH hurtigt komme igen og være mere alvorlige. Din læge vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare risiciene. Din læge vil da ønske at holde dig under nøje observation i mindst 8 uger.

Risiciene ved at ophøre med Soliris omfatter blandt andet en stigende ødelæggelse af dine røde blodlegemer. Det kan medføre følgende symptomer:

- et væsentligt fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- forvirring eller ændret opmærksomhed og reaktionsevne
- brystmerter eller angina
- problemer med nyrefunktionen (stigning i serumkreatinin) eller
- blodpropdannelse (trombose).

Kontakt lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Hvis du holder op med at bruge Soliris mod aHUS

Hvis du afbryder eller helt stopper behandlingen med Soliris, kan symptomerne på aHUS komme igen. Din læge vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare risiciene. Din læge vil da ønske at holde dig under nøje observation.

Risiciene ved at ophøre med Soliris omfatter blandt andet en øget risiko for betændelsesreaktion i dine blodplader. Det kan medføre følgende symptomer:

- et væsentligt fald i antallet af blodplader (trombocytopeni)
- en væsentlig øget nedbrydning af blodlegemer
- mindsket vandladning (problemer med nyrerne)
- øget indhold af kreatinin i blodet (problemer med nyrerne)
- forvirring eller ændret opmærksomhed og reaktionsevne
- brystmerter eller angina
- åndenød eller
- blodpropdannelse (trombose).

Kontakt lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Hvis du holder op med at bruge Soliris mod refraktær gMG

Hvis du afbryder eller stopper behandlingen med Soliris, kan dine gMG-symptomer vende tilbage. Tal med din læge, før du holder op med at bruge Soliris. Din læge vil diskutere de mulige bivirkninger og risici med dig. Lægen vil også ønske at overvåge dig nøje.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du holder op med at bruge Soliris mod NMOSD

Hvis du afbryder eller stopper behandlingen med Soliris, kan din NMOSD forværres, og der kan opstå tilbagefald. Tal med din læge, før du holder op med at bruge Soliris. Din læge vil diskutere de mulige bivirkninger og risici med dig. Lægen vil også ønske at overvåge dig nøje.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil inden behandlingen tale med dig om de mulige bivirkninger og forklare risici og fordele ved Soliris.

Den alvorligste bivirkning var blodforgiftning forårsaget af meningokokker.

Hvis du oplever et eller flere af symptomerne på meningokokinfektion (se punkt 2 Årvågenhed over for meningokokinfektion og andre *Neisseria*-infektioner), skal du straks informere lægen.

Hvis du ikke helt forstår, hvad nedenstående bivirkninger er, kan du bede lægen forklare dem.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter): hovedpine

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- lungebetændelse, forkølelse, urinvejsinfektion
- nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni), nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan forårsage bleg hud og svaghed eller stakåndethed
- søvnløshed
- svimmelhed, højt blodtryk
- infektion i øvre luftveje, hoste, smerter i svælget, bronkitis, forkølelsessår (herpes simplex)
- diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter, udslæt, hårtab (alopeci), hudkløe
- smerter i led (arme og ben), smerter i arme og ben
- feber, træthed, influenzalignende sygdom
- infusionsrelateret reaktion

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- alvorlig infektion (meningokok-infektion), sepsis (blodforgiftning), septisk shock, virusinfektion, infektion i nedre luftveje, maveinfektion, blærebetændelse
- infektion, svampeinfektion, ansamling af pus (byld), en type hudinfektion (cellulitis), influenza, bihulebetændelse, tandinfektion (byld), infektion i tandkødet
- relativt få blodplader i blodet (trombocytopeni), lavt antal lymfocytter (en bestemt type hvide blodlegemer) (lymfopeni), hjertebanken
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed (anafylaktisk reaktion), overfølsomhed
- manglende appetit
- depression, angst, humørsvingninger, søvnforstyrrelse
- prikkende og snurrende fornemmelse i dele af kroppen (paræstesi), rysten, smagsforstyrrelse (dysgeusi), besvimelse
- sløret syn
- ringen for ørerne (tinnitus), fornemmelse af, at alting drejer rundt (vertigo)
- pludselig og hurtig udvikling af ekstremt højt blodtryk, lavt blodtryk, hedeure, lidelser relateret til vener (blodårer)
- vejrtrækningsbesvær (dyspnø), næseblod, tilstoppet næse, irritation i svælget, snue
- bughindebetændelse, forstoppelse, mavegener efter måltider (dyspepsi), udspilet mave
- nældefeber, hudrødme, tør hud, røde eller lilla pletter under huden, øget svedtendens, inflammation i huden

- muskelsmerter, muskelsmerter, ryg- og nakkesmerter, knoglesmerter
- nyreproblemer, vandladningsbesvær eller smerter ved vandladning, blod i urinen
- spontan peniserektion
- hævelse (væskeophobning), ubehag i brystet, svaghed, bryst smerter, smerter ved infusionsstedet, kulderystelser
- forhøjet niveau af leverenzymmer, nedsat mængde røde blodlegemer i forhold til blodets volumen, nedsat indhold af det protein i de røde blodlegemer, der transporterer ilt

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- svampeinfektion (Aspergillus-infektion), infektion i leddene (bakteriel arthritis), *Haemophilus*-infektion, børnesår, seksuelt overført bakteriesygdom (gonorré)
- hudkræft (melanom), knoglemarvssygdom
- nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse), sammenklumpning af blodlegemer, unormal koagulationsfaktor, unormal blodstørkning
- sygdom med overaktiv skjoldbruskkirtel (Graves' sygdom)
- unormale drømme
- irritation i øjet
- blå mærker
- usædvanligt tilbageløb af mad fra mavesækken, smerter i tandkødet
- gulfarvning af huden og/eller øjnene (gulsot)
- misfarvning af huden
- sammentrækninger i mundmuskulaturen, hævede led
- menstruationsforstyrrelser
- unormal udsivning af det infunderede lægemiddel fra blodåren, unormal fornemmelse på infusionsstedet, varme fornemmelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter "EXP".

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Hætteglassene med Soliris i den originale emballage kan fjernes fra køleskabet **i højst én enkelt periode på op til 3 dage**. Efter denne periodes afslutning kan produktet sættes tilbage i køleskabet.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding skal produktet anvendes inden for 24 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Soliris indeholder:

- Aktivt stof: eculizumab (300 mg/30 ml i et hætteglas svarende til 10 mg/ml).

- Øvrige indholdsstoffer:
 - natriumphosphat, monobasisk
 - natriumphosphat, dibasisk
 - natriumchlorid
 - polysorbat 80 (vegetabilsk)
 Opløsningsmiddel: vand til injektionsvæsker
- Soliris indeholder natrium og polysorbat 80. Se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Soliris er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (30 ml i et hætteglas – pakningsstørrelse: 1 stk.). Soliris er en klar, farveløs opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrig

Fremstiller

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

Alexion Pharma International Operations Limited
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
D15 R925
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB
Tlf.: +46 0 8 557 727 50

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Eesti

AstraZeneca

Norge

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.

Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS

Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH

Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em

Portugal

Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB

Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +46 0 8 557 727 50

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Anvisninger til sundhedspersoner Håndtering af Soliris

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

1- Hvordan leveres Soliris?

Hvert hætteglas med Soliris indeholder 300 mg af det aktive stof i 30 ml produktopløsning.

2- Før administration

Produktet skal rekonstitueres og fortyndes i henhold til god praksis, specielt hvad angår aseptik.

Soliris skal klargøres til administration af uddannet medicinsk personale ved brug af aseptisk teknik.

- Opløsningen inspiceres visuelt for partikler og misfarvning.
- Den nødvendige mængde Soliris trækkes op af hætteglasset eller -glassene med en steril sprøjte.
- Den anbefalede dosis overføres til en infusionspose.
- Soliris fortyndes til den endelige koncentration på 5 mg/ml (det halve af startkoncentrationen) ved tilsætning af den korrekte mængde fortyndingsvæske til infusionsposen. Til en dosis på 300 mg anvendes 30 ml Soliris (10 mg/ml) og 30 ml fortyndingsvæske. Til en dosis på 600 mg anvendes 60 ml Soliris og 60 ml fortyndingsvæske. Til en dosis på 900 mg anvendes 90 ml Soliris og 90 ml fortyndingsvæske. Til en dosis på 1.200 mg anvendes 120 ml Soliris og 120 ml fortyndingsvæske. Det endelige volumen fortyndet Soliris-opløsning på 5 mg/ml er 60 ml til en dosis på 300 mg, 120 ml til en dosis på 600 mg, 180 ml til en dosis på 900 mg og 240 ml til en dosis på 1.200 mg.
- Som fortyndingsvæske anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45%) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucoseopløsning.
- Infusionsposen med den fortyndede opløsning omrystes forsigtigt, så lægemidlet bliver grundigt opblandet i fortyndingsmidlet.
- Den fortyndede opløsning skal henstå, til den er nået op på rumtemperatur (18 °C - 25 °C), før den administreres.
- Den fortyndede opløsning må ikke opvarmes i mikroovn eller anden varmekilde end den forekommende rumtemperatur.
- Eventuelt restindhold i hætteglasset skal kasseres.
- Den fortyndede opløsning af Soliris kan før indgift opbevares ved 2 °C til 8 °C i indtil 24 timer.

3- Administration

- Soliris må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjektion.
- Soliris må kun administreres ved intravenøs infusion.
- Den fortyndede opløsning af Soliris administreres ved intravenøs infusion i løbet af 25-45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1-4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år enten via gravitation, sprøjtepumpe eller infusionspumpe. Det er ikke nødvendigt at beskytte den fortyndede opløsning af Soliris mod lys under infusionen.

Patienten skal monitoreres i en time efter infusionen. Hvis der opstår en uønsket reaktion under administration af Soliris, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses efter lægens skøn. Hvis infusionshastigheden nedsættes, må den samlede infusionsvarighed ikke overstige 2 timer hos voksne og 4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år.

4- Særlig håndtering og opbevaring

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Hætteglassene med Soliris i den originale emballage kan fjernes fra køleskabet i **højst én enkelt periode på op til 3 dage**. Efter denne periodes afslutning kan produktet sættes tilbage i køleskabet.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.