

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler (IgG_{2/4κ}) Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Zelllinie NS0 hergestellt wird.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium (5 mmol pro Durchstechflasche)
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, pH-Wert 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit

- Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)
Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (siehe Abschnitt 5.1)
- Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) (siehe Abschnitt 5.1)
- Refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Patienten ab 6 Jahren, die Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind (siehe Abschnitt 5.1).

Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit

- Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soliris muss von einer medizinischen Fachkraft und unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Erkrankungen der Nieren, neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen verabreicht werden.

Für Patienten, welche die Infusionen im Krankenhaus gut vertragen haben, kann eine Heiminfusion in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Heiminfusionen erhalten kann,

sollte nach entsprechender Prüfung auf Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen. Heiminfusionen müssen von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft verabreicht werden.

Dosierung

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bei Erwachsenen

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS), refraktäre generalisierte Myasthenia gravis (gMG) und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bei Erwachsenen

Das Dosierungsschema zur Behandlung von aHUS, refraktärer gMG und NMOSD bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 1.200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 1.200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Refraktäre gMG

Die verfügbaren Daten lassen darauf schließen, dass in der Regel nach 12 Wochen Soliris-Behandlung ein klinisches Ansprechen erzielt wird. Wenn sich bei einem Patienten nach 12 Wochen kein therapeutischer Nutzen zeigt, sollte erwogen werden, die Behandlung abzubrechen.

Kinder und Jugendliche mit PNH, aHUS oder refraktärer gMG

Kinder und Jugendliche mit PNH, aHUS oder refraktärer gMG mit einem Körpergewicht von 40 kg und darüber werden mit der Dosierung für Erwachsene behandelt.

Bei Kindern und Jugendlichen mit PNH, aHUS und refraktärer gMG mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird Soliris folgendermaßen dosiert:

Körpergewicht des Patienten	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30 bis <40 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 bis <30 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 bis <20 kg	600 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 bis <10 kg	300 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

Soliris wurde bei Patienten mit PNH oder refraktärer gMG, die weniger als 40 kg wiegen, nicht untersucht. Die Dosierung für Soliris bei Kindern und Jugendlichen mit PNH oder refraktärer gMG und einem Körpergewicht unter 40 kg entspricht der gewichtsbasierten Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche mit aHUS. Auf der Grundlage der pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Daten, die bei mit Soliris behandelten Patienten mit aHUS oder

PNH vorliegen, wird erwartet, dass dieses auf dem Körpergewicht basierende Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen zu einem ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen führt.

Für Patienten mit refraktärer gMG und einem Körpergewicht unter 40 kg wird erwartet, dass das auf dem Körpergewicht basierende Dosierungsschema zu einem ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen führt.

Soliris wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit NMOSD untersucht.

Bei gleichzeitiger Plasmapherese (PP), gleichzeitigem Plasmaaustausch (PE) oder Infusion mit Fresh Frozen Plasma (PI) ist eine zusätzliche Gabe von Soliris erforderlich, wie unten beschrieben:

Art der Plasmaintervention	Letzte Soliris-Dosis	Zusätzliche Soliris-Dosis nach jeder Intervention mit PP/PE/PI	Zeitpunkt der zusätzlichen Soliris-Dosis
Plasmapherese oder Plasmaaustausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung
	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	
Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion	60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion

Abkürzungen: PP/PE/PI = Plasmapherese/Plasmaaustausch/Plasmaintfusion

Bei gleichzeitiger Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) ist eine zusätzliche Gabe von Soliris erforderlich, wie unten beschrieben (siehe Abschnitt 4.5):

Letzte Soliris-Dosis	Zusätzliche Soliris-Dosis	Zeitpunkt der zusätzlichen Soliris-Dosis
≥ 900 mg	600 mg pro IVIg-Zyklus	So bald wie möglich nach dem IVIg-Zyklus
≤ 600 mg	300 mg pro IVIg-Zyklus	

Abkürzung: IVIg = intravenöses Immunglobulin

Überwachung der Behandlung

Patienten mit aHUS sollen hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Labormedizinische Überwachung bei aHUS).

Die Soliris-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen

Soliris kann Patienten im Alter von 65 Jahren und älter verabreicht werden. Es gibt keine Hinweise, die darauf hindeuten, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung älterer Menschen erforderlich sind. Die Erfahrungen mit Soliris in dieser Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris bei Kindern mit refraktärer gMG im Alter von unter 6 Jahren ist nicht erwiesen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris bei Kindern mit NMO/D im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen. Soliris sollte nur als intravenöse Infusion verabreicht werden, wie nachstehend beschrieben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte Soliris-Lösung soll als intravenöse Infusion über 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) bei erwachsenen und 1-4 Stunden bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte Soliris-Lösung während der Verabreichung an den Patienten vor Licht zu schützen.

Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Verabreichung von Soliris eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen zwei Stunden und bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

Es liegen begrenzte unterstützende Sicherheitsdaten zu Infusionen im häuslichen Umfeld vor.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen im häuslichen Umfeld, wie z. B. die Verfügbarkeit einer Notfallversorgung bei Infusionsreaktionen oder Anaphylaxie, werden empfohlen. Infusionsreaktionen werden in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Eculizumab, murine Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Therapie mit Soliris darf nicht eingeleitet werden bei Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

- mit nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis*
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich Soliris bei PNH-Patienten auf die aplastische Komponente der Anämie auswirkt.

Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Soliris die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung von Soliris geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Soliris-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als die Risiken einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit Soliris früher als 2 Wochen nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W 135 werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Sofern verfügbar, wird auch eine Impfung gegen die Serogruppe B empfohlen. Patienten müssen eine Impfung gemäß den nationalen Impfempfehlungen erhalten.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktäre gMG und NMOSD, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH), TMA (aHUS) oder Exazerbation der MG (refraktäre gMG) oder Schub (NMOSD). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Soliris behandelten Patienten berichtet. Sepsis ist eine häufige Form einer Meningokokkeninfektion bei Patienten, die mit Soliris behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten auf Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome sowie die für eine sofortige ärztliche Behandlung einzuleitenden Schritte informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der Soliris-Behandlung sprechen und ihnen die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen (Beschreibung siehe Packungsbeilage).

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus sollte die Therapie mit Soliris bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Patienten könnten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, insbesondere mit *Neisseria* und bekapselten Bakterien, aufweisen. Es wurden schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen berichtet. Ärzte sollten die Patienten dahingehend beraten, wie man einer Gonorrhoe vorbeugen kann.

Infusionsreaktionen

Die Verabreichung von Soliris kann zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen könnten. In klinischen Studien kam es bei 1 (0,9 %) Patienten mit refraktärer gMG zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Soliris erforderte. Bei keinem der Kinder und Jugendlichen mit PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD kam es zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Soliris erforderte. Bei allen Patienten, bei denen schwere Infusionsreaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Soliris unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Immunogenität

In allen klinischen Studien wurden in seltenen Fällen Antikörperreaktionen bei den mit Soliris behandelten Patienten beobachtet. In placebo-kontrollierten Studien bei PNH wurden Antikörperreaktionen mit niedrigen Titern mit einer Häufigkeit vergleichbar zu Patienten unter Placebo beobachtet (3,4 % vs. 4,8 %).

Bei Patienten mit aHUS wurden nach der Behandlung mit Soliris Antikörper gegen Soliris in 3/100 (3 %) mittels ECL Bridging Format Assay nachgewiesen. 1/100 (1 %) der aHUS-Patienten hatten niedrige positive Werte neutralisierender Antikörper.

In einer placebo-kontrollierten refraktäre-gMG-Studie wurde in den 26 Wochen der aktiven Behandlung bei keinem (0/62) der mit Soliris behandelten Patienten eine Antikörperreaktion gegen das Arzneimittel beobachtet, wogegen bei einer refraktären gMG-Verlängerungsstudie insgesamt 3/117 (2,6 %) bei mindestens einem Besuch nach Studienbeginn (Baseline) positiv für ADA waren. Positive ADA-Ergebnisse schienen vorübergehend zu sein, da bei nachfolgenden Besuchen keine positiven Titer beobachtet wurden und bei diesen Patienten keine klinischen Befunde vorlagen, die auf eine Wirkung positiver ADA-Titer hindeuteten.

In einer placebo-kontrollierten Studie bei NMOSD zeigten 2 von 95 (2,1 %) der mit Soliris behandelten Patienten nach Studienbeginn (Baseline) eine Antikörperreaktion gegen das Arzneimittel (ADA). Beide Patienten waren negativ für neutralisierende Antikörper. Positive Proben zeigten ADA mit niedrigem Titer, die transient waren. Es war keine Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen zu beobachten.

Immunisierung

Vor Beginn der Therapie mit Soliris wird empfohlen, dass Patienten mit PNH, aHUS, und refraktärer gMG und NMOSD die gemäß den geltenden Impfrichtlinien empfohlenen Impfungen erhalten. Darüber hinaus müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Verabreichung von Soliris gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Soliris-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit Soliris früher als 2 Wochen nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten. Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y und W 135, werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Sofern verfügbar, wird auch eine Impfung gegen die Serogruppe B empfohlen (siehe Abschnitt Meningokokkeninfektion).

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden. Dabei müssen die nationalen Impfempfehlungen für die jeweiligen Altersgruppen streng eingehalten werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH), TMA (aHUS), Exazerbation der MG (refraktäre gMG) oder Schub (NMOSD). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Therapie mit Antikoagulanzen

Die Behandlung mit Soliris sollte die Therapie mit Antikoagulanzen nicht verändern.

Therapie mit Immunsuppressiva und Cholinesterasehemmern

Refraktäre gMG

Patienten, bei denen die Dosis von Immunsuppressiva und Cholinesterasehemmern verringert wird oder diese abgesetzt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Exazerbation der Erkrankung überwacht werden.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

Wenn die Immunsuppressiva-Therapie reduziert oder abgesetzt wird, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines potenziellen NMOSD-Schubes zu beobachten.

Labormedizinische Überwachung bei PNH

PNH-Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer intravaskulären Hämolyse einschließlich der Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel im Serum überwacht werden. PNH-Patienten, die mit Soliris behandelt werden, sollten durch Messung der LDH-Spiegel auf eine intravaskuläre Hämolyse überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14+/-2 Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Labormedizinische Überwachung bei aHUS

aHUS-Patienten, die mit Soliris behandelt werden, sollten durch Messung der Thrombozytenzahl, der Serum-LDH-Spiegel und der Serum-Kreatinin-Spiegel auf Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14+/-2 Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn die Behandlung mit Soliris bei Patienten mit PNH abgesetzt wird, sollten sie auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist an höheren LDH-Spiegeln im Serum als vor der Behandlung in Verbindung mit Folgendem erkennbar: absolute Abnahme der Größe des PNH-Klons um mehr als 25 % (nicht eingerechnet Verdünnungseffekte aufgrund von Transfusionen) in einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von <5 g/dl oder eine Abnahme von >4 g/dl in einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderung des Geisteszustandes; Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Serum um 50 % oder Thrombose. Jeder Patient, der Soliris absetzt, ist mindestens 8 Wochen zu überwachen, um eine schwere Hämolyse oder andere Reaktionen zu erkennen.

Wenn nach Absetzen von Soliris eine schwere Hämolyse auftritt, sind folgende Verfahren/Therapien in Erwägung zu ziehen: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat) oder Austauschtransfusion, falls mittels Durchflusszytometrie festgestellt wird, dass die PNH-Erythrozyten >50 % der Erythrozyten insgesamt ausmachen; Antikoagulanzen; Kortikosteroide oder erneute Anwendung von Soliris. In den klinischen Studien bei PNH brachen 16 Patienten die Behandlung mit Soliris ab. Eine schwere Hämolyse wurde nicht beobachtet.

Behandlungsabbruch bei aHUS

Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wurden bei einigen Patienten frühestens nach 4 bis zu 127 Wochen nach Unterbrechung der Soliris Therapie beobachtet. Eine Unterbrechung der Therapie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn diese medizinisch begründet ist.

In klinischen Studien bei aHUS unterbrachen 61 Patienten (21 pädiatrische Patienten) die Behandlung mit Soliris, mit einer anschließenden Folgeüberwachung von im Median 24 Wochen.

Bei 12 Patienten konnten 15 schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. Bei weiteren 2 Patienten traten 2 schwere TMA Komplikationen auf, die eine geringere Dosierung außerhalb des zugelassenen Dosierungsschemas erhielten (siehe Abschnitt 4.2). Schwere TMA Komplikationen traten bei Patienten unabhängig von identifizierten genetischen Mutationen, hoch riskanten Polymorphismen oder Autoantikörpern auf. Weitere schwerwiegende medizinische Komplikationen, wie z. B. starke Verschlechterung der Nierenfunktion, krankheitsbedingte Krankenhauseinweisungen und Fortschreiten der Erkrankung bis zum terminalen Nierenversagen mit Dialysepflicht, traten bei diesen Patienten auf. Trotz Wiederaufnahme der Soliris Therapie nach der Unterbrechung kam es bei einem Patienten zum terminalen Nierenversagen.

Wenn die Behandlung mit Soliris bei Patienten mit aHUS abgesetzt wird, sollten sie daher engmaschig auf Anzeichen von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Die Überwachung kann zur Prognose oder Verhütung von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie bei aHUS Patienten nach Absetzen von Soliris nicht ausreichend sein.

Schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie nach Absetzen sind zu erkennen (i) am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter: Verringerung der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der Soliris-Behandlung; Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Soliris-Behandlung; Anstieg der Serum-LDH um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Soliris-Behandlung oder (ii) am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Veränderung des Geisteszustands oder Krampfanfälle; Angina pectoris oder Dyspnoe oder einer Thrombose.

Wenn nach Absetzen von Soliris schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie auftreten, sollten eine Fortsetzung der Soliris-Behandlung, unterstützende Maßnahmen durch Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder geeignete supportive Maßnahmen wie eine Dialyse zur Unterstützung der Nierenfunktion, eine mechanische Beatmung zur Unterstützung der Atemfunktion oder eine Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Behandlungsabbruch bei refraktärer gMG:

Die Anwendung von Soliris zur Behandlung von refraktärer gMG wurde nur im Rahmen einer dauerhaften Verabreichung untersucht. Patienten, bei denen die Soliris-Behandlung abgebrochen wird, sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Exazerbation der Krankheit überwacht werden.

Behandlungsabbruch bei NMOSD:

Die Anwendung von Soliris zur Behandlung von NMOSD wurde nur im Rahmen einer dauerhaften Anwendung untersucht und die Wirkung des Absetzens von Soliris wurde nicht beschrieben. Patienten, bei denen die Soliris-Behandlung abgesetzt wird, sollten sorgfältig auf Anzeichen eines möglichen NMOSD-Schubs überwacht werden.

Informationen zu Soliris

Alle Ärzte, die beabsichtigen Soliris zu verschreiben, müssen mit der Informationsbroschüre für Fachkreise zur Behandlung von Soliris vertraut sein. Sie müssen Nutzen und Risiken einer Soliris-Behandlung mit den Patienten besprechen und ihnen die Informationsbroschüre für Patienten zur Behandlung mit Soliris und die Patientenkarte aushändigen. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie sich bei Auftreten von Fieber, Kopfschmerzen zusammen mit Fieber und/oder Nackensteifigkeit oder Lichtempfindlichkeit umgehend an einen Arzt wenden müssen, da dieses Anzeichen für eine Meningokokkeninfektion sein können.

Enthält Natrium

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,88 g Natrium pro 240 ml bei maximaler Dosierung, entsprechend 44 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,67 g Natrium pro 240 ml bei maximaler Dosierung, entsprechend 33,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Eculizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Eculizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern.

Es wurde gezeigt, dass Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP), Infusion von Fresh Frozen Plasma (PI) und intravenösem Immunglobulin (IVIg) die Eculizumab-Serumspiegel senken. In diesen Fällen ist eine zusätzliche Dosis Eculizumab erforderlich. Hinweise zur gleichzeitigen Behandlung mit PE, PP, PI oder IVIg finden Sie in Abschnitt 4.2.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) kann zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Eculizumab führen. Es ist genau auf eine verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit neonatalen Fc-Rezeptorblockern (FcRn) kann die systemische Exposition verringern und die Wirksamkeit von Eculizumab reduzieren. Es ist genau auf eine verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei gebärfähigen Frauen sollte die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode zur Verhinderung einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Eculizumab-Dosis in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine gut kontrollierten Studien an Schwangeren vor, die mit Eculizumab behandelt wurden. Daten über eine begrenzte Zahl von exponierten Schwangeren (Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) deuten nicht auf ein erhöhtes fetales Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Eculizumab hin. Aufgrund des Fehlens gut kontrollierter Studien bleibt jedoch eine gewisse Unsicherheit bestehen. Daher wird empfohlen, vor Beginn und während einer Behandlung mit Eculizumab bei Schwangeren eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen. Sollte diese Behandlung während einer Schwangerschaft für notwendig erachtet werden, wird zu einer strengen Überwachung von Mutter und Fetus entsprechend den lokalen Leitlinien geraten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Eculizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Deshalb sollte Soliris einer Schwangeren nur dann gegeben werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten, da aus den verfügbaren begrenzten Daten hervorgeht, dass Eculizumab nicht in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Einschränkungen der verfügbaren Daten sollte jedoch der Nutzen des Stillens für Entwicklung und Gesundheit des Kindes zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter für Eculizumab und potenziellen unerwünschten Wirkungen auf das gestillte Kind durch Eculizumab oder die Grunderkrankung der Mutter in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität mit Eculizumab durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Soliris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 33 klinischen Studie erhoben, in denen 1.555 Patienten mit komplement-vermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, mit Eculizumab behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerz (trat am häufigsten in der Induktionsphase der Behandlung auf). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokken-Infektion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen aus Spontanberichten und abgeschlossenen klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich Studien bei PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD. Sehr häufige ($\geq 1/10$), häufige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentliche ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) oder seltene ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) Nebenwirkungen von Eculizumab sind geordnet nach Organklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Schwere gelistet.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die aus den klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG, NMOSD und seit der Markteinführung berichtet wurden

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Lippenherpes	Meningokokken-Infektion ^b , Sepsis, septischer Schock, Peritonitis, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Virusinfektion, Abszess ^a , Zellulitis, Influenza, gastrointestinale Infektion, Zystitis, Infektion, Sinusitis, Zahnfleischentzündung	Aspergillus-Infektion ^c , bakterielle Arthritis ^c , Gonokokken-Infektion des Urogenitaltrakts, <i>Haemophilus-influenzae</i> -Infektion, Impetigo
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Malignes Melanom, Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Anämie	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Hämolyse*, abnormer Gerinnungsfaktor, Erythrozyten-Agglutination, Koagulopathie
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Hypersensitivität	
Endokrine Erkrankungen				Morbus Basedow
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitverlust	
Psychiatrische Erkrankungen		Insomnie	Depression, Angst, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen	Abnorme Träume,
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Parästhesie, Tremor, Veränderung der Geschmackswahrnehmung, Synkope	
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen	Bindehautreizung

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo	
Herzerkrankungen			Palpitation	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Akzelerierte Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Venenerkrankung	Hämatom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, oropharyngeale Schmerzen	Dyspnoe, Nasenbluten, Rachenreizung, verstopfte Nase, Rhinorrhoe	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen	Obstipation, Dyspepsie, abdominales Spannungsgefühl	Gastroösophageale Refluxkrankheit, schmerzendes Zahnfleisch
Leber- und Gallenerkrankungen				Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag, Pruritus, Alopezie	Urtikaria, Erythem, Petechien, Hyperhidrose, trockene Haut, Dermatitis	Depigmentierung der Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in Extremitäten	Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen	Trismus, Gelenkschwellung
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Dysurie, Hämaturie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Spontanerektion	Menstruationsstörungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Fatigue, grippeähnliche Erkrankung	Ödeme, Thorax-Beschwerden, Asthenie, Schmerzen im Brustraum, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost	Extravasat, Parästhesie an der Infusionsstelle, Wärmegefühl
Untersuchungen			Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht,	Coombs-Test positiv ^c

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
			γ-Glutamyltransferase erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktion		

Einbezogene Studien: Asthma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), refraktäre gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (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 24.1.

*Siehe Abschnitt „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen“.

^a Abszess umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PTs): Abszess Gliedmaße, Kolonabszess, Nierenabszess, subkutaner Abszess, Zahnabszess, hepato-splenischer Abszess, perirektaler Abszess, Rektalabszess.

^b Meningokokken-Infektion umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PT): Meningokokken-Infektion, Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis, Neisseria-Infektion.

^c In Berichten nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung in allen klinischen Studien war das Auftreten einer Meningokokken-Sepsis, welche eine häufige Form einer Meningokokkeninfektion bei Patienten ist, die mit Soliris behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Fälle von *Neisseria*-Arten wurden berichtet, einschließlich Sepsis durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, und unspezifizierten *Neisseria spp.*

Bei 2 % der PNH-Patienten wurden Antikörper gegen Soliris mittels ELISA, bei 3 % der aHUS-Patienten und 2 % der NMOSD-Patienten mittels *ECL Bridging Format Assay* nachgewiesen. In placebo-kontrollierten Studien bei refraktärer gMG wurden keine Antikörper gegen das Arzneimittel beobachtet. Wie bei allen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität.

Nach ausgesetzten oder verspäteten Soliris-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung der PNH wurden Fälle von Hämolysen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach ausgesetzten oder verspäteten Soliris-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung des aHUS wurden Fälle von Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das in der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (Alter 11 bis unter 18 Jahre) mit PNH erschien vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Die häufigste Nebenwirkung bei Kindern und Jugendlichen war Kopfschmerz.

Bei pädiatrischen aHUS-Patienten (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre), die an den aHUS-Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen aHUS-Patienten. Die Sicherheitsprofile der verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen erscheinen vergleichbar.

Das in der pädiatrischen Studie ECU-MG-303 beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (Alter 12 bis unter 18 Jahre) mit refraktärer gMG erschien vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen mit refraktärer gMG.

Soliris wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit NMOSD untersucht.

Ältere Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten mit refraktärer gMG berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit anderen Erkrankungen

Sicherheitsdaten aus anderen klinischen Studien

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 12 abgeschlossenen klinischen Studien erhoben, in denen 934 Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD mit Eculizumab behandelt wurden. Bei einem ungeimpften Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulonephropathie trat eine Meningokokkenmeningitis auf. Die bei Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD gemeldeten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei Patienten mit PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD (siehe Tabelle 1 oben). Aus diesen klinischen Studien gingen keine spezifischen Nebenwirkungen hervor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In keiner der klinischen Studien wurden Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AJ01

Soliris ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG_{2/4k}-Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Der Soliris-Antikörper enthält humane konstante Regionen und murine Komplementarität-bestimmende Regionen (CDR), die auf die variablen Regionen der leichten und schweren Ketten des humanen Gerüsts (Framework) aufgesetzt sind. Soliris besteht aus zwei schweren Ketten mit 448 Aminosäuren und zwei leichten Ketten mit 214 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 148 kDa.

Soliris wird in einem murinen Myelom-(NS0-Zelllinien-) Expressionssystem hergestellt und wird durch Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Der Herstellungsprozess des Arzneistoffs umfasst ebenfalls spezifische Virusinaktivierungs- und -abreicherungsschritte.

Wirkmechanismus

Eculizumab, der Wirkstoff in Soliris, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert.

Eculizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Bei PNH-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse durch die Behandlung mit Soliris blockiert.

Bei den meisten PNH-Patienten reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 35 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse aus.

Die dauerhafte Verabreichung von Soliris bei PNH führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten hämolytischen Aktivität.

Bei aHUS-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie durch die Behandlung mit Soliris blockiert.

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Soliris behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei allen Patienten mit aHUS reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 50 - 100 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität aus.

Die dauerhafte Verabreichung von Soliris bei aHUS führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten thrombotischen Mikroangiopathie.

Bei Patienten mit refraktärer gMG verursacht die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung eine vom Membranangriffskomplex (MAC) abhängige Lyse und eine C5a-abhängige Entzündung an der neuromuskulären Endplatte, was zum Ausfall der neuromuskulären Übertragung führt. Die dauerhafte Verabreichung von Soliris führt zu einer sofortigen, vollständigen und nachhaltigen Hemmung der terminalen Komplementaktivität (Eculizumab-Serumkonzentrationen ≥ 116 Mikrogramm/ml).

Bei Patienten mit NMOSD führt eine durch Autoantikörper gegen AQP4 verursachte unkontrollierte Aktivierung des terminalen Komplements zur Entstehung der MAC- und C5a-abhängigen Entzündung, die Astrozytennekrose und eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke sowie das Absterben der umgebenden Oligodendrozyten und Neuronen zur Folge hat. Die dauerhafte Anwendung von Soliris führt zu einer sofortigen, vollständigen und anhaltenden Hemmung der terminalen Komplementaktivität (Eculizumab-Serumkonzentrationen ≥ 116 Mikrogramm/ml).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris bei PNH-Patienten mit Hämolyse wurden in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (C04-001) untersucht. PNH-Patienten wurden ebenfalls in einer 52-wöchigen einarmigen Studie (C04-002) sowie in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) mit Soliris behandelt. Die Patienten erhielten vor Verabreichung von Soliris eine Meningokokkenimpfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis 600 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 900 mg 7 ± 2 Tage später und anschließend 900 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 25 bis 45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten) verabreicht. Zusätzlich wurde ein nicht-interventionelles Beobachtungsregister (M07-001) bei PNH Patienten initiiert, um den natürlichen Verlauf der PNH bei unbehandelten Patienten, sowie die klinischen Ergebnisse unter Soliris-Therapie zu charakterisieren.

In die Studie C04-001 (TRIUMPH) wurden PNH-Patienten mit mindestens 4 Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, einem mittels Durchflusszytometrie bestätigten Anteil von mindestens 10 % PNH-Zellen und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/Mikroliter entweder randomisiert einer Soliris- (n = 43) oder Placebo-Behandlung (n = 44) zugeordnet. Vor der

Randomisierung durchliefen alle Patienten eine anfängliche Beobachtungsphase, um den Bedarf an Erythrozytentransfusion zu bestätigen und die Hämoglobinkonzentration (den „Sollwert“) zu ermitteln, die die Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration und die Transfusionsergebnisse jedes Patienten bestimmen würde. Der Hämoglobinsollwert war bei Patienten mit Symptomen $\leq 9\text{g/dl}$ und bei Patienten ohne Symptome $\leq 7\text{g/dl}$. Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren eine Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration (Patienten, die eine über dem Hämoglobinsollwert liegende Hämoglobinkonzentration aufrechterhielten und ohne weitere Erythrozytentransfusion während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums auskamen) und der Bedarf an Bluttransfusion. Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren relevante sekundäre Endpunkte. Die Hämolyse wurde hauptsächlich durch Messung der LDH-Spiegel im Serum überwacht. Der Anteil der PNH-Erythrozyten wurde mittels Durchflusszytometrie kontrolliert. Patienten, die Antikoagulantien und systemische Kortikosteroide zu Beginn erhielten, setzten die Einnahme dieser Medikamente fort. Die wichtigsten Ausgangsparameter waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 2).

In der nicht-kontrollierten Studie C04-002 (SHEPHERD) erhielten PNH-Patienten mit mindestens einer Transfusion in den vorausgegangenen 24 Monaten und mindestens 30.000 Thrombozyten/Mikroliter Soliris über einen 52-wöchigen Zeitraum. Zu den Begleittherapien gehörten Antithrombotika bei 63 % der Patienten und systemische Kortikosteroide bei 40 % der Patienten. Die Ausgangsparameter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C04-001 und C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Mittleres Alter (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geschlecht - weiblich (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastische Anämie oder MDS in der Anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Begleittherapie mit Antikoagulantien (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Begleittherapie mit Steroiden/Immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandlungsabbruch	10	2	1
Erythrozytenkonzentrate in den vorangegangenen 12 Monaten (Median (Q1/Q3))	17,0 (13,5/25,0)	18,0 (12,0/24,0)	8,0 (4,0/24,0)
Mittlerer Hb-Spiegel (g/dl) am Sollwert (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	n.a.
Prätherapeutische LDH-Spiegel (Median, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Freies Hämoglobin zu Beginn der Studie (Median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

In der Studie TRIUMPH war die Hämolyse bei den mit Soliris behandelten Patienten signifikant verringert ($p < 0,001$), was Besserungen der Anämie bewirkte, die sich durch erhöhte Hämoglobinstabilisierung und verminderten Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten äußerten (siehe Tabelle 3). Diese Auswirkungen konnten bei den Patienten innerhalb jeder der drei vor der Studie festgelegten Strata bezüglich Erythrozyten-Transfusionen (4-14 Einheiten; 15-25 Einheiten; > 25 Einheiten) festgestellt werden. Nach 3 Wochen Behandlung mit Soliris wurden von den Patienten geringere Fatigue und eine verbesserte

gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Aufgrund des Stichprobenumfangs und der Dauer der Studie konnten die Wirkungen von Soliris auf thrombotische Ereignisse nicht ermittelt werden. In der SHEPHERD-Studie beendeten 96 der 97 aufgenommenen Patienten die Studie (ein Patient starb nach einem thrombotischen Ereignis). Die Reduktion intravaskulärer Hämolyse, die anhand der LDH-Spiegel im Serum gemessen wurde, hielt während des Behandlungszeitraums an und führte zu einer erhöhten Transfusionsvermeidung, einem verringerten Bedarf an Erythrozyten-Transfusion und zu geringerer Fatigue (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den Studien C04-001 und C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	p-Wert	Soliris N = 97	p-Wert
Prozentualer Anteil der Patienten mit stabilisierten Hämoglobin-spiegeln am Ende der Studie	0	49	< 0,001	n.a.	
Transfundierte Erythrozytenkonserven während der Behandlung (Median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Vermeidung von Transfusionen während der Behandlung (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-Spiegel am Ende der Studie (Median, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH-AUC am Ende der Studie (Median, U/l x Tag)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Freies Hämoglobin am Ende der Studie (Median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (Effektgröße)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Die Ergebnisse aus der Studie C04-002 beziehen sich auf Vergleiche vor und nach der Behandlung

Von den 195 Patienten aus den Studien C04-001, C04-002 und anderen anfänglichen Studien wurden die mit Soliris behandelten PNH-Patienten in eine Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Reduktion der intravaskulären Hämolyse während der gesamten Dauer der Soliris-Exposition von 10 bis zu 54 Monaten aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit Soliris traten weniger thrombotische Ereignisse auf als während desselben Zeitraums vor der Behandlung. Dieses Ergebnis wurde jedoch in nicht-kontrollierten klinischen Studien festgestellt.

Das PNH Register (M07-001) wurde genutzt, um die Wirksamkeit von Soliris bei PNH-Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie zu beurteilen. Diese Patienten hatten eine hohe Krankheitsaktivität, die durch eine erhöhte Hämolyse ($LDH \geq 1,5 \times ONW$) und das Vorhandensein eines oder mehrerer der damit verbundenen klinischen Symptome definiert ist: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 100 g/l), schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (einschließlich Thrombosen), Dysphagie oder erektile Dysfunktion.

Im PNH-Register wurde bei mit Soliris behandelten Patienten eine Reduktion der Hämolyse und der damit verbundenen Symptome beobachtet. Nach 6 Monaten hatten die mit Soliris behandelten Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie signifikant ($p < 0,001$) reduzierte LDH-Spiegel (medianer LDH-Spiegel von 305 U/l; Tabelle 4). Weiterhin erfuhren 74 % der mit Soliris behandelten Patienten ohne Transfusionshistorie klinisch relevante Verbesserungen im

FACIT-Fatigue Score (d. h. Erhöhung um 4 oder mehr Punkte) und 84 % im EORTC Fatigue Score (d.h. Abnahme um 10 oder mehr Punkte).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (LDH-Spiegel und FACIT-Fatigue) bei PNH-Patienten ohne Transfusionshistorie im M07-001

M07-001	
Parameter	Soliris Keine Transfusion
LDH Spiegel zu Beginn der Studie (Median, U/l)	N = 43 1447
LDH Spiegel nach 6 Monaten (Median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatigue Score zu Beginn der Studie (Median)	N = 25 32
FACIT-Fatigue Score der letzten verfügbaren Auswertung (Median)	N = 31 44

FACIT-Fatigue wird auf einer Skala von 0-52 ermittelt, wobei höhere Werte auf weniger Fatigue hinweisen

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Die Wirksamkeit von Soliris bei der Behandlung des aHUS wurde aus den Daten von 100 Patienten in vier prospektiven kontrollierten klinischen Studien, drei bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) und einer bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (C10-003) sowie bei 30 Patienten in einer retrospektiven Studie (C09-001r) ermittelt.

Bei Studie C08-002A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten in der Frühphase eines aHUS mit Anzeichen einer klinisch manifestierten thrombotischen Mikroangiopathie (Thrombozytenzahl von $\leq 150 \times 10^9/l$ trotz Plasmaaustausch/Plasmainfusion und LDH und Serum-Kreatinin oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs) eingeschlossen wurden. Bei Studie C08-003A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten mit länger bestehendem aHUS ohne offensichtliche Hinweise auf eine klinisch manifestierte thrombotische Mikroangiopathie eingeschlossen wurden. Diese Patienten hatten über längere Zeit Plasmaaustausch/Plasmainfusionen (PA/PI) erhalten (≥ 1 PA/PI-Sitzung alle zwei Wochen und nicht mehr als 3 PA/PI-Sitzungen/Woche über mindestens 8 Wochen vor der ersten Dosis). In beiden prospektiven Studien wurden die Patienten über 26 Wochen mit Soliris behandelt. Die meisten dieser Patienten wurden danach in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen. Alle Patienten, die in die beiden prospektiven Studien aufgenommen wurden, hatten einen ADAMTS-13 Wert über 5 %.

Vor Therapieeinleitung mit Soliris wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis 2 Wochen nach Impfung. In allen Studien betrug die Soliris-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen mit aHUS 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1.200 mg 7 ± 2 Tage später, dann 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage über die gesamte Studiendauer. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten verabreicht. Das Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde mithilfe einer pharmakokinetischen Simulation festgelegt, mit der die empfohlene Dosis und das Dosierungsschema auf Basis des Körpergewichts ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den primären Endpunkten gehörte in Studie C08-002A/B die Änderung der Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert und in Studie C08-003A/B die Abwesenheit von Ereignissen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Weitere Endpunkte waren TMA-Interventionsrate, Normalisierung hämatologischer Parameter, vollständiges Ansprechen der TMA, Änderungen der LDH, Nierenfunktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Abwesenheit von TMA-Ereignissen war definiert als Abwesenheit folgender Ereignisse über mindestens 12 Wochen: Abnahme der Thrombozytenzahl von > 25 % gegenüber dem Ausgangswert, Plasmaaustausch/

Plasmainfusion und neu eingeleitete Dialyse. TMA-Interventionen waren definiert als Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder neu eingeleitete Dialyse. Normalisierung hämatologischer Parameter war definiert als Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH-Spiegel während ≥ 2 aufeinanderfolgender Messungen während ≥ 4 Wochen. Vollständiges Ansprechen der TMA war definiert als Normalisierung hämatologischer Parameter und anhaltende Abnahme des Serumkreatinins um $\geq 25\%$ in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messungen über ≥ 4 Wochen. Die Ausgangsparameter für die jeweiligen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C08-002A/B und C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	10 (0,26/236)	48 (0,66/286)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	< 1 (< 1/4)	9 (1/45)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion zur Behandlung einer bestehenden TMA, Median (min/max)	17 (2/37)	62 (20/230)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion innerhalb 7 Tagen vor der ersten Eculizumab-Verabreichung, Median (min/max)	6 (0/7)	2 (1/3)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Mittelwert (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH Ausgangswert (U/l), Mittelwert (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienten ohne identifizierte Mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patienten in der aHUS-Studie C08-002A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Soliris behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-002A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Soliris annähernd 100 Wochen (Spanne: 2-145 Wochen). Nach Beginn der Soliris-Behandlung waren eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität sowie ein Anstieg der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu beobachten. Die Abnahme der terminalen Komplementaktivität war bei allen Patienten nach Beginn der Soliris-Behandlung zu beobachten. Daten zur Wirksamkeit von Soliris in Studie C08-002A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Alle Werte der Wirksamkeitseindpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 2 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Senkung der LDH auf Normalwerte (bei einem Patienten) und durch Abnahme des Serumkreatinins (bei 2 Patienten) erreicht.

Unter Behandlung mit Soliris verbesserte sich die Nierenfunktion anhaltend, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Vier der 5 Patienten, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse für die Dauer der Soliris-Behandlung unterbrechen. Ein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Patienten berichteten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL).

In der aHUS-Studie C08-002A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Soliris.

Patienten in der aHUS-Studie C08-003A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Soliris behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-003A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Soliris annähernd 114 Wochen (Spanne: 26-129 Wochen). Daten zur Wirksamkeit von Soliris in Studie C08-003A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

In der aHUS-Studie C08-003A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Soliris. Bei allen Patienten wurde nach Beginn der Soliris Behandlung eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 6 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Abnahme des Serumkreatinins erreicht.

Kein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Nierenfunktion, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), verbesserte sich unter Soliris-Behandlung.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den prospektiven aHUS-Studien C08-002A/B und C08-003A/B

	C08-002A/B		C08-003A/B	
	N = 17		N = 20	
	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹
Normalisierung der Thrombozytenzahl Alle Patienten, n (%) (95 % KI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Patienten mit abnormem Ausgangswert, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3/(33)	1/3/(33)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 % KI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tägliche TMA Interventionsrate				
- prä-Eculizumab Median (min/max)	0,88 (0,04/1,59)	0,88 (0,04/1,59)	0,23 (0,05/1,09)	0,23 (0,05/1,09)
- unter Eculizumab Median (min/max)	0 (0/0,31)	0 (0/0,31)	0	0
p-Wert	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$	$p < 0,0001$
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium n (%) (95% KI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR Veränderung ml/min/1,73 m ² : Median (Spanne)	20 (-1;98)	28 (3;82)	5 (-1;20)	11 (-42;30)
eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ² ; n (%) (95% KI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Veränderung des Hb > 20 g/l, n (%) (95% KI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalisierung der hämatologischen Parameter, n (%) (95% KI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) (95%KI)	11 (65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Bei Cut-off (20.April 2012)

² Studie C008-002: 3 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die nach Beginn der Soliris-Behandlung abgesetzt wurden.

³ Studie C008-003: 8 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die bei 3 Patienten während der Soliris-Behandlung abgesetzt wurden.

In die aHUS-Studie C10-004 wurden 41 Patienten mit Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie eingeschlossen. Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Patienten eine

Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH, und ein Serumkreatinin über dem obersten Wert des Normalbereichs haben, ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mediane Patientenalter war 35 (Bereich: 18-80 Jahre). Alle in die aHUS-Studie C10-004 eingeschlossenen Patienten hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 51 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 35 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Soliris. In Tabelle 7 sind die Ausgangsparameter der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Tabelle 7: Ausgangsparameter der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden

Parameter	aHUS-Studie C10-004 N = 41
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zur Verabreichung der ersten Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Median (min; max)	125 (16; 332)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	375 (131; 3318)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m ²), Median (min; max)	10 (6; 53)

Die Patienten der aHUS-Studie C10-004 erhielten Soliris über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung.

Nach Behandlungsbeginn mit Soliris wurden eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität und eine Zunahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Soliris reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme der mittleren Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. In der aHUS-Studie C10-004 stieg der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) innerhalb einer Woche von $119 \pm 66 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn auf $200 \pm 84 \times 10^9/l$; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) nach 26 Wochen lag bei $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Soliris-Behandlung. 20 der 24 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse während der Behandlung mit Soliris absetzen. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit aus der aHUS-Studie C10-004 zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der prospektiven aHUS Studie C10-004

Wirksamkeitsparameter	aHUS-Studie C10-004 (N = 41) nach 26 Wochen
Änderung der Thrombozytenzahl nach 26 Wochen (10 ⁹ /l)	111 (-122; 362)
Normalisierung hämatologischer Parameter, n (%)	36 (88)
Mediane Dauer der Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne) ¹	46 (10; 74)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	23 (56)
Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne) ¹	42 (6; 74)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%)	37 (90)
95 %KI	77; 97
Tägliche TMA Interventionsrate, Median (Spanne)	
- vor Eculizumab-Behandlung	0,63 (0; 1,38)
- unter Eculizumab-Behandlung	0 (0; 0,58)

¹ Bei Cut-off (4. September 2012), bei medianer Dauer der Soliris Therapie von 50 Wochen (Spanne: 13 bis 86 Wochen).

Eine Langzeitbehandlung mit Soliris (Median 52 Wochen, im Bereich von 15 bis 126 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei erwachsenen aHUS Patienten verbunden. Als die Soliris Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichten 3 weitere Patienten (63 % der Patienten insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Weitere 4 Patienten (98 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 25 der 41 Patienten (61 %) eine Verbesserung der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² im Vergleich zum Ausgangswert.

Refraktäre generalisierte Myasthenia gravis

Die Wirksamkeit von Soliris bei der Behandlung von Patienten mit refraktärer gMG wurde aus den Daten von 139 Patienten in zwei prospektiven kontrollierten klinischen Studien (C08-001 und ECU-MG-301) und einer offenen Verlängerungsstudie (ECU-MG-302) ermittelt.

Bei der Studie ECU-MG-301 (REGAIN) handelte es sich um eine 26-wöchige doppelblinde, randomisierte, placebo-kontrollierte, multizentrische Phase-3-Studie mit Soliris bei Patienten, die auf vorangegangene Therapien nicht angesprochen hatten und weiterhin symptomatisch waren. Einhundertachtzehn (118) der 125 (94 %) Patienten schlossen die 26-wöchige Behandlungsphase ab und 117 (94 %) Patienten wurden anschließend in die Studie ECU-MG-302 aufgenommen, eine offene, multizentrische Verlängerungsstudie zur Untersuchung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit, bei der alle Patienten eine Behandlung mit Soliris erhielten.

In der Studie ECU-MG-301 wurden gMG-Patienten mit einem positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper, mit klinischer MGFA-Klassifizierung (Myasthenia Gravis Foundation of America) der Klassen II bis IV und einem MG-ADL-Gesamtscore von mindestens 6 randomisiert entweder Soliris (n = 62) oder Placebo (n = 63) zugeordnet. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten refraktäre gMG und erfüllten die folgenden im Vorfeld festgelegten Kriterien:

1) Seit mindestens einem Jahr erfolglose Behandlung mit 2 oder mehr immunsuppressiven Therapien (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d.h. Patienten, deren Alltagsaktivitäten trotz immunsuppressiver Therapien weiterhin eingeschränkt waren

ODER

2) Erfolglose Behandlung mit mindestens einer immunsuppressiven Therapie und Notwendigkeit eines dauerhaften Plasmaaustauschs oder von intravenösen Immunglobulinen (IVIg) zur Kontrolle der

Symptome, d.h. die Patienten benötigten mindestens alle 3 Monate über die letzten 12 Monate regelmäßig Plasmaaustausch oder IVIg zur Behandlung von Muskelschwäche.

Vor Beginn der Behandlung mit Soliris wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung. In den Studien ECU-MG-301 und ECU-MG-302 betrug die Soliris-Dosis bei erwachsenen Patienten mit refraktärer gMG 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1.200 mg in Woche 5 ± 2 Tage und anschließend 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten verabreicht.

Die Tabelle 9 zeigt die Ausgangsparameter der in die Studie ECU-MG-301 aufgenommenen Patienten mit refraktärer gMG.

Tabelle 9: Demografische Patientendaten und -parameter in der Studie ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Alter zum Zeitpunkt der MG-Diagnose (in Jahren), Mittelwert (Min, Max)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Weiblich, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Dauer der MG (Jahre), Mittelwert (Min, Max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
Ausgangswert MG-ADL-Score		
Mittelwert (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Median	10,0	9,0
Ausgangswert QMG-Score		
Mittelwert (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Median	17,0	16,0
≥3 vorangegangene immunsuppressive Therapien* seit der Diagnose, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Anzahl Patienten mit vorangegangenen Exazerbationen seit der Diagnose, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Anzahl Patienten mit vorangegangener MG- Krise seit der Diagnose, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Vorangegangene künstliche Beatmung seit der Diagnose, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Vorangegangene Intubation seit der Diagnose (MGFA-Klasse V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Immunsuppressiva waren unter anderem Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus und Cyclophosphamid.

Der primäre Endpunkt der Studie ECU-MG-301 war die Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores (ADL, Activities of Daily Living Profile – eine vom Patienten gemeldete Outcome-Variable, die bei gMG bewertet wird) in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert. Die primäre Analyse des MG-ADL war eine Worst-Rank-ANCOVA mit einem durchschnittlichen Rang von 56,6 für Soliris und 68,3 für Placebo, basierend auf 125 Patienten in der Studie ($p = 0,0698$).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des Gesamtscores des Quantitative MG Scoring System (QMG – eine vom Arzt gemeldete Outcome-Variable, die bei gMG bewertet wird) in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert. Die primäre Analyse des QMG war eine Worst-Rank-ANCOVA mit einem durchschnittlichen Rang von 54,7 für Soliris und 70,7 für Placebo, basierend auf 125 Patienten der Studie ($p = 0,0129$).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit für die zuvor festgelegten Analysen der primären und sekundären Endpunkte mit wiederholten Messungen sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tabelle 10: ECU-MG-301 Ergebnisse zur Wirksamkeit: Veränderung in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert

Wirksamkeitsendpunkte: Veränderung des Gesamtscores in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert	Soliris (n = 62) (SEM)	Placebo (n = 63) (SEM)	Veränderung unter Soliris gegenüber Placebo – Differenz der Kleinste- Quadrate- Mittelwerte (95% KI)	p-Wert (mittels Analyse mit wiederholten Messungen)
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 = Standardfehler des Mittelwertes; KI = Konfidenzintervall; MGC = Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15

In der Studie ECU-MG-301 wurde für einen klinischen Responder beim MG-ADL-Gesamtscore eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte definiert. Der Anteil der klinischen Responder, die bis einschließlich Woche 26 keine Notfallbehandlung erhielten, betrug unter Soliris 59,7 %, verglichen mit 39,7 % unter Placebo (p = 0,0229).

In Studie ECU-MG-301 wurde für einen klinischen Responder beim QMG-Gesamtscore eine Verbesserung um mindestens 5 Punkte definiert. Der Anteil der klinischen Responder, die in Woche 26 keine Notfallbehandlung erhielten, betrug bei Soliris 45,2 % verglichen mit 19 % unter Placebo (p = 0,0018).

Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der Patienten, die in den 26 Wochen über eine klinische Verschlechterung berichteten, und der Patienten, die in diesem Zeitraum eine Notfallbehandlung benötigten.

Tabelle 11: Klinische Verschlechterung und Notfallbehandlung in ECU-MG-301

Variable	Statistik	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Gesamtzahl Patienten, die über eine klinische Verschlechterung berichteten	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Gesamtzahl Patienten, die eine Notfallbehandlung benötigten	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Von den 125 Patienten der Studie ECU-MG-301 wurden 117 Patienten anschließend in die Langzeit-Verlängerungsstudie (Studie ECU-MG-302) aufgenommen, in der alle Patienten Soliris erhielten. Patienten, die zuvor in der Studie ECU-MG-301 mit Soliris behandelt worden waren, zeigten bei allen Zielgrößen (MG-ADL, QMG, MGC und MG-QoL15) über einen zusätzlichen Eculizumab-Behandlungszeitraum von 130 Wochen weiterhin eine nachhaltige Wirkung von Soliris. Bei Patienten, die in der Studie ECU-MG-301 (Placebo/Eculizumab-Arm der Studie ECU-MG-302) Placebo erhielten, trat nach Beginn der Behandlung mit Eculizumab eine Verbesserung ein, die in der Studie ECU-MG-302 über mehr als 130 Wochen aufrechterhalten wurde. Abbildung 1 zeigt die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei MG-ADL (A) und QMG (B) nach 26-wöchiger Behandlung in Studie ECU-MG-301 und nach 130-wöchiger Behandlung (n = 80 Patienten) in Studie ECU-MG-302.

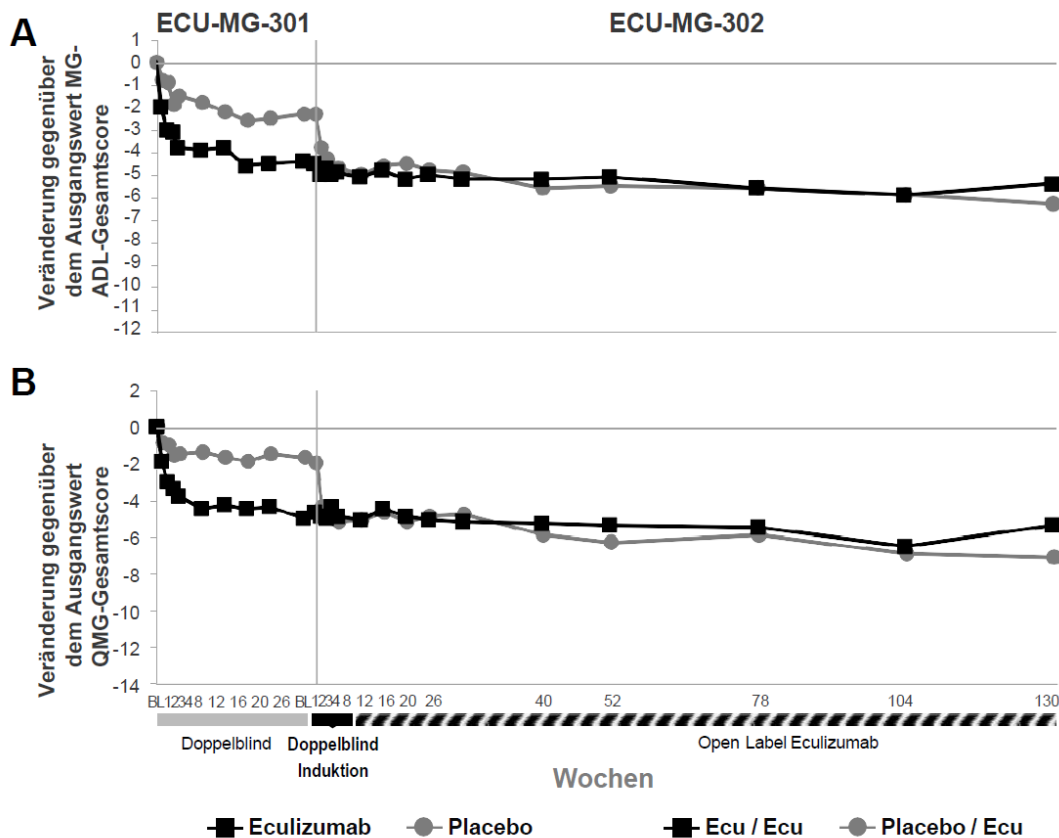


Abbildung 1: Durchschnittliche Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert bei MG-ADL (1A) und QMG (1B) in den Studien ECU-MG-301 und ECU-MG-302

In der Studie ECU-MG-302 hatten Ärzte die Möglichkeit, bestehende Hintergrundtherapien mit Immunsuppressiva anzupassen. In diesem Rahmen verringerten 65,0 % der Patienten ihre tägliche Dosis von mindestens 1 immunsuppressiven Therapie (IST); 43,6 % der Patienten brachen eine bestehende IST ab. Der häufigste Grund für eine Änderung der IST-Therapie war die Verbesserung der MG-Symptome.

Zweiundzwanzig (22) (17,6 %) der älteren Patienten mit refraktärer gMG (>65 Jahre) wurden im Rahmen der klinischen Studien mit Soliris behandelt. Dabei wurden keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Sicherheit und Wirksamkeit in Zusammenhang mit dem Lebensalter festgestellt.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Daten von 143 Patienten in einer kontrollierten Studie (Studie ECU-NMO-301) und von 119 Patienten, die in einer offenen Verlängerungsstudie (Studie ECU-NMO-302) weiterbehandelt wurden, wurden verwendet, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Soliris bei der Behandlung von Patienten mit NMOSD zu beurteilen.

Studie ECU-NMO-301 war eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie mit Soliris bei Patienten mit NMOSD.

In Studie ECU-NMO-301 wurden NMOSD-Patienten mit positivem Serumtest auf Anti-AQP4-Antikörper, einer Anamnese mit mindestens 2 Schüben in den letzten 12 Monaten oder 3 Schüben in den letzten 24 Monaten und mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Screening sowie einem *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) Score von ≤ 7 im Verhältnis 2 : 1 auf Soliris (n = 96) oder Placebo (n = 47) randomisiert. Den Patienten war es gestattet, während der Studie eine Hintergrundbehandlung mit Immunsuppressiva in stabiler Dosis, mit Ausnahme von Rituximab und Mitoxantron, anzuwenden.

Die Patienten erhielten entweder mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Soliris eine Meningokokken-Impfung oder bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit geeigneten Antibiotika. In dem klinischen Entwicklungsprogramm für Eculizumab bei NMOSD betrug die Soliris-Dosis bei erwachsenen NMOSD-Patienten 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1200 mg in Woche 5 ± 2 Tage und anschließend 1200 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten gegeben.

Die Mehrheit (90,9%) der Patienten war weiblich. Ungefähr die Hälfte der Patienten (49,0 %) war weiß. Das Durchschnittsalter bei der ersten Gabe des Studienmedikaments betrug 45 Jahre.

Tabelle 12: Krankheitsanamnese und Ausgangsparameter der Patienten in Studie ECU-NMO-301

Variable	Statistik	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Insgesamt (N = 143)
NMOSD-Anamnese				
Alter bei der ersten klinischen Manifestation der NMOSD (Jahre)	Mittelwert (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Median	38,0	35,5	36,0
	Min, Max	12; 73	5; 66	5; 73
Zeitraum von der ersten klinischen Manifestation der NMOSD bis zur Anwendung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Jahre)	Mittelwert (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Median	3,760	5,030	4,800
	Min, Max	0,51; 29,10	0,41, 44,85	0,41; 44,85
Anamnestiche annualisierte Rezidivrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening	Mittelwert (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Median	1,92	1,85	1,92
	Min, Max	1,0; 6,4	1,0, 5,7	1,0; 6,4
Ausgangsparameter				
EDSS-Ausgangsscore	Mittelwert (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Median	4,00	4,00	4,00
	Min, Max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Keine IST-Anwendung zu Studienbeginn	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Abkürzungen: EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = Immunsuppressiva-Therapie; Max = Maximum; Min = Minimum; NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen; SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

Der primäre Endpunkt von Studie ECU-NMO-301 war die Dauer bis zum ersten Schub während der Studie gemäß der Bestätigung durch ein unabhängiges und für die Behandlung verblindetes Komitee. Während der Studie wurde ein signifikanter Effekt von Eculizumab im Vergleich zu Placebo bezüglich der Dauer bis zum Auftreten des ersten bestätigten Schubs beobachtet (relative Risikoreduktion 94 %; Hazard Ratio 0,058; $p < 0,0001$) (Abbildung 2). Die mit Soliris behandelten Patienten zeigten eine ähnliche Verbesserung der Dauer bis zum ersten bestätigten Schub während der Studie mit oder ohne begleitende IST-Therapie.

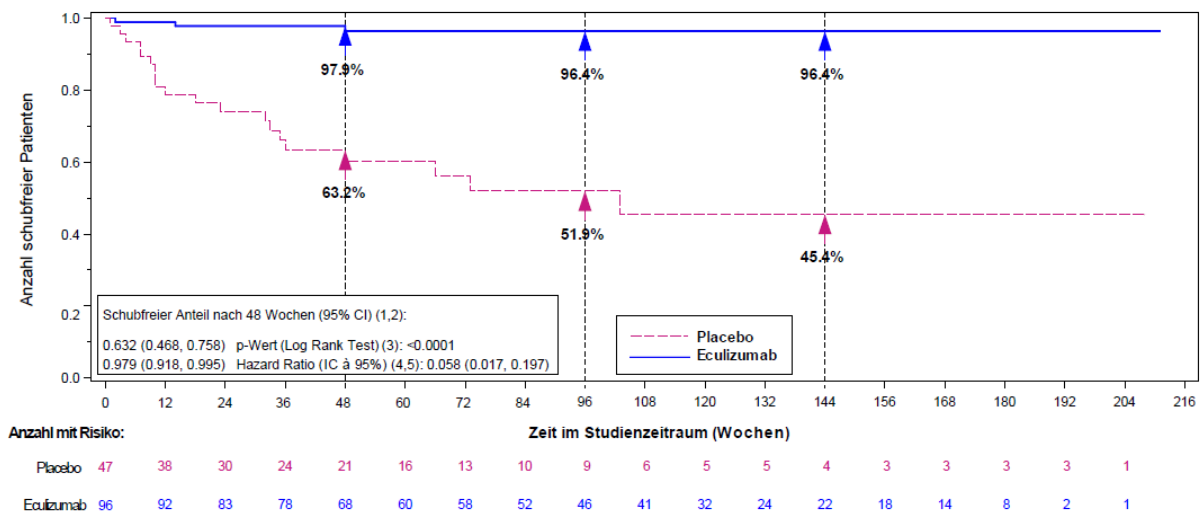


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub während der Studie ECU-NMO-301 – vollständiges Analyseset

Hinweis: Patienten, bei denen kein bestätigter Schub während der Studie auftrat, wurden am Ende des Studienzeitraums zensiert.

Stratifizierte Analysen basieren auf vier Randomisierungsstraten:

(i) niedriger EDSS bei Randomisierung ($\leq 2,0$), (ii) hoher EDSS ($> 2,5$ bis ≤ 7) und nicht vorbehandelt bei Randomisierung, (iii) hoher EDSS ($> 2,5$ bis ≤ 7) und Fortsetzung derselben IST(s) seit dem letzten Schub bei der Randomisierung, (iv) hoher EDSS ($> 2,5$ bis ≤ 7) und Änderungen bei den IST(s) seit dem letzten Schub bei der Randomisierung.

- 1 Basierend auf der Kaplan-Meier-Methode.
- 2 Basierend auf der komplementären Log-Log-Transformation.
- 3 Basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test.
- 4 Basierend auf einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell.
- 5 Wald-Konfidenzintervall.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall (*confidence interval*); EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = Immunsuppressiva-Therapie

Das Verhältnis der bestätigten jährlichen Schubrate (ARR) während der Studie (95 % KI) für Eculizumab im Vergleich zu Placebo betrug 0,045 (0,013; 0,151). Dies entspricht einer relativen Reduktion der bestätigten ARR während der Studie von 95,5 % bei Patienten, die mit Eculizumab behandelt wurden, im Vergleich zu Placebo ($p < 0,0001$) (Tabelle 13).

Tabelle 13: Bestätigte annualisierte Schubrate während der Studie ECU-NMO-301 – vollständiges Analyseset

Variable	Statistik	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Gesamtzahl der Rezidive	Summe	21	3
Gesamtzahl der Patientenjahre im Studienzeitraum	n	52,41	171,32
Adjustierte bestätigte ARR ^a	Rate	0,350	0,016
	95 % KI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Behandlungseffekt ^a	Rate Ratio (Eculizumab/Placebo)	...	0,045
	95% KI	...	0,013; 0,151
	p-Wert	...	<math>< 0,0001</math>

^a Basierend auf einer Poisson-Regression, angepasst um Randomisierungsstraten und die historische ARR in 24 Monaten vor dem Screening.

Abkürzungen: ARR = annualisierte Rezidivrate; KI = Konfidenzintervall.

Verglichen mit Patienten, die Placebo erhielten, wiesen die mit Soliris behandelten Patienten niedrigere annualisierte Raten auf für stationäre Behandlungen (0,04 für Soliris versus 0,31 für

Placebo), intravenöse Kortikosteroid-Anwendungen zur Behandlung von akuten Schüben (0,07 für Soliris versus 0,42 für Placebo) und Plasmaaustausch-Behandlungen (0,02 für Soliris versus 0,19 für Placebo).

Die Messung der Veränderungen von Studienbeginn bis Studienende bei den sekundären Endpunkten neurologische Behinderungen (EDSS-Score [p-Wert=0,0597] und mRS [nominaler p-Wert =0,0154]), Funktionseinschränkung (HAI [nominaler p-Wert=0,0002]) und Lebensqualität (EQ-5D VAS [nominaler p-Wert=0,0309] und EQ-5D Index [nominaler p-Wert=0,0077]) fiel zu Gunsten von Eculizumab gegenüber Placebo aus.

Die finale Analyse der Studie ECU-NMO-302 zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Abnahme der ARR während der Studie (gemäß Entscheidung des behandelnden Arztes) unter der Eculizumab-Behandlung, basierend auf der medianen (Min, Max) Veränderung (-1,825 [-6,38; 1,02], $p < 0,0001$) gegenüber der anamnestischen ARR (24 Monate vor dem Screening in der Studie ECU-NMO-301).

In der Studie ECU-NMO-302 hatten Ärzte die Möglichkeit, bestehende Hintergrundtherapien mit Immunsuppressiva anzupassen. In diesem Rahmen war die häufigste Änderung der immunsuppressiven Therapie eine Verringerung der Immunsuppressiva-Dosis, die bei 21,0 % der Patienten erfolgte. Zudem brachen 15,1 % der Patienten eine bestehende IST-Therapie ab.

Soliris (Eculizumab) wurde nicht im Hinblick auf die Behandlung von akuten Schüben bei NMOSD-Patienten untersucht.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

In der Studie M07-005 wurden insgesamt 7 pädiatrische Patienten mit PNH mit einem medianen Körpergewicht von 57,2 kg (Spanne 48,6 bis 69,8 kg) und im Alter von 11 bis 17 Jahren (medianes Alter: 15,6 Jahre) mit Soliris behandelt.

Die Behandlung mit Eculizumab entsprechend dem Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche führte zu einer Verminderung der intravaskulären Hämolyse, gemessen anhand des Serum-LDH Spiegels. Die Behandlung führte auch zu einer deutlichen Reduktion oder Elimination des Bedarfes an Bluttransfusionen und tendenziell zu einer generellen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Eculizumab bei pädiatrischen Patienten mit PNH scheint mit der Wirksamkeit bei Erwachsenen mit PNH übereinzustimmen, die in den Zulassungsstudien (C04-001 und C04-002) behandelt wurden (Tabelle 3 und 14).

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PNH in Studie M07-005

	Mittelwert (SD)	P – Wert	
		Wilcoxon- Vorzeichen- Rang-Test	t-Test für verbundene Stichproben
Veränderung LDH-Wert nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (U/l x Tag)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Veränderung freies Hämoglobin im Plasma nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (mg/dl)	-10.3 (21,13)	0,2188	0,1232
Veränderung Typ III Erythrozyten-Klongröße gegenüber dem Ausgangswert (Prozentanteil veränderter Zellen)	1,80 (358,1)		
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Patienten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Eltern)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters "Fatigue" nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0;) (Patienten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters "Fatigue" nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0;) (Eltern)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

In Studie C09-001r wurden insgesamt 15 pädiatrische Patienten (Alter 2 Monate bis 12 Jahre) mit Soliris behandelt. Siebenundvierzig Prozent dieser Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplementregulierenden Faktors oder Autoantikörper. Die mediane Zeit von der aHUS-Diagnose bis zur ersten Verabreichung von Soliris betrug 14 Monate (Spanne < 1 bis 110 Monate). Die mediane Zeit von der Manifestation der bestehenden thrombotischen Mikroangiopathie bis zur ersten Verabreichung von Soliris betrug 1 Monat (Spanne < 1 bis 16 Monate). Die mediane Dauer der Soliris-Behandlung betrug in der Gruppe der Patienten unter 2 Jahren 16 Wochen (Spanne 4 bis 70 Wochen; n = 5), in der Gruppe der 2 bis < 12-jährigen Patienten 31 Wochen (Spanne 19-63 Wochen; n = 10).

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei diesen pädiatrischen Patienten konsistent mit den Ergebnissen der Patienten in den aHUS Pivot-Studien C008-002 und C008-003 (Tabelle 6). Keiner der pädiatrischen Patienten benötigte eine neue Dialyse.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r

Wirksamkeits-Parameter	< 2 Jahre (n = 5)	2 bis < 12 Jahre (n = 10)	< 12 Jahre (n = 15)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)

Wirksamkeits-Parameter	< 2 Jahre (n = 5)	2 bis < 12 Jahre (n = 10)	< 12 Jahre (n = 15)
Tägliche TMA Interventionsrate Median (Spanne)			
- prä-Eculizumab, Median	1 (0/2)	< 1 (0,07/1.46)	< 1 (0/2)
- unter Eculizumab, Median	< 1 (0/<1)	0 (0/<1)	0 (0/<1)
Patienten mit eGFR Veränderung ≥15ml/min/1,73m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Bei pädiatrischen Patienten mit einer kürzeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurden eine Kontrolle der TMA und eine Verbesserung der Nierenfunktion unter Eculizumab-Behandlung erreicht (Tabelle 15).

Bei pädiatrischen Patienten mit einer längeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurde eine Kontrolle der TMA unter Eculizumab-Behandlung erreicht. Die Nierenfunktion verbesserte sich jedoch auf Grund der bereits bestehenden irreversiblen Nierenschädigung nicht (Tabelle 16).

Tabelle 16: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r in Bezug auf die Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)

	Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer TMA	
	< 2 Monate (N = 10) (%)	> 2 Monate (N = 5) (%)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	9 (90)	5 (100)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%)	8 (80)	3 (60)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	7 (70)	0
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	7 (70)	0*

*Ein Patient erreichte eine Verbesserung der eGFR nach Nierentransplantation

Insgesamt erhielten 22 pädiatrische und jugendliche Patienten (im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren) Soliris in der aHUS-Studie C10-003.

In der Studie C10-003 mussten Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH über dem obersten Wert des Normalbereichs und einen Serumkreatininspiegel von mindestens 97 Perzentil oder darüber für das jeweilige Alter haben ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mittlere Patientenalter betrug 6,5 Jahre (Spanne: 5 Monate bis 17 Jahre). Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 50 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 10 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Soliris. In Tabelle 17 sind die Ausgangswerte der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Parameter der Patienten, die in die aHUS-Studie C-10-003 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Tabelle 17: Ausgangsparameter der Kinder und jugendlichen Patienten, die in die aHUS-Studie C10-003 aufgenommen wurden

Parameter	1 Monat bis < 12 Jahre N = 18	Alle Patienten (N = 22)
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zur Verabreichung der ersten Studienmedikation in (Monate), Median (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Median (min; max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m ²), Median (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 erhielten Soliris über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung. Nach Behandlungsbeginn mit Soliris wurde bei allen Patienten eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Soliris reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme des Mittelwerts der Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. Der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) stieg innerhalb einer Woche von $88 \pm 42 \times 10^9/l$ bei Studienbeginn auf $281 \pm 123 \times 10^9/l$; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (\pm SD) nach 26 Wochen lag bei $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Soliris-Behandlung. Neun der 11 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, waren nach Tag 15 der Studie unter Eculizumab Therapie nicht mehr auf eine Dialyse angewiesen. Das Ansprechen auf die Soliris-Behandlung war vergleichbar bei allen Altersgruppen ab 5 Monaten bis 17 Jahren. In der aHUS-Studie C10-003 war das Ansprechen auf die Soliris-Behandlung vergleichbar bei Patienten mit und ohne nachgewiesene Mutationen in Genen, die für komplement-regulierende Faktorproteine oder Autoantikörper gegen Faktor H kodieren. In Tabelle 18 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit in der aHUS-Studie C10-003 zusammengefasst.

Tabelle 18: Ergebnisse zur Wirksamkeit der prospektiven aHUS Studie C10-003

Wirksamkeitsparameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18) Nach 26 Wochen	Alle Patienten (N = 22) Nach 26 Wochen
Vollständige Normalisierung hämatologischer Parameter, N (%) Mediane Dauer der vollständigen Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne) ¹	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne) ¹	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95%KI)	17 (94) N. z.	21 (96) 77; 97
Tägliche TMA Interventionsrate, Median (Spanne) - vor Eculizumab-Behandlung, Median - unter Eculizumab-Behandlung, Median	N. z. N. z.	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR Verbesserung ≥ 15 ml/min/1,73m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR Veränderung (≥ 15 ml/min/1,73m ²) nach 26 Wochen, Median (Spanne)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Patienten ohne Bedarf für Plasmaaustausch/Plasmainfusion, n (%) für eine neue Dialyse, n (%) (95%KI)	16 (89) 18 (100) N. z.	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹ Bei Cut-off (12. Oktober 2012), bei medianer Dauer der Soliris Therapie von 44 Wochen (Spanne: 1 Dosis bis 88 Wochen).

Eine Langzeitbehandlung mit Soliris (Median 55 Wochen, im Bereich von einem Tag bis 107 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Kindern und jugendlichen aHUS Patienten verbunden.

Wenn die Soliris Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichte 1 weiterer Patient (68 % insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Weitere 2 Patienten (91 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 19 der 22 Patienten (86 %) eine Verbesserung der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m² im Vergleich zum Ausgangswert.

Refraktäre generalisierte Myasthenia gravis

Insgesamt 11 pädiatrische Patienten mit refraktärer gMG in der Studie ECU-MG-303 erhielten Soliris. Das mittlere (Spanne) Körpergewicht der behandelten Patienten zu Studienbeginn betrug 59,7 kg (37,2 bis 91,2 kg) und das mittlere (Spanne) Alter beim Screening war 15 Jahre (12 bis 17 Jahre). Bei allen in die Studie einbezogenen Patienten handelte es sich um Patienten mit refraktärer gMG, die eine oder mehrere der folgenden Eigenschaften aufwiesen:

1. Fehlgeschlagene Behandlung ≥ 1 Jahr mit mindestens 1 immunsuppressiven Therapie, definiert als: (i) anhaltende Schwäche mit Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens oder (ii) Verschlimmerung und/oder myasthene Krise während der Behandlung oder (iii) Unverträglichkeit gegenüber IST aufgrund von Nebenwirkungen oder Begleiterkrankungen.
2. Benötigen eine Erhaltungstherapie mit PE oder IVIg zur Symptomkontrolle (d. h. Patienten, die regelmäßig PE oder IVIg zur Behandlung von Muskelschwäche benötigen, mindestens alle 3 Monate in den letzten 12 Monaten vor dem Screening).

Die Ausgangsparameter der pädiatrischen Patienten mit refraktärer gMG, die in die Studie ECU-MG-303 aufgenommen wurden, sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Demografische Patientendaten und -parameter in der Studie ECU-MG-303

	Eculizumab (n = 11)	
Weiblich	n (%)	9 (81,8 %)
Dauer der MG (Zeit von der MG-Diagnosestellung bis zur ersten Studienmedikation [Jahre])	Mittelwert (SD) Median (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Ausgangswert MG-ADL-Gesamtscore	Mittelwert (SD) Median (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Ausgangswert QMG-Gesamtscore	Mittelwert (SD) Median (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
MGFA-Klassifizierung beim Screening	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Anzahl Patienten mit vorangegangenen Exazerbationen der MG, einschließlich MG-Krise, seit der Diagnose	n (%)	
Nein		4 (36,4)
Ja		7 (63,6)
Exazerbation		6 (54,5)
MG-Krise		3 (27,3)
IVIg-Langzeittherapie bei Studienbeginn	n (%)	
Ja		6 (54,5)
Nein		5 (45,5)
Anzahl der Immunsuppressiva-Therapien bei Studienbeginn	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Patienten mit Immunsuppressiva-Therapien ^a zu Studienbeginn n (%)	n (%)	
Kortikosteroide		8 (72,7)
Azathioprin		1 (9,1)
Mycophenolat-Mofetil		2 (18,2)
Tacrolimus		3 (27,3)

^aZu den Immunsuppressiva-Therapien gehörten Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Ciclosporin, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil oder Tacrolimus. Zu Studienbeginn erhielt keiner der Patienten Cyclosporin, Cyclophosphamid oder Methotrexat.

Abkürzungen: IVIg = intravenöses Immunglobulin; max = Maximum; MG = Myasthenia gravis; MG ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Myasthenia-Gravis-Profil für Aktivitäten des täglichen Lebens); MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; min = Minimum; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity (Quantitativer Myasthenia Gravis-Score für die Schwere der Erkrankung); SD = Standardabweichung

Der primäre Endpunkt der Studie ECU-MG-303 war die Veränderung des QMG-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert im Laufe der Zeit, unabhängig von der Notfallbehandlung. Mit Soliris behandelte pädiatrische Patienten zeigten im QMG-Gesamtscore über den gesamten 26-wöchigen primären Behandlungszeitraum eine statistisch signifikante Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert. Die Ergebnisse für die primären und sekundären Endpunkte der Studie ECU-MG-303 sind in Tabelle 20 aufgeführt.

Die Wirksamkeit der Soliris-Behandlung bei pädiatrischen Patienten mit refraktärer gMG entsprach derjenigen, die bei erwachsenen Patienten mit refraktärer gMG im Rahmen der Zulassungsstudie ECU MG 301 beobachtet wurde (Tabelle 10).

Tabelle 20: Wirksamkeitsergebnisse der Studie ECU-MG-303

Wirksamkeitseindpunkte: Veränderung des Gesamtscores in Woche 26 gegenüber dem Ausgangswert	Differenz der Kleinste-Quadrate-Mittelwerte (SEM) 95% KI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
MG-ADL-Gesamtscore	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
MGC-Gesamtscore	-8,8 (1,9) (-12,93; -4,69) n ^a = 9

n^a ist die Anzahl der Patienten in Woche 26

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LS = kleinste Quadrate; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Myasthenia-Gravis-Profil für Aktivitäten des täglichen Lebens); MGC = Myasthenia-Gravis-Komposit; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity (Quantitativer Myasthenia Gravis-Score für die Schwere der Erkrankung); SEM = Standardfehler des Mittelwerts;

In der Studie ECU-MG-303 wurde ein klinisches Ansprechen bei den QMG- und MG-ADL-Gesamtscores als eine Verbesserung von mindestens 5 bzw. 3 Punkten gegenüber dem Ausgangswert definiert. Der Anteil der klinischen Responder bei den QMG- und MG-ADL-Gesamtscores betrug in Woche 26, unabhängig von der Notfallbehandlung, 70 % bzw. 50 %. Die 10 Patienten, die den Besuch nach 26 Wochen wahrnahmen, erreichten zu diesem Zeitpunkt einen verbesserten MGFA-postinterventionellen Status (MGFA PIS). Sieben (70 %) Patienten erreichten in Woche 26 eine minimale Manifestation der refraktären gMG.

Bei einem Patienten (9,1 %) wurde während der primären Auswertung des Behandlungszeitraums eine klinische Verschlechterung (myasthene Krise) beobachtet, die eine Notfalltherapie (PE) erforderte, welche zwischen den Studienbesuchen in Woche 22 und Woche 24 verabreicht wurde. Infolgedessen und aufgrund der Entscheidung des Arztes wurden bei diesem Patienten nach Woche 20 keine QMG-, MG-ADL- oder andere Wirksamkeitsbeurteilungen durchgeführt und er wurde nicht in den Verlängerungszeitraum aufgenommen.

Während der primären Auswertung des Behandlungszeitraums bei pädiatrischen Patienten mit refraktärer gMG (Studie ECU-MG-303) reduzierte 1 von 11 Patienten (9,1 %) die tägliche Anticholinesterase-Dosis und 3 von 11 Patienten (27,3 %) reduzierten ihre tägliche Kortikosteroid-Dosis aufgrund einer Verbesserung der MG-Symptome.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Soliris wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit NMOSD untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Soliris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von NMOSD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Arzneimittelmetabolismus

Biotransformation

Humane Antikörper werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems endozytotisch abgebaut. Eculizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metabolite. Humane Antikörper werden überwiegend durch lysosomale Enzyme zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert.

Elimination

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der hepatischen, renalen, pulmonalen oder gastrointestinalen Ausscheidungs-/Eliminationswege für Soliris durchgeführt. Von gesunden Nieren werden Antikörper nicht ausgeschieden. Sie sind wegen ihrer Größe von der Filtration ausgeschlossen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei 40 Patienten mit PNH wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung mittels eines Ein-Kompartiment-Modells untersucht. Die mittlere Clearance betrug $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, das mittlere Verteilungsvolumen $110,3 \pm 17,9$ ml/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit $11,3 \pm 3,4$ Tage. Der Steady-State wird bei Anwendung des Dosierungsschemas für erwachsene PNH-Patienten nach 4 Wochen erreicht.

Bei PNH-Patienten korreliert die pharmakodynamische Aktivität direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen, und die Aufrechterhaltung von Talspiegeln über ≥ 35 Mikrogramm/ml führt bei den meisten PNH-Patienten zur praktisch vollständigen Blockade der hämolytischen Aktivität.

Eine zweite populationspharmakokinetische Studie mit einem Standard Ein-Kompartimentmodell wurde auf Basis der pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis bei 37 aHUS-Patienten durchgeführt, die im Rahmen der Studien C08-002A/B und C08-003A/B mit der empfohlenen Soliris-Dosis behandelt wurden. In diesem Modell lagen die Soliris-Clearance bei einem typischen aHUS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 0,0139 l/Std. und das Verteilungsvolumen bei 5,6 l. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug 297 Stunden (annähernd 12,4 Tage).

Das PK-Modell der zweiten pharmakokinetischen Studie wurde auf die pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis von 22 pädiatrischen aHUS-Patienten angewendet, die im Rahmen der aHUS-Studie C10-003 mit den empfohlenen Soliris-Dosen behandelt wurden. Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Soliris sind abhängig vom Körpergewicht, welches die Grundlage für ein kategorisches gewichtsbezogenes Dosierungsschema bildet (siehe Abschnitt 4.2). Die Clearance-Werte für Soliris bei den pädiatrischen aHUS-Patienten lagen bei 10,4, 5,3 und 2,2 ml/Std. jeweils bei einem Körpergewicht von 70, 30 und 10 kg; das jeweils entsprechende Verteilungsvolumen lag bei 5,23, 2,76 und 1,2 l. Die jeweils zugehörige Eliminations-Halbwertszeit blieb nahezu unverändert zwischen 349 und 378 Stunden (annähernd 14,5 bis 15,8 Tage).

Clearance und Halbwertszeit von Soliris wurden darüber hinaus im Rahmen von Plasmaaustausch-Maßnahmen untersucht. Plasmaaustausch führte nach einer einstündigen Intervention zu einer annähernd 50% igen Abnahme der Eculizumab-Konzentrationen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eculizumab war auf 1,3 Stunden verringert.

Bei aHUS-Patienten ist eine zusätzliche Gabe von Soliris erforderlich, wenn sie eine Plasmainfusion oder einen Plasmaaustausch erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Soliris behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität.

Bei aHUS-Patienten korreliert die pharmakodynamische Wirkung direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen. Das Aufrechterhalten von Talspiegeln von etwa 50-100 Mikrogramm/ml reicht für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität bei allen aHUS-Patienten aus.

Die PK-Parameter in den Patientengruppen mit PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD stimmen überein. Die durch freie C5-Konzentrationen von $< 0,5 \mu\text{g/ml}$ gemessene pharmakodynamische Aktivität korreliert mit einer im Wesentlichen vollständigen Blockade der terminalen Komplementaktivität bei Patienten mit PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Soliris bei speziellen Patientenpopulationen durchgeführt, die nach Geschlecht, ethnischer Abstammung, Alter (geriatrische Patienten) oder Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung identifiziert wurden. Die Populations-PK-Analyse von Daten aus Studien mit PNH-, aHUS-, gMG- und NMOSD-Patienten ergab, dass Geschlecht, ethnische Abstammung, Alter (geriatrisch) oder das Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung die PK von Eculizumab nicht beeinflussen. Das Körpergewicht war eine signifikante Kovariable, die bei pädiatrischen Patienten zu einer geringeren Eculizumab-Clearance führte und eine auf dem Körpergewicht basierende Dosierung bei pädiatrischen Patienten erforderte.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Eculizumab wurde in der Studie M07-005 bei pädiatrischen Patienten mit PNH (Alter 11 bis unter 18 Jahre), in den Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 bei pädiatrischen Patienten mit aHUS (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre) und in der Studie ECU-MG-303 bei pädiatrischen Patienten mit refraktärer gMG (Alter 12 bis unter 18 Jahre) unter Anwendung eines auf dem Körpergewicht basierenden Dosierungsschemas untersucht.

Bei Jugendlichen mit PNH war das Körpergewicht ein signifikanter Einflussfaktor und führte zu einer niedrigeren Eculizumab-Clearance von $0,0105 \text{ l/Std.}$

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Spezifität von Eculizumab für C5 in Humanserum wurde in zwei *In-vitro*-Studien beurteilt.

Die Gewebe-Kreuzreaktivität von Eculizumab wurde beurteilt, indem die Bindung an eine Serie von 38 menschlichen Geweben untersucht wurde. Die C5-Expression in der in dieser Studie untersuchten Serie von menschlichen Geweben stimmt mit den Daten über die C5-Expression in veröffentlichten Berichten überein, wonach C5 in der glatten Muskulatur, der quergestreiften Muskulatur und im Epithel der proximalen Nierentubuli auftrat. Es war keine unerwartete Gewebe-Kreuzreaktivität zu beobachten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt, weil bei nicht-menschlichen Spezies keine pharmakologische Aktivität vorliegt.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Mäusen mit einem Ersatzantikörper gegen murines C5 beeinflusste die Behandlung keinen der untersuchten Toxizitätsparameter. Die hämolytische Aktivität wurde im Verlauf der Studie sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Mäusen wirksam blockiert.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit einem Ersatzantikörper zur Hemmung der terminalen Komplementaktivierung, der zur Beurteilung der Sicherheit einer C5-Blockade im Hinblick auf die Reproduktion verwendet wurde, wurden keine eindeutigen behandlungsbedingten Wirkungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Diese Studien umfassten eine Beurteilung der Fertilität und frühembryonalen Entwicklung, der Entwicklungstoxizität sowie der prä- und postnatalen Entwicklung.

Bei Exposition des Muttertiers gegenüber dem Antikörper während der Organbildung wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelbruch unter 230 Nachkommen beobachtet, deren Muttertiere einer höheren Antikörperdosis (etwa das 4-fache der maximalen empfohlenen humanen Soliris-Dosis, auf der Basis eines Körpergewichtsvergleichs) ausgesetzt waren; eine Exposition

gegenüber dem Antikörper bewirkte jedoch keinen Anstieg von Fehlgeburten oder neonataler Todesfälle.

Es wurden keine Tierstudien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Eculizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumphosphat, monobasisch
Natriumphosphat, dibasisch
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde jedoch für 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das originalverpackte Arzneimittel kann für **eine einmalige Dauer von bis zu 3 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das originalverpackte Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Glas-Typ-I) mit Stopfen (Butylkautschuk, silikonisiert) und eine Versiegelung (Aluminium) mit Abreißkappe (Polypropylen).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Soliris-Lösung soll vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden. Nicht verwenden, wenn Anzeichen von Partikeln oder Verfärbungen vorhanden sind.

Hinweise:

Die Rekonstitution und Verdünnung sollten, insbesondere in Bezug auf Asepsis, entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis durchgeführt werden.

Die gesamte Menge Soliris aus der(den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.

Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.

Soliris durch Zugabe von Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %) Injektionslösung, Natriumchlorid 4.5 mg/ml (0.45 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser als Verdünnungsmittel zum Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnen.

Das Endvolumen einer verdünnten Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg Dosen, 120 ml für 600 mg Dosen, 180 ml für 900 mg Dosen und 240 ml für 1.200 mg Dosen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.

Die verdünnte Lösung vor der Verabreichung an der Umgebungsluft auf Raumtemperatur erwärmen lassen.

Nicht verbrauchter Inhalt der Durchstechflasche muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/393/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juni 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Almac Pharma Services
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Vereinigtes Königreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für

Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen,

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in Abstimmung mit den zuständigen nationalen Behörden die Einzelheiten eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes und eines Informationssystems inklusive Patientenkarten festzulegen und ein solches Programm auf nationaler Ebene durchzuführen, um sicherzustellen, dass:

1. alle behandelnden Ärzte, die Eculizumab verschreiben, geeignetes Informationsmaterial erhalten.
2. alle Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden, eine Patientenkarte erhalten.
3. der Arzneimittel-Vertrieb nur erfolgen kann, wenn schriftlich bestätigt wurde, dass der Patient eine Meningokokken-Impfung und eine Antibiotika-Prophylaxe erhalten hat oder erhalten wird.
4. Aufforderungen zur Impfung an die behandelnden Ärzte verschickt werden.

Das Informationsmaterial muss mit der zuständigen nationalen Behörde abgestimmt sein und folgende Dokumente enthalten:

- Fachinformation
- Informationsbroschüre für Fachkreise
- Packungsbeilage
- Informationsbroschüre für Patienten/Eltern
- Patientenkarte

Die Informationsbroschüre für Fachkreise muss indikationsspezifisch sein und folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Die Behandlung mit Eculizumab erhöht das Risiko einer schweren Infektion und Sepsis, insbesondere durch *Neisseria meningitidis* oder andere *Neisseria-Spezies*, einschließlich disseminierter Gonorrhoe.
- Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht werden.
- Alle Patienten müssen zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Eculizumab gegen *Neisseria meningitidis* geimpft werden und eine Antibiotikaphylaxe erhalten.

- Kinder müssen vor Beginn der Behandlung mit Eculizumab gegen Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* geimpft werden.
- Für Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden, besteht ein beträchtliches Risiko einer Aspergillus-Infektion. Die behandelnden Ärzte müssen darauf hingewiesen werden, auf Risikofaktoren, Anzeichen und Symptome einer Aspergillose zu achten. Praktische Hinweise zur Minimierung des Risikos müssen aufgenommen werden.
- Das Risiko hinsichtlich von Infusionsreaktionen inklusive einer Anaphylaxie und die Empfehlung zur Überwachung der Patienten nach erfolgter Infusion.
- Das Risiko, Antikörper gegen Eculizumab zu entwickeln.
- PNH-Patienten: Das Risiko einer schweren Hämolyse nach Abbruch der Behandlung und/oder des Verschiebens der Gabe von Eculizumab; dessen Anzeichen und Symptome sowie die erforderliche Überwachung der Patienten nach der Behandlung und die empfohlenen therapeutischen Maßnahmen.
- aHUS-Patienten: Das Risiko der schweren Komplikation einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) nach Abbruch der Behandlung und/oder des Verschiebens der Gabe von Eculizumab; dessen Anzeichen und Symptome, die Überwachung sowie empfohlenen therapeutischen Maßnahmen.
- Das Risiko einer erheblichen Verschlechterung der Erkrankung oder eines Schubs nach Abbruch der Behandlung mit Eculizumab (refraktäre gMG).
- Die Notwendigkeit zur Aufklärung und Sicherstellung des Verstehens seitens der Patienten/Eltern:
 - der Risiken der Behandlung mit Eculizumab
 - der Anzeichen und Symptome einer Sepsis/schweren Infektion und wie unmittelbar gehandelt werden muss
 - der Informationsbroschüre für Patienten/Eltern und deren Inhalte
 - der Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Eculizumab behandelt wird
 - der erforderlichen Impfung und Antibiotikaphylaxe
 - des Einschlusses in die Register
- Einzelheiten hinsichtlich der PNH und aHUS Register und wie die Patienten eingeschlossen werden.

Die Informationsbroschüre für Patienten/Eltern muss indikationsspezifisch sein und die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Die Behandlung mit Eculizumab erhöht das Risiko einer schweren Infektion, insbesondere durch *Neisseria meningitidis* oder andere *Neisseria-Spezies*, einschließlich disseminierter Gonorrhoe.
- Anzeichen und Symptome einer schweren Infektion und die Notwendigkeit einer unmittelbaren medizinischen Behandlung.
- Die Patientenkarte und die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem behandelnden medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Eculizumab behandelt wird.
- Die Wichtigkeit einer Impfung gegen Meningokokken vor Beginn der Behandlung mit Eculizumab und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Die Notwendigkeit, dass Kinder vor Beginn der Behandlung mit Eculizumab gegen Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* geimpft werden müssen.
- Das Risiko von Infusionsreaktionen mit Eculizumab, inklusive einer Anaphylaxie und die Empfehlung zur klinischen Überwachung nach erfolgter Infusion.
- Das Risiko, dass bei aHUS-Patienten schwerwiegende thrombotische mikroangiopathische (TMA) Komplikationen auftreten können, wenn die Behandlung unterbrochen wird/die Gabe verschoben wird sowie deren Anzeichen und Symptome und die Empfehlung, den behandelnden Arzt vor Abbruch/Verschieben einer Gabe zu konsultieren.
- Das Risiko, dass es bei PNH-Patienten zu einer schweren Hämolyse kommen kann, wenn die Behandlung unterbrochen wird/die Gabe verschoben wird sowie deren Anzeichen und

Symptome und die Empfehlung, den behandelnden Arzt vor Abbruch/Verschieben einer Gabe zu konsultieren

- Das Risiko einer erheblichen Verschlechterung der Erkrankung oder eines Schubs (bei refraktärer gMG) nach Abbruch der Behandlung /Verschieben der Gabe von Eculizumab und Empfehlung, den behandelnden Arzt vor Abbruch/Verschieben einer Gabe von Eculizumab zu konsultieren.
- Die Aufnahme in das PNH- bzw. das aHUS- Register

Die Patientenkarte muss enthalten:

- Anzeichen und Symptome von Infektion und Sepsis.
- Die Information, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten.
- Die Information, dass der Patient mit Eculizumab behandelt wird.
- Kontaktdaten und Einzelheiten, woher das medizinische Fachpersonal weitere Informationen erhalten kann.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährlich Erinnerungsschreiben an die behandelnden Ärzte oder bestellenden Apotheker verschicken, damit diese die Notwendigkeit einer (Nach-) Impfung gegen Neisseria meningitidis ihrer mit Eculizumab behandelten Patienten überprüfen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Etikett der Faltschachtel

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Eculizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG_{2/4k}-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Zelllinie NS0 hergestellt wird.

Die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung nach Verdünnung beträgt 5 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumchlorid, Phosphat dibasisch, Phosphat monobasisch, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 30 ml (10 mg/ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung.
Muss vor Gebrauch verdünnt werden.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pharmazeutischer Unternehmer:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/393/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche aus Glas-Typ-I zum Einmalgebrauch

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Eculizumab
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Vor Gebrauch verdünnen.
Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 ml (10 mg/ml)

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Soliris 300 mg, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Eculizumab

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Soliris und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Soliris beachten?
3. Wie ist Soliris anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Soliris aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Soliris und wofür wird es angewendet?

Was ist Soliris?

Soliris enthält den Wirkstoff Eculizumab und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als monoklonale Antikörper bezeichnet werden. Eculizumab bindet im Körper an ein bestimmtes Protein, das Entzündungen verursacht, und hemmt dieses. Dadurch wird verhindert, dass das Immunsystem des Körpers verletzte Blutzellen, die Nieren, Muskeln, Augennerven oder das Rückenmark angreift und zerstört.

Wofür wird Soliris angewendet?

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Soliris wird zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems angewendet, die als paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bezeichnet wird. Bei PNH-Patienten können die roten Blutkörperchen zerstört werden, was eine erniedrigte Anzahl von Blutzellen (Anämie), Müdigkeit, eingeschränkte Funktionsfähigkeit, Schmerzen, dunklen Urin, Kurzatmigkeit und Blutgerinnsel zur Folge haben kann. Eculizumab kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und damit auch seine Fähigkeit, die eigenen verletzlichen PNH-Blutzellen anzugreifen und zu zerstören.

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Soliris wird auch für die Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems und der Nieren angewendet, die als atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS) bezeichnet wird. Bei aHUS-Patienten können Nieren und Blutzellen, einschließlich der Blutplättchen durch Entzündungsprozesse beeinträchtigt sein. Dies kann zur Erniedrigung der Zahl der Blutzellen (Thrombozytopenie, Anämie), Einschränkung oder Verlust der Nierenfunktion, Blutgerinnseln, Müdigkeit und Funktionsstörungen führen. Eculizumab kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und damit auch seine Fähigkeit, die eigenen verletzlichen Blut- und Nierenzellen anzugreifen und zu zerstören.

Refraktäre generalisierte Myasthenia gravis

Soliris wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten und Kindern ab 6 Jahren mit einer bestimmten Erkrankung der Muskeln angewendet, die als generalisierte Myasthenia gravis (gMG) bezeichnet wird. Bei Patienten mit gMG können die Muskeln durch das Immunsystem angegriffen und geschädigt werden, was zu tiefgreifender Muskelschwäche, eingeschränkter Mobilität, Kurzatmigkeit, extremer Müdigkeit, Aspirationsgefahr und deutlicher Einschränkung der Alltagsaktivitäten führen kann. Soliris kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und damit auch seine Fähigkeit, die eigenen Muskeln anzugreifen und zu zerstören, um die Muskelkontraktion zu verbessern und so Symptome der Erkrankung und die Auswirkungen der Erkrankung auf die Alltagsaktivitäten zu reduzieren. Soliris ist speziell angezeigt für Patienten, die trotz der Behandlung mit anderen bestehenden MG-Therapien symptomatisch bleiben.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Soliris wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer bestimmten Art von Erkrankungen angewendet, die hauptsächlich die Augennerven und das Rückenmark betreffen und als Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) bezeichnet werden. Bei Patienten mit NMOSD werden Augennerv und Rückenmark vom Immunsystem angegriffen und geschädigt, was zu Erblindung eines oder beider Augen, Schwäche oder Lähmung von Armen und Beinen, schmerzhaften Krämpfen, Gefühlsverlust und einer erheblichen Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten führen kann. Soliris kann die Entzündungsreaktion des Körpers und seine Fähigkeit, die eigenen Augennerven und das Rückenmark anzugreifen und zu zerstören, blockieren, wodurch Krankheitssymptome und die Auswirkungen der Krankheit auf die Alltagsaktivitäten verringert werden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Soliris beachten?

Soliris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eculizumab, murine (von der Maus stammende) Proteine, andere monoklonale Antikörper oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie nicht gegen eine Meningokokkeninfektion geimpft wurden, es sei denn, Sie nehmen zur Verringerung des Infektionsrisikos Antibiotika bis zwei Wochen nach Ihrer Impfung ein.
- wenn Sie an einer Meningokokkeninfektion leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Warnung zu Meningokokken- und anderen *Neisseria*-Infektionen

Die Behandlung mit Soliris kann Ihre natürliche Abwehrkraft gegen Infektionen, vor allem gegen bestimmte Erreger einer Meningokokkeninfektion (schwere Hirnhautentzündung und Sepsis) und andere *Neisseria*-Infektionen, einschließlich disseminierter Gonorrhoe, herabsetzen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Soliris anwenden, um sicherzustellen, dass Sie mindestens 2 Wochen vor Beginn Ihrer Therapie gegen *Neisseria meningitidis*, einem Erreger der eine Meningokokkeninfektion hervorrufen kann, geimpft werden oder dass Sie zur Verringerung des Infektionsrisikos bis zwei Wochen nach Ihrer Impfung Antibiotika einnehmen und dass Ihr aktueller Impfschutz gegen eine Meningokokkeninfektion vollständig ist. Außerdem sollten Sie sich darüber im Klaren sein, dass eine Impfung unter Umständen diese Art von Infektion nicht verhindern kann. Unter Berücksichtigung nationaler Empfehlungen könnte Ihr Arzt der Ansicht sein, dass für Sie zusätzliche Maßnahmen zur Verhinderung der Infektion erforderlich sind.

Wenn bei Ihnen ein Risiko besteht, sich mit Gonorrhoe zu infizieren, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Symptome einer Meningokokkeninfektion

Da es wichtig ist, dass bestimmte Arten von Infektionen bei Patienten, die Soliris erhalten, rasch erkannt und behandelt werden, wird Ihnen eine Karte ausgehändigt, die sie stets bei sich tragen sollten, auf der typische Anfangssymptome aufgelistet sind. Dies ist die sogenannte "Patientenkarte".

Falls eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren:

- Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder Rücken
- Fieber
- Hautausschlag
- Verwirrtheit
- starke Muskelschmerzen in Verbindung mit grippeartigen Symptomen
- Lichtempfindlichkeit

Behandlung einer Meningokokkeninfektion auf Reisen

Wenn Sie in eine abgelegene Gegend reisen, wo Sie Ihren Arzt nicht erreichen können oder es vorübergehend keine Möglichkeit einer ärztlichen Behandlung gibt, kann Ihnen Ihr Arzt als vorbeugende Maßnahme ein Rezept für ein Antibiotikum gegen *Neisseria meningitidis* ausstellen, das Sie dann bei sich haben. Falls eines der oben aufgeführten Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie das Antibiotikum wie verschrieben einnehmen. Sie sollten daran denken, dass Sie dann möglichst bald einen Arzt aufsuchen, auch wenn es Ihnen nach Einnahme des Antibiotikums besser geht.

Infektionen

Informieren Sie vor Beginn der Behandlung mit Soliris Ihren Arzt, wenn Sie an Infektionen leiden.

Allergische Reaktionen

Soliris enthält ein Protein, und Proteine können bei einigen Menschen allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen Infektionen durch *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden.

Ältere Menschen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen nötig bei der Behandlung von Patienten, die 65 Jahre und älter sind.

Anwendung von Soliris zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Gebärfähige Frauen

Bei Frauen, die schwanger werden können, soll während der Behandlung und bis zu 5 Monate danach die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Soliris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Soliris enthält Natrium

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,88 g Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 240 ml bei maximaler Dosierung. Dies entspricht 44 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Sie sollten dies berücksichtigen, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,67 g Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 240 ml bei maximaler Dosierung. Dies entspricht 33,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Sie sollten dies berücksichtigen, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

3. Wie ist Soliris anzuwenden?

Mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Soliris wird Ihnen Ihr Arzt einen Impfstoff gegen eine Meningokokkeninfektion verabreichen, falls Sie noch nicht geimpft wurden oder Ihr Impfschutz aufgefrischt werden muss. Falls Ihr Kind für eine Impfung noch nicht alt genug ist oder Sie nicht mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn mit Soliris geimpft wurden, wird Ihr Arzt zur Verringerung des Infektionsrisikos Antibiotika verschreiben, die bis 2 Wochen nach der Impfung eingenommen werden müssen.

Kinder unter 18 Jahren wird Ihr Arzt entsprechend den nationalen Impfempfehlungen für die verschiedenen Altersgruppen zusätzlich gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen impfen.

Hinweise zur richtigen Anwendung

Die Behandlung wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft durchgeführt. Sie erhalten eine Verdünnung von Soliris aus einem Infusionsbeutel über einen Schlauch direkt in eine Ihrer Venen infundiert. Es wird empfohlen, dass sich der Anfang Ihrer Behandlungen, die so genannte Induktionsphase, über einen Zeitraum von 4 Wochen erstreckt, an den sich eine Erhaltungsphase anschließt.

Wenn Sie dieses Arzneimittel zur Behandlung einer PNH anwenden:

Für Erwachsene:

- **Induktionsphase:**
Ihr Arzt verabreicht Ihnen in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion mit verdünntem Soliris. Jede Infusion besteht aus einer Dosis von 600 mg (2 Durchstechflaschen mit je 30 ml) und dauert etwa 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten).
- **Erhaltungsphase:**
 - In der fünften Woche verabreicht Ihr Arzt Ihnen eine intravenöse Infusion mit verdünntem Soliris mit einer Dosis von 900 mg (3 Durchstechflaschen zu je 30 ml) über einen Zeitraum von 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten)
 - Nach der fünften Woche verabreicht Ihr Arzt Ihnen alle zwei Wochen 900 mg verdünntes Soliris als Langzeitbehandlung.

Wenn Sie dieses Arzneimittel zur Behandlung von aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD anwenden:

Für Erwachsene:

- **Induktionsphase:**
Ihr Arzt verabreicht Ihnen in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion mit verdünntem Soliris. Jede Infusion besteht aus einer Dosis von 900 mg (3 Durchstechflaschen mit je 30 ml) und dauert 25-45 Minuten (35 Minuten \pm 10 Minuten).
- **Erhaltungsphase:**

- In der fünften Woche verabreicht Ihr Arzt Ihnen eine intravenöse Infusion mit verdünntem Soliris mit einer Dosis von 1.200 mg (4 Durchstechflaschen mit je 30 ml) über einen Zeitraum von 25-45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten).
- Nach der fünften Woche verabreicht Ihr Arzt Ihnen alle zwei Wochen 1.200 mg (4 Durchstechflaschen mit je 30 ml) verdünntes Soliris als Langzeitbehandlung

Kinder und Jugendliche mit PNH, aHUS oder refraktärer gMG mit einem Körpergewicht von 40 kg oder darüber werden mit der entsprechenden Dosis für Erwachsene behandelt.

Kinder und Jugendliche mit PNH, aHUS oder refraktärer gMG und mit einem Körpergewicht unter 40kg benötigen in Abhängigkeit vom Körpergewicht eine geringere Dosierung, die Ihr Arzt entsprechend berechnen wird.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und aHUS unter 18 Jahren:

Körpergewicht	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30- < 40kg	600 mg wöchentlich für die ersten 2 Wochen	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 - < 30kg	600 mg wöchentlich für die ersten 2 Wochen	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 - < 20kg	600 mg wöchentlich, Einzeldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 - < 10kg	300 mg wöchentlich, Einzeldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

Patienten, bei denen ein Plasmaaustausch durchgeführt wird, benötigen zusätzliche Dosen Soliris.

Nach jeder Infusion werden Sie etwa eine Stunde lang überwacht. Sie sollten die Anweisungen Ihres Arztes genau einhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von Soliris erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass Ihnen versehentlich eine höhere Dosis von Soliris als verordnet verabreicht wurde, sprechen Sie bitte sofort mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie einen Termin für die Behandlung mit Soliris vergessen haben

Falls Sie einen Behandlungstermin vergessen haben, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt und beachten Sie den folgenden Abschnitt "Wenn Sie die Anwendung von Soliris abbrechen".

Wenn Sie die Anwendung von Soliris bei PNH abbrechen

Wenn die Behandlung mit Soliris unterbrochen oder beendet wird, können Ihre PNH-Symptome bald erneut und heftiger auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Nebenwirkungen sprechen und Ihnen die Risiken erläutern. Ihr Arzt wird Sie für weitere 8 Wochen sorgfältig überwachen wollen.

Zu den Risiken des Absetzens von Soliris zählt unter anderem eine vermehrte Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen, die Folgendes verursachen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie)
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit
- Brustschmerzen oder Angina pectoris
- ein Anstieg Ihres Serumkreatininspiegels (Probleme mit den Nieren) oder
- Thrombose (Blutgerinnsel)

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Soliris bei aHUS abbrechen

Wenn die Behandlung mit Soliris unterbrochen oder beendet wird, können Ihre aHUS-Symptome erneut auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Nebenwirkungen sprechen und Ihnen die Risiken erläutern. Ihr Arzt wird Sie sorgfältig überwachen wollen.

Zu den Risiken des Absetzens von Soliris zählt unter anderem eine verstärkte Beeinträchtigung Ihrer Blutplättchen durch Entzündungsprozesse, die Folgendes verursachen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- eine deutliche Zunahme der Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen
- Verringerung Ihres Harnflusses (Probleme mit den Nieren)
- eine Erhöhung Ihres Serumkreatininspiegels (Probleme mit den Nieren)
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit
- Brustschmerzen oder Angina pectoris
- Kurzatmigkeit
- Thrombose (Blutgerinnsel)

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Soliris bei refraktärer gMG abbrechen

Wenn die Behandlung mit Soliris unterbrochen oder beendet wird, können Ihre gMG-Symptome erneut auftreten. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Soliris absetzen. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Nebenwirkungen und Risiken sprechen. Ihr Arzt wird Sie außerdem sorgfältig überwachen wollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Wenn Sie die Anwendung von Soliris bei NMOSD abbrechen

Wenn Sie die Behandlung mit Soliris unterbrechen oder ganz abbrechen, kann sich Ihre NMOSD verschlimmern und es kann zu einem Krankheitsschub kommen. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Soliris absetzen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Sie auch engmaschig überwachen wollen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Vor der Behandlung wird Ihr Arzt mit Ihnen über die möglichen Nebenwirkungen sprechen und Ihnen die Risiken und den Nutzen von Soliris erläutern.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokkensepsis.

Wenn Sie eines der Symptome einer Meningokokkeninfektion haben (siehe Abschnitt 2 Warnung zu Meningokokken- und anderen *Neisseria*-Infektionen), informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Ihnen die Bedeutung einer der folgenden Nebenwirkungen unklar ist, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Lungeninfektion (Pneumonie), Erkältung (Nasopharyngitis), Harnwegsinfektion
- geringe Zahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Abnahme der roten Blutkörperchen mit der Folge des Auftretens blasser Haut sowie von Schwächegefühl oder Atemlosigkeit
- Schlaflosigkeit
- Schwindelgefühl, Bluthochdruck
- Infektion der oberen Atemwege, Husten, Halsschmerzen (oropharyngeale Schmerzen), Bronchitis, Fieberbläschen (Herpes simplex)
- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Hautausschlag, Haarausfall (Alopezie), Hautjucken (Pruritus)
- Schmerzen in den Gelenken oder Gliedmaßen (Arme und Beine)

- Fieber (Pyrexie), Müdigkeit (Fatigue), grippeähnliche Symptome
- Infusionsbedingte Reaktion

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwere Infektion (Meningokokkeninfektion), Sepsis, septischer Schock, Virusinfektion, Infektion der unteren Atemwege, Magen-Darm-Infektion (Magen-Darm-Grippe), Blasenentzündung
- Infektion, Pilzinfektion, Ansammlung von Eiter (Abszess), entzündlicher Prozess der Haut (Zellulitis), Grippe (Influenza), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion der Zähne (Abszess), Zahnfleischentzündung
- Relativ geringe Zahl an Blutplättchen im Blut (Thrombozytopenie), niedrige Lymphozytenspiegel, eine spezielle Art weißer Blutkörperchen (Lymphopenie), Herzklopfen
- Schwerwiegende allergische Reaktion mit Atemnot oder Schwindel (anaphylaktische Reaktion), Überempfindlichkeit (Hypersensitivität)
- Appetitlosigkeit
- Depression, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen
- Kribbeln in verschiedenen Körperteilen (Parästhesie), Zittern, verändertes Geschmackempfinden (Dysgeusie), Ohnmacht
- Verschwommenes Sehen
- Ohrgeräusche, Schwindelgefühl
- plötzliche und schnelle Entwicklung eines extrem hohen Blutdrucks, niedriger Blutdruck, Hitzewallung, Venenerkrankung
- Dyspnoe (Atemnot), Nasenbluten, verstopfte Nase, Rachenreizung, laufende Nase (Rhinorrhoe)
- Bauchfellentzündung (Entzündung des Gewebes, das die meisten inneren Organe umgibt), Verstopfung, Magenbeschwerden nach einer Mahlzeit (Dyspepsie), Bauchblähung
- Nesselausschlag, Hautrötung, trockene Haut, punktförmige Einblutungen in die Haut, verstärktes Schwitzen, Entzündung der Haut
- Muskelkrampf, Muskelschmerzen, Rücken- und Nackenschmerzen, Knochenschmerzen
- Nierenfunktionsstörung, Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), Blut im Urin
- Spontanerektion
- Schwellung (Ödem), Beschwerden im Brustkorb, Schwächegefühl (Asthenie), Schmerzen im Brustkorb, Schmerz an der Infusionsstelle, Schüttelfrost
- Anstieg von Leberenzymen, Verringerung des Hämatokrits (der v.a. aus den roten Blutkörperchen bestehende feste Anteil des Blutes), Verringerung des Hämoglobins (Eiweiß, das in den roten Blutkörperchen für den Sauerstofftransport zuständig ist)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen):

- Pilzinfektion (Aspergillus-Infektion), Gelenkinfektion (bakterielle Arthritis), *Haemophilus influenzae*-Infektion, Impetigo, bakterielle Geschlechtskrankheit (Gonorrhoe)
- Hauttumor (Melanom), Knochenmarkerkrankung
- Zerstörung von roten Blutkörperchen (Hämolyse), Zellverklumpung, abnormaler Gerinnungsfaktor, abnormale Blutgerinnung
- Morbus Basedow (mit einer Schilddrüsenüberfunktion einhergehende Krankheit)
- abnorme Träume
- Augenreizung
- Bluterguss
- Saures Aufstoßen, schmerzendes Zahnfleisch
- Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen (Ikterus)
- Pigmentstörung der Haut
- Krämpfe der Mundmuskulatur, Schwellung der Gelenke
- Menstruationsstörungen
- Anormales Austreten des infundierten Arzneimittels aus der Vene ins Gewebe, Missempfindungen an der Infusionsstelle, Wärmegefühl

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Soliris aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Das originalverpackte Arzneimittel kann für eine **einmalige Dauer von bis zu 3 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Soliris enthält

- Der Wirkstoff ist Eculizumab (300 mg/30 ml in einer Durchstechflasche entspr. 10 mg/ml).
 - Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Natriumphosphat, monobasisch
 - Natriumphosphat, dibasisch
 - Natriumchlorid
 - Polysorbat 80 (pflanzlichen Ursprungs)
- Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie Soliris aussieht und Inhalt der Packung

Soliris wird dargereicht als Konzentrat zur Herstellung der Infusionslösung (30 ml in einer Durchstechflasche – Packungsgröße: 1).

Soliris ist eine klare, farblose Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer:

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

Hersteller:

Almac Pharma Service
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5QD
Vereinigtes Königreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

Alexion Pharma Nordics AB
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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Gebrauchsanweisung für medizinisches Fachpersonal Handhabung von Soliris

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

1- Wie wird Soliris abgegeben?

Jede Durchstechflasche Soliris enthält 300 mg Wirkstoff in 30 ml Arzneimittellösung.

2- Vor der Verabreichung

Die Rekonstitution und Verdünnung sollten insbesondere in Bezug auf Asepsis entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis erfolgen.

Soliris muss von qualifiziertem Fachpersonal unter aseptischen Kautelen für die Verabreichung zubereitet werden.

- Soliris-Lösung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüfen.
- Die benötigte Menge Soliris aus der(den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.
- Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.
- Soliris durch Zugabe der entsprechenden Menge Verdünnungsmittel in den Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml (Anfangskonzentration geteilt durch 2) verdünnen. Für 300 mg Dosen 30 ml Soliris (10 mg/ml) verwenden und 30 ml Verdünnungsmittel dazugeben. Für 600 mg Dosen 60 ml Soliris verwenden und 60 ml Verdünnungsmittel zugeben. Für 900 mg Dosen 90 ml Soliris verwenden und 90 ml Verdünnungsmittel zugeben. Für 1.200 mg Dosen 120 ml Soliris verwenden und 120 ml Verdünnungsmittel zugeben. Das Endvolumen einer verdünnten Soliris-Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg Dosen, 120 ml für 600 mg Dosen, 180 ml für 900 mg Dosen oder 240 ml für 1.200 mg Dosen.
- Verdünnungsmittel: Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9 %), Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0.45 %) oder 5 % Glucose in Wasser.
- Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Soliris-Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.
- Die verdünnte Lösung vor der Verabreichung an der Umgebungsluft auf Raumtemperatur [18 °C - 25 °C] erwärmen lassen.
- Die verdünnte Lösung darf nicht im Mikrowellengerät oder mit einer anderen Wärmequelle als der Umgebungstemperatur erwärmt werden.
- Nicht verbrauchten Rest in der Durchstechflasche verwerfen, da das Arzneimittel keine Konservierungsmittel enthält.
- Die verdünnte Soliris-Lösung kann vor der Verabreichung an den Patienten bis zu 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C gelagert werden.

3- Verabreichung

- Soliris darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden.
- Soliris darf nur durch intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die verdünnte Soliris-Lösung sollte durch intravenöse Infusion, über 25 bis 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) bei Erwachsenen und über 1 bis 4 Stunden bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren, mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte Soliris-Lösung während der Verabreichung vor Licht zu schützen.

Der Patient soll nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Verabreichung von Soliris eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen zwei Stunden und bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

4- Besondere Handhabungs- und Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2 °C- 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das originalverpackte Arzneimittel kann für eine **einmalige Dauer von bis zu 3 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Das Arzneimittel darf nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ bzw. „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.