

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Soliris 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG<sub>2/4κ</sub>-antilichaam dat door middel van recombinante DNA-technologie in een NS0-cel lijn wordt geproduceerd.

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Na verdunning heeft de te infunderen oplossing een eindconcentratie van 5 mg/ml.

Hulpstof met bekend effect: natrium (5 mmol per injectieflacon).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing met een pH van 7,0.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Soliris is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van:

- Paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH).  
Bewijzen van de klinische voordelen zijn aangetoond bij patiënten met hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies (zie rubriek 5.1).
- Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) (zie rubriek 5.1).

Soliris is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van:

- Refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) bij patiënten die positief testen voor antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR) (zie rubriek 5.1).
- Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, NMOSD) bij patiënten die positief testen voor antilichamen tegen aquaporine-4 (AQP4) met een recidiverend verloop van de ziekte (zie rubriek 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Soliris moet worden toegediend door medisch personeel en onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische, renale, neuromusculaire of neuro-inflammatoire stoornissen.

Voor patiënten die de infusies in het ziekenhuis goed hebben verdragen, kan toediening van de infusie thuis worden overwogen. De beslissing of een patiënt de infusies thuis kan ontvangen, moet worden gemaakt na een beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts. Thuisinfusies moeten worden uitgevoerd door een bevoegd beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

## Dosering

### Volwassen patiënten:

#### Bij paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH):

Het doseringsschema voor PNH voor volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Initiële fase: 600 mg Soliris toegediend via een wekelijkse, 25 – 45 minuten (35 minuten  $\pm$  10 minuten) durende intraveneuze infusie gedurende de eerste vier weken.
- Onderhoudsfase: 900 mg Soliris toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten  $\pm$  10 minuten) durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 900 mg Soliris toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten  $\pm$  10 minuten) durende intraveneuze infusie elke  $14 \pm 2$  dagen (zie rubriek 5.1).

#### Bij atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS), refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) en neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD):

Het doseringsschema voor aHUS, refractaire gMG en NMOSD voor volwassen patiënten ( $\geq 18$  jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Initiële fase: 900 mg Soliris toegediend via een wekelijkse, 25 – 45 minuten (35 minuten  $\pm$  10 minuten) durende intraveneuze infusie gedurende de eerste vier weken.
- Onderhoudsfase: 1.200 mg Soliris toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten  $\pm$  10 minuten) durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 1.200 mg Soliris toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten  $\pm$  10 minuten) durende intraveneuze infusie elke  $14 \pm 2$  dagen (zie rubriek 5.1).

#### Pediatrische patiënten met PNH en aHUS:

Pediatrische PNH- en aHUS-patiënten met een lichaamsgewicht  $\geq 40$  kg worden behandeld met de respectieve doseringsaanbevelingen voor volwassenen.

Bij pediatriese PNH- en aHUS-patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 40 kg bestaat het doseringsschema van Soliris uit:

Lichaamsgewicht patiënt	Initiële fase	Onderhoudsfase
30 tot < 40 kg	600 mg wekelijks, x 2	900 mg in week 3; daarna 900 mg elke 2 weken
20 tot < 30 kg	600 mg wekelijks, x 2	600 mg in week 3; daarna 600 mg elke 2 weken
10 tot < 20 kg	600 mg wekelijks, x 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 2 weken
5 tot < 10 kg	300 mg wekelijks, x 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 3 weken

Soliris is niet onderzocht bij patiënten met PNH die minder dan 40 kg wegen. De dosering van Soliris voor patiënten met PNH die minder dan 40 kg wegen, is gebaseerd op de dosering die wordt gebruikt voor patiënten met aHUS die minder dan 40 kg wegen.

Soliris is niet onderzocht bij pediatriese patiënten met refractaire gMG of NMOSD.

Voor volwassen aHUS-, refractaire gMG- en NMOSD-patiënten en pediatriese aHUS-patiënten is aanvullende dosering van Soliris noodzakelijk bij gelijktijdige PF/PI (plasmaferese of plasmawisseling, of infusie met vers ingevroren plasma):

Type interventie met plasma	Meest recente dosis Soliris	Aanvullende dosis Soliris met elke PF/PI-interventie	Tijdstip van aanvullende dosis Soliris
Plasmaferese of plasmawisseling	300 mg	300 mg per plasmaferese- of plasmawisselingssessie	Binnen 60 minuten na elke plasmaferese of plasmawisseling
	$\geq 600$ mg	600 mg per plasmaferese- of plasmawisselingssessie	

Type interventie met plasma	Meest recente dosis Soliris	Aanvullende dosis Soliris met elke PF/PI-interventie	Tijdstip van aanvullende dosis Soliris
Infusie met vers ingevroren plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusie met vers ingevroren plasma	60 minuten vóór elke infusie met vers ingevroren plasma

#### Controle van de behandeling

aHUS-patiënten moeten worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van trombotische microangiopathie (TMA) (zie rubriek 4.4 aHUS laboratoriumonderzoek).

Behandeling met Soliris wordt aanbevolen voor de rest van het leven van de patiënt, tenzij stopzetting van Soliris klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.4).

#### Ouderen

Soliris kan aan patiënten van 65 jaar en ouder worden toegediend. Er zijn geen aanwijzingen die doen vermoeden dat bij de behandeling van ouderen speciale voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen – hoewel ervaring met Soliris in deze patiëntenpopulatie nog beperkt is.

#### *Nierfunctiestoornis*

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.1).

#### *Leverfunctiestoornis*

De veiligheid en werkzaamheid van Soliris zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

#### Wijze van toediening

Niet toedienen als intraveneuze *push*- of bolusinjectie. Soliris mag alleen toegediend worden via een intraveneuze infusie zoals hieronder beschreven.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De verdunde oplossing van Soliris moet bij volwassenen in 25 – 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) en bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar in 1 – 4 uur worden toegediend via intraveneuze infusie onder invloed van de zwaartekracht, met een spuitpomp of een infusiepomp. Tijdens toediening aan de patiënt hoeft de verdunde oplossing van Soliris niet tegen licht te worden beschermd.

Patiënten moeten gedurende één uur na infusie worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van Soliris een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en vier uur voor pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens die thuisinfusies ondersteunen, aanvullende voorzorgsmaatregelen in de thuissituatie, zoals beschikbaarheid van spoedbehandeling van infusiereacties of anafylaxie, worden aanbevolen. Infusiereacties worden beschreven in rubriek 4.4 en 4.8 van de SPC.

#### Refractaire gMG

Beschikbare gegevens wijzen erop dat klinische respons gewoonlijk na een behandeling met Soliris van 12 weken wordt bereikt. Bij een patiënt die na 12 weken geen aanwijzing van therapeutisch voordeel vertoont, dient stoppen met de therapie overwogen te worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor eculizumab, muizeneiwitten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een behandeling met Soliris mag niet worden gestart bij patiënten (zie rubriek 4.4):

- met een niet-opgeloste infectie met *Neisseria meningitidis*
- die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis* tenzij zij tot 2 weken na vaccinatie profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Soliris oefent naar alle verwachting geen invloed uit op de aplastische component van anemie bij patiënten met PNH.

##### Meningokokkeninfectie

Als gevolg van zijn werkingsmechanisme verhoogt Soliris de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie (*Neisseria meningitidis*). Meningokokkeninfectie kan door elke serogroep worden veroorzaakt. Om het risico van infectie te verminderen, moeten alle patiënten ten minste twee weken vóór toediening van Soliris worden gevaccineerd tenzij het risico van een uitstel van behandeling met Soliris zwaarder weegt dan de risico's van een meningokokkeninfectie. Patiënten die minder dan 2 weken na toediening van een tetravalent meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met Soliris, moeten tot 2 weken na de vaccinatie met geschikte antibiotica profylactisch worden behandeld. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W 135 en B indien beschikbaar, worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen. Patiënten moeten een vaccin krijgen volgens de huidige nationale vaccinatierichtlijnen voor het toepassen van vaccinaties.

Vaccinatie kan complement verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complement-gemedieerde ziektes, inclusief PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ondervinden, zoals hemolyse (PNH), TMA (aHUS), exacerbatie van MG (refractaire gMG) of recidief (NMOSD). Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie.

Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om meningokokkeninfectie te voorkomen. Men dient officiële richtlijnen in overweging te nemen over het passende gebruik van antibacteriële stoffen. Er zijn gevallen van ernstige of fatale meningokokkeninfectie gemeld bij patiënten die met Soliris werden behandeld. Bij meningokokkeninfecties treedt sepsis vaak op bij patiënten die met Soliris worden behandeld (zie rubriek 4.8). Alle patiënten moeten worden opgevolgd voor vroege klachten en verschijnselen van meningokokkeninfectie, onmiddellijk beoordeeld indien infectie wordt vermoed en zo nodig met geschikte antibiotica behandeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze klachten en verschijnselen en over het feit dat onmiddellijk een arts moet worden geraadpleegd. Artsen moeten de voordelen en risico's van een behandeling met Soliris met de patiënten bespreken, en moeten hun een informatieve patiëntenbrochure en een patiëntenveiligheidskaart geven (zie de bijsluiter voor een beschrijving).

##### Andere systemische infecties

In verband met zijn werkingsmechanisme moet Soliris met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve systemische infecties. Patiënten kunnen vatbaarder zijn voor infecties, vooral bij *Neisseria* en ingekapselde bacteriën. Ernstige infecties met *Neisseria*-species (andere dan *Neisseria meningitidis*), waaronder gedissemineerde gonokokkeninfecties, zijn gemeld.

Patiënten moeten in de bijsluiter worden geïnformeerd om hen meer bewust te maken van potentieel ernstige infecties en de bijhorende tekenen en symptomen. Artsen dienen patiënten te adviseren over de preventie van gonorrhoe.

##### Infusiereacties

Toediening van Soliris kan leiden tot infusiereacties of immunogeniciteit die allergische reacties of overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie) zou kunnen veroorzaken. In klinische onderzoeken

heeft zich bij 1 (0,9%) gMG-patiënt een infusiereactie voorgedaan die stopzetting van Soliris noodzakelijk maakte. Bij PNH-, aHUS- of NMOSD-patiënten heeft zich geen infusiereactie voorgedaan die stopzetting van Soliris noodzakelijk maakte. Toediening van Soliris moet worden onderbroken bij alle patiënten bij wie zich ernstige infusiereacties voordoen; in dat geval moet een adequate medische behandeling worden toegepast.

#### Immunogeniciteit

Bij met Soliris behandelde patiënten zijn binnen alle klinische onderzoeken zeldzame antilichaamreacties aangetoond. In placebogecontroleerde onderzoeken bij PNH zijn lage antilichaamresponsen gemeld met een frequentie (3,4%) die overeenkwam met die van placebo (4,8%).

Bij aHUS-patiënten die met Soliris werden behandeld, werden bij 3/100 (3%) antilichamen tegen Soliris gedetecteerd met de *ECL bridging format assay*. 1/100 (1%) van de aHUS-patiënten had lage positieve waarden voor neutraliserende antilichamen.

In een placebogecontroleerd onderzoek bij refractaire gMG vertoonden geen (0/62) van de met Soliris behandelde patiënten antilichaamrespons tegen het geneesmiddel gedurende de actieve behandeling van 26 weken, terwijl in een verlengingsonderzoek bij refractaire gMG algemeen genomen in totaal 2,6% van de patiënten positief testten voor ADA's tijdens een van de bezoeken na baseline. De positieve ADA-resultaten leken van tijdelijke aard te zijn, aangezien er geen positieve titers werden waargenomen bij latere bezoeken. Bij deze patiënten waren er ook geen klinische bevindingen die duiden op een effect van positieve ADA-titers.

In een placebogecontroleerd onderzoek naar NMOSD vertoonden 2/95 (2,1%) van de met Soliris behandelde patiënten antilichaamrespons tegen het geneesmiddel na baseline. Beide patiënten testten negatief voor neutraliserende antilichamen. Positieve ADA-monsters hadden een lage titer en waren van tijdelijke aard. Er is geen verband waargenomen tussen antilichaamontwikkeling en klinische respons of ongewenste voorvallen.

#### Immunisatie

Voorafgaand aan het instellen van een behandeling met Soliris wordt aanbevolen dat PNH-, aHUS-, refractaire gMG- en NMOSD-patiënten starten met vaccinaties in overeenstemming met de geldende immunisatierichtlijnen. Daarnaast moeten alle patiënten ten minste 2 weken vóór ze Soliris toegediend krijgen, gevaccineerd worden tegen meningokokkeninfecties tenzij het risico van een uitstel van behandeling met Soliris zwaarder weegt dan het risico op het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie. Patiënten die binnen 2 weken na toediening van een tetravalent meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met Soliris, moeten tot 2 weken na de vaccinatie met geschikte antibiotica profylactisch worden behandeld. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W 135 en B indien beschikbaar, worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen (zie meningokokkeninfectie).

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties worden gevaccineerd, en moeten de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep strikt naleven.

Vaccinatie kan complement verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complement-gemedieerde ziektes, inclusief PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ondervinden, zoals hemolyse (PNH), TMA (aHUS), exacerbatie van MG (refractaire gMG) of recidief (NMOSD). Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie.

#### Behandeling met anticoagulantia

Behandeling met Soliris zou de behandeling met anticoagulantia niet mogen beïnvloeden.

#### Behandelingen met immunosuppressiva en anticholinesterasen

##### *Refractaire gMG*

Wanneer behandelingen met immunosuppressiva en anticholinesterasen worden verlaagd of gestaakt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen van exacerbatie van de ziekte.

### Neuromyelitis optica-spectrumstoornis

Wanneer immunosuppressieve therapie wordt verlaagd of gestaakt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van mogelijk recidief van NMOSD.

### PNH laboratoriumonderzoek

PNH-patiënten moeten worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van intravasculaire hemolyse, inclusief lactaatdehydrogenase (LDH)-gehalten in serum. PNH-patiënten die met Soliris worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op intravasculaire hemolyse door meting van de LDH-spiegels en mogelijk moet binnen het aanbevolen doseringsschema van  $14 \pm 2$  dagen gedurende de onderhoudsfase de dosis worden aangepast (maximaal elke 12 dagen).

### aHUS laboratoriumonderzoek

aHUS-patiënten die met Soliris worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op trombotische microangiopathie door het bepalen van het aantal bloedplaatjes, meting van LDH in serum en serumcreatinine, en mogelijk moet binnen het aanbevolen doseringsschema van  $14 \pm 2$  dagen gedurende de onderhoudsfase de dosis worden aangepast (maximaal elke 12 dagen).

### Staken van de behandeling voor PNH

Als PNH-patiënten de behandeling met Soliris staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van ernstige intravasculaire hemolyse. Ernstige hemolyse wordt vastgesteld aan de hand van LDH-spiegels in serum die hoger zijn dan vóór de behandeling, in combinatie met een van de volgende situaties: een absolute daling van meer dan 25% van de PNH-kloongrootte (in afwezigheid van verdunning als gevolg van transfusie) in maximaal één week; een hemoglobineniveau van  $< 5$  g/dl of een daling van  $> 4$  g/dl in maximaal een week; angina; verandering in de geestesgesteldheid; een stijging van 50% in de serumcreatinineconcentratie; of trombose. Een patiënt die de behandeling met Soliris staakt, moet gedurende minstens 8 weken onder controle blijven om ernstige hemolyse en andere reacties te kunnen opsporen.

Indien ernstige hemolyse optreedt na het staken van een behandeling met Soliris, moeten de volgende procedures/behandelingen worden overwogen: bloedtransfusie (*packed RBC's*) of exsanguinatietransfusie als de PNH-RBC's meer dan 50% van de totale RBC's bedragen (gemeten aan de hand van flowcytometrie); anticoagulatie; corticosteroïden; of herstellen van Soliris. In klinische onderzoeken naar PNH stakten 16 patiënten het behandelingschema met Soliris. Ernstige hemolyse werd niet waargenomen.

### Staken van de behandeling voor aHUS

Complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (TMA) werden reeds waargenomen na 4 weken en tot 127 weken na het staken van de behandeling met Soliris bij sommige patiënten. Het staken van de behandeling mag enkel worden overwogen wanneer dit medisch verantwoord is.

In klinische onderzoeken naar aHUS stakten 61 patiënten (21 pediatrie patiënten) de behandeling met Soliris met een mediane follow-upperiode van 24 weken. Vijftien ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (TMA) bij 12 patiënten werden waargenomen na het staken van de behandeling, en 2 ernstige TMA-complicaties traden op in nog 2 andere patiënten die met een lager doseringsschema, buiten het goedgekeurde doseringsschema, van Soliris werden behandeld (zie rubriek 4.2). Ernstige TMA-complicaties traden op bij patiënten ongeacht de identificatie van een genetische mutatie, een polymorfisme met hoog risico of autoantilichamen. Bij deze patiënten traden nog bijkomende ernstige medische complicaties op, waaronder ernstige verslechtering van de nierfunctie, ziektegerelateerde hospitalisatie en progressie naar eindstadium nierfalen (ESRD) waarbij dialyse noodzakelijk was. Ondanks de heropstart van Soliris na het staken van de behandeling trad progressie naar eindstadium nierfalen op bij één patiënt.

Als aHUS-patiënten de behandeling met Soliris staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie. Opvolging is mogelijk onvoldoende om ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na het staken van de behandeling bij aHUS-patiënten te voorspellen of te voorkomen.

Ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na het staken van de behandeling kunnen worden vastgesteld door (i) twee willekeurige, of herhaling van een willekeurige meting, van de volgende: een daling van het aantal bloedplaatjes met 25% of meer ten opzichte van ofwel de aanvangswaarde of de piekwaarde voor het aantal bloedplaatjes tijdens een behandeling met Soliris; een stijging voor serumcreatinine met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met Soliris; of een stijging voor LDH in serum met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met Soliris; of (ii) een van de volgende: een verandering in geestesgesteldheid of epileptische aanvallen; angina of dyspneu; of trombose.

Als ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie optreden na het staken van de behandeling met Soliris, moet het volgende overwogen worden: de behandeling met Soliris opnieuw instellen, ondersteunende zorg met PF/PI of geschikte orgaanspecifieke ondersteunende maatregelen, waaronder ondersteuning van de nieren met dialyse, ondersteuning van de ademhaling met kunstmatige beademing of anticoagulatie.

#### Staken van de behandeling voor refractaire gMG

Het gebruik van Soliris in de behandeling van refractaire gMG is alleen onderzocht bij chronische toediening. Patiënten die stoppen met de behandeling met Soliris dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van exacerbatie van de ziekte.

#### Staken van de behandeling voor NMOSD

Het gebruik van Soliris in de behandeling van NMOSD werd alleen onderzocht bij chronische toediening en het effect van het staken van Soliris werd niet bepaald. Patiënten die stoppen met de behandeling met Soliris dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van mogelijk recidief van NMOSD.

#### Voorlichtingsmateriaal

Alle artsen die Soliris willen voorschrijven, moeten ervoor zorgen dat ze vertrouwd zijn met de voorschriftleidraad voor artsen. Artsen moeten de voordelen en risico's van een behandeling met Soliris met de patiënten bespreken en moeten hen een informatieve patiëntenbrochure en een patiëntenveiligheidskaart geven.

Patiënten moeten worden ingelicht dat ze onmiddellijk een arts moeten raadplegen als ze koorts, hoofdpijn die gepaard gaat met koorts en/of een stijve nek of lichtgevoeligheid ontwikkelen, omdat deze tekenen kunnen wijzen op een meningokokkeninfectie.

#### Natriumgehalte

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,88 g natrium per 240 ml in de maximale dosis, overeenkomend met 44,0% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Na verdunning met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,67 g natrium per 240 ml in de maximale dosis, overeenkomend met 33,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van het potentiële remmende effect van eculizumab op complementafhankelijke cytotoxiciteit van rituximab, kan eculizumab de verwachte farmacodynamische effecten van rituximab verminderen.

Chronische behandeling met intraveneuze humane immunoglobuline (IVIg) kan invloed hebben op het endosomale neonatale Fc-receptor (FcRn)-recyclingmechanisme van monoklonale antilichamen, zoals eculizumab, en daardoor de serumconcentraties van eculizumab verlagen.



## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, moet het gebruik van adequate anticonceptie ter voorkoming van een zwangerschap en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis van de behandeling met eculizumab worden overwogen.

### Zwangerschap

Er zijn geen goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen die met eculizumab worden behandeld. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen die aan eculizumab waren blootgesteld (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten), tonen aan dat er geen verhoogd risico is op foetale afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit. Door het gebrek aan goed gecontroleerde onderzoeken, blijven er echter onzekerheden bestaan. Daarom wordt aanbevolen om bij zwangere vrouwen een individuele risico/batenanalyse uit te voeren vóór aanvang en tijdens de behandeling met eculizumab. Indien dergelijke behandeling tijdens de zwangerschap noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen om de moeder en foetus zorgvuldig op te volgen volgens de lokale richtlijnen.

Reproductieonderzoek bij dieren met eculizumab werd niet uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

Het is bekend dat humaan IgG door de placentabarière gaat en eculizumab kan dus aanleiding geven tot remming van het terminale complement in de bloedsomloop van de foetus. Daarom mag Soliris niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

### Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien beperkte beschikbare gegevens suggereren dat eculizumab niet wordt uitgescheiden in de moedermelk. Door de beperkingen van de beschikbare gegevens moet het voordeel van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid van het kind echter in overweging worden genomen naast de klinische behoefte van de moeder aan eculizumab en mogelijk nadelige effecten op het met moedermelk gevoede kind veroorzaakt door eculizumab of door de onderliggende aandoening van de moeder.

### Vruchtbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek met eculizumab naar de vruchtbaarheid uitgevoerd.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Soliris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ondersteunende veiligheidsgegevens werden verkregen uit 31 voltooide klinische onderzoeken die 1.503 patiënten omvatten die in complement-gemedieerde ziektepopulaties, waaronder PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD, werden blootgesteld aan eculizumab. De meest frequente bijwerking was hoofdpijn (kwam meestal in de initiële doseringsfase voor), en de meest ernstige bijwerking was meningokokkensepsis.

### Bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 worden de bijwerkingen vermeld die werden waargenomen bij spontane rapportage en in voltooide klinische onderzoeken met eculizumab, waaronder onderzoeken naar PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD. Bijwerkingen die met eculizumab gerapporteerd werden met een frequentie van zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) of zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en volgens voorkeursterm. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken met eculizumab, inclusief patiënten met PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD, evenals uit postmarketingervaring**

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	Zeerv vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, nasofaryngitis, urineweginfectie, orale herpes	Meningokokkeninfectie <sup>b</sup> , sepsis, septische shock, peritonitis, infectie van de onderste luchtwegen, schimmelinfectie, virusinfectie, abces <sup>a</sup> , cellulitis, influenza, gastro-intestinale infectie, cystitis, infectie, sinusitis	<i>Aspergillus</i> -infectie <sup>c</sup> , bacteriële artritis <sup>c</sup> , urogenitale gonokokkeninfectie, <i>Haemophilus influenzae</i> -infectie, impetigo, tandvleesinfectie
<b>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>				Maligne melanoom, myelodysplastisch syndroom
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Leukopenie, anemie	Trombocytopenie, lymfopenie	Hemolyse*, abnormale stollingsfactor, rode bloedcel-agglutinatie, coagulopathie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Anafylactische reactie, overgevoeligheid	
<b>Endocriene aandoeningen</b>				Ziekte van Graves
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			Verminderde eetlust	
<b>Psychische stoornissen</b>		Insomnia	Depressie, angst, stemmingswisselingen	Abnormale dromen, slaapstoornis
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofd- pijn	Duizeligheid, dysgeusie	Paresthesie, tremor	Syncope
<b>Oogaandoeningen</b>			Wazig zien	Irritatie van de conjunctiva
<b>Evenwichtsorganen ooraandoeningen</b>			Tinnitus, vertigo	
<b>Hartaandoeningen</b>			Palpataties	
<b>Bloedvataandoeningen</b>		Hypertensie	Versnelde hypertensie, hypotensie, opvliegers, aderaandoening	Hematoom
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>		Hoesten, orofaryngeale pijn	Dyspneu, epistaxis, keelirritatie, nasale congestie, rinorroe	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>		Diarree, braken, nausea, buikpijn	Constipatie, dyspepsie, abdominale distensie	Gastro-oesofageale refluxziekte, pijnlijk tandvlees
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				Geelzucht
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Rash, pruritus, alopecia	Urticaria, erytheem, petechiën, hyperhidrose, droge huid	Dermatitis, huiddepigmentatie
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Artralgie, myalgie	Spierspasmen, botpijn, rugpijn, nekpijn, gewrichtszwelling, pijn in extremiteit	Trismus
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Nierfunctiestoornis, dysurie, hematurie	

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Spontane erectie	Menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, vermoeidheid, griepachtige aandoening	Oedeem, ongemakkelijk gevoel op de borst, asthenie, pijn op de borst, pijn op de infusieplaats, koude rillingen	Extravasatie, paresthesie op de infusieplaats, warm gevoel
Onderzoeken			Alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd	Positieve Coombs-test <sup>c</sup>
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties			Infusiegerelateerde reactie	

Geïnccludeerde onderzoeken: astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), neuromyelitis optica-spectrumstoornis (ECU-NMO-301), 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 versie 21.0.

\*Zie paragraaf Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

<sup>a</sup> Abces omvat de volgende groep voorkeurstermen: abces ledemaat, colonabces, nierabces, subcutaan abces, tandabces, lever- en miltabces, perirectaal abces, rectaal abces.

<sup>b</sup> Meningokokkeninfectie omvat de volgende groep voorkeurstermen: meningokokkeninfectie, meningokokkensepsis, meningokokkenmeningitis, *Neisseria*-infectie.

<sup>c</sup>Bijwerkingen geïdentificeerd in postmarketingmeldingen

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De meest ernstige bijwerking in alle klinische onderzoeken was meningokokkensepsis dat vaak optreedt bij meningokokkeninfecties bij patiënten die worden behandeld met Soliris (zie rubriek 4.4). Andere gevallen van *Neisseria*-species zijn gemeld, waaronder sepsis met *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, niet-gespecificeerde *Neisseria*-species.

Antilichamen tegen Soliris werden gedetecteerd bij 2% van de PNH-patiënten met een ELISA-assay, bij 3% van de aHUS-patiënten en bij 2% van de NMOSD-patiënten met de *ECL bridging format assay*. In placebogecontroleerde onderzoeken naar refractaire gMG werden geen antilichamen tegen het geneesmiddel waargenomen. Zoals bij alle eiwitten bestaat het risico op immunogeniciteit.

In klinische onderzoeken naar PNH zijn gevallen van hemolyse gemeld wanneer een dosis van Soliris werd overgeslagen of uitgesteld (zie ook rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken naar aHUS zijn gevallen van complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie gemeld bij het overslaan of uitstellen van een dosis Soliris (zie ook rubriek 4.4).

### Pediatrie patiënten

Bij pediatrie en adolescente PNH-patiënten (in de leeftijd van 11 jaar tot jonger dan 18 jaar) die aan het pediatrie PNH-onderzoek M07-005 deelnamen, bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met dat wat werd waargenomen bij volwassen PNH-patiënten. De vaakst voorkomende bijwerking gemeld bij pediatrie patiënten was hoofdpijn.

Bij pediatrie aHUS-patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot jonger dan 18 jaar) die in de aHUS-onderzoeken C08-002, C08-003, C09-001r en C10-003 waren opgenomen, bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met het waargenomen profiel bij volwassen aHUS-patiënten.

De veiligheidsprofielen in de verschillende pediatrie subgroepen voor leeftijd blijken vergelijkbaar te zijn.

Soliris is niet onderzocht bij pediatrie patiënten met refractaire gMG of NMOSD.

#### Oudere populatie

Er werden geen algemene verschillen in de veiligheid gerapporteerd tussen oudere ( $\geq 65$  jaar) en jongere patiënten met refractaire gMG ( $< 65$  jaar) (zie rubriek 5.1).

#### Patiënten met andere ziektes

##### *Veiligheidsgegevens uit andere klinische onderzoeken*

Ondersteunende veiligheidsgegevens werden verkregen uit 12 voltooide klinische onderzoeken waarin 934 patiënten in andere populaties met andere aandoeningen dan PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD aan eculizumab werden blootgesteld. Er was één niet-gevaccineerde patiënt met gediagnosticeerde idiopathische membraneuze glomerulonefropathie bij wie zich meningokokkenmeningitis voordeed. De bijwerkingen die bij patiënten met andere ziektes dan PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD werden gemeld, kwamen overeen met die die werden gemeld bij patiënten met PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD (zie bovenstaande tabel 1). Uit deze klinische onderzoeken zijn geen specifieke bijwerkingen naar voren gekomen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AA25

Soliris is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG<sub>2/4k</sub>-antilichaam dat bindt aan het humane complementeiwit C5 en de activering van het terminale complement remt. Het antilichaam in Soliris bevat humane constante regio's en murine complementariteitsbepalende regio's die overgezet worden op de humane *framework* lichte-keten en zware-keten variabele regio's. Soliris is samengesteld uit twee 448 aminozuur zware ketens en twee 214 aminozuur lichte ketens en heeft een moleculair gewicht van ongeveer 148 kDa.

Soliris wordt geproduceerd in een muizenmyeloom (NS0-celijn) -expressiesysteem en gezuiverd door affiniteits- en ionverwisselingschromatografie. Het productieproces van de bulksubstantie omvat ook specifieke virusinactivering en -verwijdering.

#### Werkingsmechanisme

Eculizumab, de werkzame stof in Soliris, is een remmer van het terminale complement, dat met hoge affiniteit specifiek bindt aan het complementeiwit C5, waardoor de splitsing ervan tot C5a en C5b wordt geremd en de vorming van het terminale complementcomplex C5b-9 wordt voorkomen. Eculizumab beschermt de vroege componenten van de complementactivering die essentieel zijn voor opsonisatie van micro-organismen en voor de klaring van immuuncomplexen.

Bij PNH-patiënten worden door behandeling met Soliris de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse, geblokkeerd.

Serumconcentraties van eculizumab van ongeveer 35 microgram/ml zijn voldoende voor een vrijwel volledige remming van de door het terminale complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse bij de meeste PNH-patiënten.

Bij PNH resulteerde langdurige toediening van Soliris in een snelle en langdurige vermindering van de door complement-gemedieerde hemolytische activiteit.

Bij aHUS-patiënten worden door behandeling met Soliris de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde trombotische microangiopathie, geblokkeerd.

Alle patiënten vertoonden bij behandeling met Soliris bij toediening volgens de aanbevelingen een snelle en aanhoudende vermindering van de activiteit van het terminale complement.

Serumconcentraties van eculizumab van ongeveer 50-100 microgram/ml zijn voldoende voor een vrijwel volledige remming van de activering van het terminale complement bij alle aHUS-patiënten.

Bij aHUS resulteerde langdurige toediening van Soliris in een snelle en langdurige vermindering van de door complement-gemedieerde trombotische microangiopathie.

Bij refractaire gMG-patiënten veroorzaakt ongecontroleerde activering van het terminale complement een *Membrane Attack Complex* (MAC)-afhankelijke lysis en een C5a-afhankelijke ontsteking op de neuromusculaire overgang (*Neuromuscular Junction*, NMJ), wat leidt tot falen van neuromusculaire transmissie. Chronische toediening van Soliris resulteert in een onmiddellijke, volledige en langdurige remming van activiteit van het terminale complement (serumconcentraties van eculizumab  $\geq 116$  microgram/ml).

Bij NMOSD-patiënten leidt ongecontroleerde activering van het terminale complement, veroorzaakt door autoantilichamen tegen AQP4, tot het ontstaan van een MAC- en C5a-afhankelijke ontsteking, wat resulteert in necrose van astrocyten en een verhoogde permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière alsmede het afsterven van de omliggende oligodendrocyten en neuronen. Chronische toediening van Soliris resulteert in een onmiddellijke, volledige en langdurige remming van activiteit van het terminale complement (serumconcentraties van eculizumab  $\geq 116$  microgram/ml).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie*

De veiligheid en werkzaamheid van Soliris bij PNH-patiënten met hemolyse werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken (C04-001). Ook werden PNH-patiënten met Soliris behandeld in een eenarmig onderzoek van 52 weken (C04-002) en in een langetermijnverlengingsonderzoek (E05-001). Vóór ze Soliris kregen, werden de patiënten gevaccineerd tegen meningokokken. In alle onderzoeken bedroeg de dosis eculizumab 600 mg elke  $7 \pm 2$  dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 900 mg  $7 \pm 2$  dagen later en vervolgens 900 mg elke  $14 \pm 2$  dagen gedurende de resterende onderzoeksduur. Soliris werd toegediend als een 25 - 45 minuten (35 minuten  $\pm$  10 minuten) durende, intraveneuze infusie. Bovendien werd een observationeel, niet-interventioneel register voor patiënten met PNH (M07-001) opgesteld om de natuurlijke geschiedenis van PNH bij onbehandelde patiënten te kenmerken en de klinische resultaten gedurende behandeling met Soliris vast te leggen.

In onderzoek C04-001 (TRIUMPH) werden PNH-patiënten met ten minste vier transfusies in de voorafgaande 12 maanden, een concentratie van PNH-cellen van minstens 10%, bevestigd aan de hand van flowcytometrie, en een aantal bloedplaatjes van minstens 100.000/microliter willekeurig ingedeeld in een Soliris-groep (n = 43) of een placebogroep (n = 44). Vóór randomisering ondergingen alle patiënten een initiële observatieperiode om de behoefte aan RBC-transfusie te bevestigen en om de hemoglobineconcentratie (het vastgestelde punt) te bepalen dat de individuele eindpunten voor hemoglobineconcentratie en transfusie zou moeten definiëren. De vooraf vastgestelde hemoglobineconcentratie bedroeg maximaal 9 g/dl bij patiënten met symptomen en maximaal 7 g/dl bij patiënten zonder symptomen. De primaire eindpunten voor werkzaamheid waren de hemoglobineconcentratie (patiënten die een hemoglobineconcentratie boven het vastgestelde

hemoglobinepunt en geen RBC-transfusies nodig hadden gedurende de volledige periode van 26 weken) en de behoefte aan bloedtransfusies. Vermoeidheid en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven waren relevante secundaire eindpunten. Hemolyse werd voornamelijk bewaakt door een meting van de LDH-concentraties in serum; de hoeveelheid PNH-RBC's werd gecontroleerd aan de hand van flowcytometrie. Patiënten die bij baseline anticoagulantia en systemische corticosteroiden kregen, namen deze geneesmiddelen tijdens het onderzoek verder in. De belangrijkste patiëntkenmerken bij baseline waren met elkaar in overeenstemming (zie tabel 2).

In het niet-gecontroleerde onderzoek CO4-002 (SHEPHERD) kregen PNH-patiënten met ten minste één transfusie in de voorafgaande 24 maanden en ten minste 30.000 bloedplaatjes/microliter Soliris toegediend gedurende een periode van 52 weken. Gelijktijdig gebruikte medicatie omvatte antitrombotische middelen bij 63% van de patiënten en systemische corticosteroiden bij 40% van de patiënten. Zie tabel 2 voor patiëntkenmerken bij baseline.

**Tabel 2: Demografische gegevens en kenmerken van de patiënten in C04-001 en C04-002**

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 3	Soliris N = 97
Gemiddelde leeftijd (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geslacht-Vrouw (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Voorgeschiedenis van aplastische anemie of MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Gelijktijdige behandeling met steroïden/immunosuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Stopzetting behandeling	10	2	1
PRBC in voorafgaande 12 maanden (mediaan (Q1; Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Gemiddeld Hb-gehalte (g/dl) bij vastgesteld punt (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	NVT
LDH-spiegels vóór behandeling (mediaan, E/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Vrij hemoglobine bij baseline (mediaan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

In TRIUMPH vertoonden de met Soliris behandelde patiënten een significant verminderde ( $p < 0,001$ ) hemolyse wat leidde tot een verbetering van de anemie zoals aangegeven door de verhoogde hemoglobine stabilisatie en de verlaagde behoefte aan RBC-transfusies in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten (zie tabel 3). Deze effecten konden worden waargenomen bij patiënten in elk van de drie RBC-transfusiestrata vóór het onderzoek (4-14 eenheden; 15-25 eenheden; > 25 eenheden). Na een behandeling van 3 weken met Soliris meldden de patiënten minder vermoeidheid en een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Wegens de steekproefgrootte van de onderzoekspopulatie en de duur van het onderzoek konden de effecten van Soliris op trombotische voorvallen niet worden bepaald. In het SHEPHERD-onderzoek voltooiden 96 van de 97 in het onderzoek opgenomen patiënten het onderzoek (één patiënt overleed als gevolg van een trombotisch voorval). Een afname van de intravasculaire hemolyse, gemeten aan de hand van de LDH-spiegels in serum, hield aan gedurende de behandelingsperiode en resulteerde in een verminderde behoefte aan transfusies, een kleinere behoefte aan RBC-transfusies en minder vermoeidheid. Zie tabel 3.

**Tabel 3: Uitkomsten van de werkzaamheid in C04-001 en C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	P-waarde	Soliris N = 97	P-waarde
Percentage patiënten met gestabiliseerde hemoglobinespiegels aan het einde van het onderzoek	0	49	< 0,001	NVT	
PRBC getransfundeerd tijdens behandeling (mediaan)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Geen noodzaak van transfusie tijdens behandeling (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-spiegels aan einde van het onderzoek (mediaan, E/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH-AUC aan einde van het onderzoek (mediaan, E/l x dag)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Vrij hemoglobine aan einde van het onderzoek (mediaan, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-vermoeidheid (effectgrootte)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\*Resultaten van onderzoek C04-002 verwijzen naar vergelijkingen tussen de toestand vóór en die na behandeling.

Van de 195 patiënten uit onderzoek C04-001, C04-002 en andere initiële onderzoeken, werden de met Soliris behandelde PNH-patiënten opgenomen in een langdurig verlengingsonderzoek (E05-001). Alle patiënten behielden een vermindering van de intravasculaire hemolyse over een totale blootstellingstijd aan Soliris van 10 tot 54 maanden. Er waren minder trombotische voorvallen bij behandeling met Soliris dan gedurende dezelfde periode vóór behandeling. Deze bevinding werd alleen aangetoond in niet-gecontroleerde klinische onderzoeken.

Het PNH-register (M07-001) werd gebruikt voor de beoordeling van de werkzaamheid van Soliris bij PNH-patiënten zonder voorgeschiedenis van RBC-transfusies. Deze patiënten vertoonden een hoge activiteit van de ziekte zoals gedefinieerd door verhoogde hemolyse ( $LDH \geq 1,5x$  ULN) en de aanwezigheid van gerelateerde klinische symptomen: vermoeidheid, hemoglobinurie, abdominale pijn, kortademigheid (dyspneu), anemie (hemoglobine < 100 g/l), ernstige vasculaire bijwerking (inclusief trombose), dysfagie, of erectiele disfunctie.

In het PNH-register werd gezien dat patiënten die met Soliris behandeld werden vermindering in hemolyse en geassocieerde symptomen hadden. Na 6 maanden hadden patiënten die met Soliris behandeld werden en geen voorgeschiedenis van RBC-transfusies hadden, significant ( $p < 0,001$ ) lagere LDH-spiegels (mediaan LDH van 305 E/l; tabel 4). Bovendien vertoonde 74% van de patiënten zonder voorgeschiedenis van transfusie en die met Soliris behandeld werden, klinisch betekenisvolle verbeteringen in de FACIT-vermoeidheidsscore (d.w.z. een verhoging met 4 punten of meer) en 84% in de EORTC-vermoeidheidsscore (d.w.z. een verlaging met 10 punten of meer).

**Tabel 4: Uitkomsten van de werkzaamheid (LDH-spiegel en FACIT-vermoeidheid) bij patiënten met PNH zonder voorgeschiedenis van transfusies in M07-001**

Parameter	M07-001
	Soliris Geen transfusies
LDH-spiegel bij baseline (mediaan, E/l)	N=43 1.447
LDH-spiegel na 6 maanden (mediaan, E/l)	N=36 305
FACIT-vermoeidheidsscore bij baseline (mediaan)	N=25 32
FACIT-vermoeidheidsscore bij de laatst beschikbare beoordeling (mediaan)	N=31 44

FACIT-vermoeidheid wordt gemeten op een schaal van 0 tot 52, waarbij hogere waarden wijzen op minder vermoeidheid

#### *Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom*

Gegevens van 100 patiënten uit vier prospectieve, gecontroleerde onderzoeken – drie bij volwassen en adolescente patiënten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), één bij pediatrie en adolescentie patiënten (C10-003) – en van 30 patiënten uit één retrospectief onderzoek (C09-001r) werden gebruikt voor het beoordelen van de werkzaamheid van Soliris bij de behandeling van aHUS.

Onderzoek C08-002A/B was een prospectief, gecontroleerd, *open-label* onderzoek waarin patiënten werden opgenomen met aHUS in een vroeg stadium en met bewijs van klinische manifestaties van trombotische microangiopathie met een bloedplaatjestelling van  $\leq 150 \times 10^9/l$ , ondanks PF/PI, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrenzen.

Onderzoek C08-003A/B was een prospectief, gecontroleerd, *open-label* onderzoek waarin patiënten werden opgenomen met langdurige aHUS, die geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van trombotische microangiopathie vertoonden en die een langdurige PF/PI kregen ( $\geq 1$  PF/PI elke twee weken en maximaal 3 PF's/PI's per week gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis). Patiënten in beide prospectieve onderzoeken werden gedurende 26 weken met Soliris behandeld en de meeste patiënten namen deel aan een langdurig, *open-label* verlengingsonderzoek. Alle patiënten die aan beide prospectieve onderzoeken deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%.

De patiënten kregen vóór toediening van Soliris een meningokokkenvaccinatie of kregen tot 2 weken na vaccinatie een profylactische behandeling met geschikte antibiotica. In alle onderzoeken was de dosis Soliris bij volwassen en adolescentie aHUS-patiënten 900 mg elke  $7 \pm 2$  dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 1.200 mg  $7 \pm 2$  dagen later, daarna 1.200 mg elke  $14 \pm 2$  dagen tijdens de resterende duur van het onderzoek. Soliris werd toegediend als een 35 minuten durende intraveneuze infusie. Het doseringsschema bij pediatrie patiënten en adolescenten met een gewicht van minder dan 40 kg werd gedefinieerd op basis van een farmacokinetische (FK) simulatie die de aanbevolen dosis en het aanbevolen schema vastlegde op basis van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Primaire eindpunten waren verandering in aantal bloedplaatjes ten opzichte van de aanvangswaarde in onderzoek C08-002A/B en trombotische microangiopathie (TMA)-voorvalvrije status in onderzoek C08-003A/B. Bijkomende eindpunten waren het aantal interventies bij TMA, hematologische normalisatie, complete TMA-respons, veranderingen in LDH, nierfunctie en kwaliteit van leven. TMA-voorvalvrije status werd gedefinieerd als de afwezigheid gedurende minstens 12 weken van de volgende: daling van het aantal bloedplaatjes met  $> 25\%$  ten opzichte van de aanvangswaarde, PF/PI en nieuwe dialyse. Interventies voor TMA werden gedefinieerd als PF/PI of nieuwe dialyse. Hematologische normalisatie werd gedefinieerd als normalisatie van het aantal bloedplaatjes en LDH-spiegels die gehandhaafd bleven bij  $\geq 2$  opeenvolgende metingen gedurende  $\geq 4$  weken. Complete TMA-respons werd gedefinieerd als hematologische normalisatie en een daling met  $\geq 25\%$  voor serumcreatinine die gehandhaafd bleef bij  $\geq 2$  opeenvolgende metingen gedurende  $\geq 4$  weken.



Zie tabel 5 voor patiëntkenmerken bij baseline.

**Tabel 5: Demografische gegevens en kenmerken van de patiënten in C08-002A/B en C08-003A/B**

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tijd vanaf eerste diagnose tot screening in maanden, mediaan (min; max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot screening in maanden, mediaan (min; max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Aantal PF/PI-sessies voor huidige klinische manifestatie van TMA, mediaan (min; max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Aantal PF/PI-sessies in 7 dagen vóór de eerste dosis eculizumab, mediaan (min; max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ( $\times 10^9/l$ ), gemiddelde (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH bij baseline (E/l), gemiddelde (SD)	323 (138)	223 (70)
Patiënten zonder vastgestelde mutatie, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patiënten in het aHUS-onderzoek C08-002 A/B kregen Soliris gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode bleven de meeste patiënten Soliris krijgen door aan een verlengingsonderzoek deel te nemen. In aHUS-onderzoek C08-002A/B bedroeg de mediane duur van de behandeling met Soliris ongeveer 100 weken (spreiding: 2 tot 145 weken). Een vermindering van de activiteit van het terminale complement en een stijging van het aantal bloedplaatjes ten opzichte van de aanvangswaarden werden waargenomen na aanvang van gebruik van Soliris. Bij alle patiënten werd na aanvang van gebruik van Soliris een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Tabel 6 geeft een samenvatting van de resultaten voor de werkzaamheid van aHUS-onderzoek C08-002A/B. Alle percentages voor werkzaamheidseindpunten verbeterden of bleven gehandhaafd tot en met een behandeling van 2 jaar. Bij alle patiënten die een respons vertoonden, werd complete TMA-respons gehandhaafd. Wanneer de behandeling langer dan 26 weken werd voortgezet, bereikten en handhaafden twee bijkomende patiënten complete TMA-respons ten gevolge van normalisatie van LDH (1 patiënt) en een afname van serumcreatinine (2 patiënten).

De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd en bleef gehandhaafd tijdens een behandeling met Soliris. Vier van de vijf patiënten die dialyse nodig hadden bij opname in het onderzoek, konden dialyse stopzetten tijdens de duur van de behandeling met Soliris en één patiënt had nieuwe dialyse nodig. Patiënten meldden een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL).

In aHUS-onderzoek C08-002A/B waren de reacties op Soliris vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder vastgestelde mutaties in genen die coderen voor complementregulerende eiwitten.

Patiënten in aHUS-onderzoek C08-003A/B kregen Soliris gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode bleven de meeste patiënten Soliris krijgen door aan een verlengingsonderzoek deel te nemen. In aHUS-onderzoek C08-003A/B bedroeg de mediane duur van de behandeling met Soliris ongeveer 114 weken (spreiding: 26 tot 129 weken). Tabel 6 geeft een samenvatting van de resultaten van de werkzaamheid uit aHUS-onderzoek C08-003A/B.

In aHUS-onderzoek C08-003A/B waren de reacties op Soliris vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder vastgestelde mutaties in genen die coderen voor complementregulerende eiwitten. Bij alle patiënten werd na aanvang van gebruik van Soliris een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Alle percentages voor werkzaamheidseindpunten verbeterden of bleven gehandhaafd tot en met een behandeling van 2 jaar. Bij alle patiënten die een respons vertoonden, werd complete TMA-respons gehandhaafd. Wanneer de behandeling langer dan 26 weken werd voortgezet, bereikten en handhaafden zes bijkomende patiënten complete TMA-respons ten gevolge van een afname van serumcreatinine. Geen enkele patiënt had nieuwe dialyse nodig met Soliris. De nierfunctie, zoals gemeten met mediane eGFR, verbeterde tijdens een behandeling met Soliris.

**Tabel 6: Uitkomsten van de werkzaamheid in prospectieve aHUS-onderzoeken C08-002A/B en C08-003A/B**

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Na 26 weken	Na 2 jaar <sup>1</sup>	Na 26 weken	Na 2 jaar <sup>1</sup>
Normalisatie van aantal bloedplaatjes Alle patiënten, n (%) (95% BI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Patiënten met abnormale baseline, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
TMA-voorvalvrije status, n (%) (95% BI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Aantal interventies bij TMA				
Dagelijkse interventies vóór eculizumab, mediaan (min; max)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,23 (0,05; 1,09) 0	0,23 (0,05; 1,09) 0
Dagelijkse interventies tijdens eculizumab, mediaan (min; max)				
P-waarde	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001
Verbetering van CKD met ≥ 1 stadium, n (%) (95% BI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Verandering in eGFR ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : mediaan (spreiding)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Verbetering van eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% BI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Verandering in Hb > 20 g/l, n (%) (95% BI)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
Hematologische normalisatie, n (%) (95% BI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Complete TMA-respons, n (%) (95% BI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

<sup>1</sup> Bij *cut-off* van de gegevens (20 april 2012)

<sup>2</sup> Onderzoek C08-002: 3 patiënten kregen ESA, dat werd stopgezet na het instellen van eculizumab

<sup>3</sup> Onderzoek C08-003: 8 patiënten kregen ESA, dat bij 3 van hen werd stopgezet tijdens de behandeling met eculizumab

In aHUS-onderzoek C10-004 werden 41 patiënten opgenomen die verschijnselen hadden van trombotische microangiopathie (TMA). Om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek moesten patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal (LLN), bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum, en serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse. De mediane leeftijd van de patiënten was 35 jaar (spreiding: 18 tot 80 jaar). Alle patiënten die aan aHUS-onderzoek C10-004 deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%. Eenenvijftig procent van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie in een complement-regulerende factor of autoantilichaam. In totaal kregen 35 patiënten PF/PI vóór eculizumab. Tabel 7 geeft een samenvatting van de belangrijkste klinische en ziektegerelateerde kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-004.

**Tabel 7: Kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-004**

Parameter	aHUS-onderzoek C10-004 N = 41
Tijd vanaf diagnose van aHUS tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ( $\times 10^9/l$ ), mediaan (min; max)	125 (16; 332)
LDH bij baseline (E/l), mediaan (min; max)	375 (131; 3.318)
eGFR bij baseline (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediaan (min; max)	10 (6; 53)

Patiënten in aHUS-onderzoek C10-004 kregen Soliris gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode kozen de meeste patiënten ervoor om chronische dosering voort te zetten.

Na aanvang van Soliris werden een vermindering van de activiteit van het terminale complement en een stijging van het aantal bloedplaatjes ten opzichte van baseline waargenomen. Soliris verminderde de symptomen van complement-gemedieerde activiteit van TMA, zoals blijkt uit een stijging van het gemiddelde aantal bloedplaatjes na 26 weken ten opzichte van baseline. In aHUS C10-004 steeg het gemiddelde aantal bloedplaatjes ( $\pm$  SD) van  $119 \pm 66 \times 10^9/l$  bij baseline tot  $200 \pm 84 \times 10^9/l$  na één week; dit effect werd gehandhaafd tot en met 26 weken (gemiddeld aantal bloedplaatjes ( $\pm$  SD) in week 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/l$ ). De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd tijdens behandeling met Soliris. Twintig van de 24 patiënten die dialyse nodig hadden bij baseline konden dialyse stopzetten tijdens behandeling met Soliris. Tabel 8 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van aHUS-onderzoek C10-004.

**Tabel 8: Werkzaamheidsresultaten van het prospectief aHUS-onderzoek C10-004**

Werkzaamheidsparameter	aHUS-onderzoek C10-004 (N = 41) Na 26 weken
Verandering in aantal bloedplaatjes tot en met week 26 ( $10^9/l$ )	111 (-122; 362)
Hematologische normalisatie, n (%)	36 (88)
Mediane duur van hematologische normalisatie, weken (spreiding) <sup>1</sup>	46 (10; 74)
Complete TMA-respons, n (%)	23 (56)
Mediane duur van complete TMA-respons, weken (spreiding) <sup>1</sup>	42 (6; 74)
TMA-voorvalvrije status, n (%)	37 (90)
95% BI	77; 97
Percentage voor dagelijkse interventie als gevolg van TMA, mediaan (spreiding)	
Vóór eculizumab	0,63 (0; 1,38)
Tijdens behandeling met eculizumab	0 (0; 0,58)

<sup>1</sup> tot en met *cut-off* van gegevens (4 september 2012), met een mediane duur van behandeling met Soliris van 50 weken (spreiding: 13 weken tot 86 weken).

Behandeling met Soliris over een langere periode (mediaan 52 weken, gaande van 15 weken tot 126 weken) werd geassocieerd met een verhoogd aantal klinisch betekenisvolle verbeteringen bij volwassen aHUS-patiënten. Wanneer de behandeling met Soliris werd voortgezet gedurende meer dan 26 weken, bereikten drie bijkomende patiënten (63% van de patiënten in totaal) een complete TMA-respons en bereikten vier bijkomende patiënten (98% van de patiënten in totaal) hematologische normalisatie. Bij de laatste evaluatie bereikten 25 van 41 patiënten (61%) een verbetering in eGFR van  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ten opzichte van baseline.

### *Refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis*

Gegevens van 139 patiënten in twee prospectieve gecontroleerde onderzoeken (onderzoek C08-001 en ECU-MG-301) en één *open-label* verlengingsonderzoek (onderzoek ECU-MG-302) werden gebruikt voor het evalueren van de werkzaamheid van Soliris bij de behandeling van patiënten met refractaire gMG.

Onderzoek ECU-MG-301 (REGAIN) was een 26 weken durend dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek naar Soliris bij patiënten die geen succes hadden bij eerdere behandelingen en symptomatisch bleven. Honderdachtien (118) van de 125 (94%) patiënten hebben de behandelingsperiode van 26 weken voltooid en 117 (94%) patiënten hebben vervolgens deelgenomen aan onderzoek ECU-MG-302, een *open-label*, multicenter langdurig veiligheids- en werkzaamheidsverlengingsonderzoek waarin alle patiënten behandeling met Soliris kregen.

In onderzoek ECU-MG-301 werden gMG-patiënten met een positieve serologische test voor anti-AChR-antilichamen, MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) klinische classificatieklasse II tot IV en MG-ADL totale score  $\geq 6$  gerandomiseerd op hetzij Soliris (n = 62) of placebo (n = 63). Alle in het onderzoek opgenomen patiënten waren refractaire gMG-patiënten en voldeden aan de volgende vooraf gedefinieerde criteria:

1) Gefaalde behandeling gedurende ten minste één jaar met 2 of meer behandelingen met immunosuppressiva (hetzij in combinatie- of als monotherapie), d.w.z. patiënten bleven belemmeringen in dagelijkse bezigheden ondervinden ondanks behandelingen met immunosuppressiva

OF

2) Ten minste één gefaalde behandeling met immunosuppressiva en hadden chronische plasmawisseling of IVIg nodig om symptomen onder controle te houden, d.w.z. dat patiënten ten minste om de 3 maanden gedurende de afgelopen 12 maanden regelmatig plasmawisseling of IVIg nodig hadden voor de behandeling van spierzwakte.

Patiënten hebben vóór aanvang van de behandeling met Soliris meningokokkenvaccinatie ontvangen of hebben profylactische behandeling met geschikte antibiotica tot 2 weken na vaccinatie ontvangen. In de onderzoeken ECU-MG-301 en ECU-MG-302 was de dosis Soliris bij volwassen refractaire gMG-patiënten 900 mg elke  $7 \pm 2$  dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 1.200 mg in week  $5 \pm 2$  dagen, vervolgens 1.200 mg elke  $14 \pm 2$  dagen voor de duur van het onderzoek. Soliris werd toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 35 minuten.

Tabel 9 geeft de baselinekenmerken van de patiënten met refractaire gMG die waren opgenomen in onderzoek ECU-MG-301.

**Tabel 9: Demografische gegevens en kenmerken van patiënten in onderzoek ECU-MG-301**

	<b>Soliris (n=62)</b>	<b>Placebo (n=63)</b>
<b>Leeftijd bij MG-diagnose (jaar), Gemiddeld (min; max)</b>	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
<b>Vrouw, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Duur van MG (jaar), Gemiddeld (min; max)</b>	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
<b>Baseline MG-ADL-score</b>		
Gemiddeld (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Mediaan	10,0	9,0
<b>Baseline QMG-score</b>		
Gemiddeld (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Mediaan	17,0	16,0
<b>≥ 3 eerdere behandelingen met immunosuppressiva* sinds diagnose, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Aantal patiënten met eerdere exacerbaties sinds diagnose, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Aantal patiënten met eerdere MG-crisis sinds diagnose, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Ongeacht welke eerdere beademingsondersteuning sinds diagnose, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Ongeacht welke eerdere intubatie sinds diagnose (MGFA-klasse V), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)

\* Immunosuppressiva omvatten, maar worden niet beperkt tot, corticosteroïden, azathioprine, mycofenolaat, methotrexaat, ciclosporine, tacrolimus of cyclofosfamide.

Het primaire eindpunt voor onderzoek ECU-MG-301 was de verandering vanaf baseline in het MG profiel van Activiteiten van Dagelijks Leven (MG-ADL - een door de patiënt gerapporteerd meetresultaat, gevalideerd in gMG) totale score in week 26. De primaire analyse van de MG-ADL was een *Worst-Rank ANCOVA* met een gemiddelde beoordeling van 56,6 voor Soliris en 68,3 voor placebo op basis van 125 onderzochtpatiënten (p=0,0698).

Het belangrijkste secundaire eindpunt was de verandering vanaf baseline in het *Quantitative MG Scoring System* (QMG – een door de arts gerapporteerd meetresultaat, gevalideerd in gMG) totale score in week 26. De primaire analyse van de QMG was een *Worst-Rank ANCOVA* met een gemiddelde beoordeling van 54,7 voor Soliris en 70,7 voor placebo op basis van 125 onderzochtpatiënten (p=0,0129).

Werkzaamheidsresultaten voor de vooraf gespecificeerde herhaalde analyses van metingen van de primaire en secundaire eindpunten worden gegeven in tabel 10.

**Tabel 10: ECU-MG-301 veranderingen in werkzaamheidsresultaten vanaf baseline tot week 26**

Werkzaamheidseindpunten: verandering in totaalscore vanaf baseline in week 26	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Soliris verandering in verhouding tot placebo – verschil in kleinstekwadraten gemiddelde (95% BI)	p-waarde (met behulp van analyse van herhaalde metingen)
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 = *Standard Error of the Mean* (standaardfout van het gemiddelde); BI = betrouwbaarheidsinterval; MGC = *Myasthenia Gravis Composite* (Myasthenia Gravis Samengesteld); MG-QoL15 = *Myasthenia Gravis Quality of Life 15* (Myasthenia Gravis Kwaliteit van Leven 15)

In onderzoek ECU-MG-301 werd een klinische responder in de MG-ADL totale score gedefinieerd als het hebben van een verbetering van ten minste 3 punten. De proportie van klinische responders in week 26 zonder noodbehandeling was 59,7% bij Soliris in vergelijking met 39,7% bij placebo (p=0,0229).

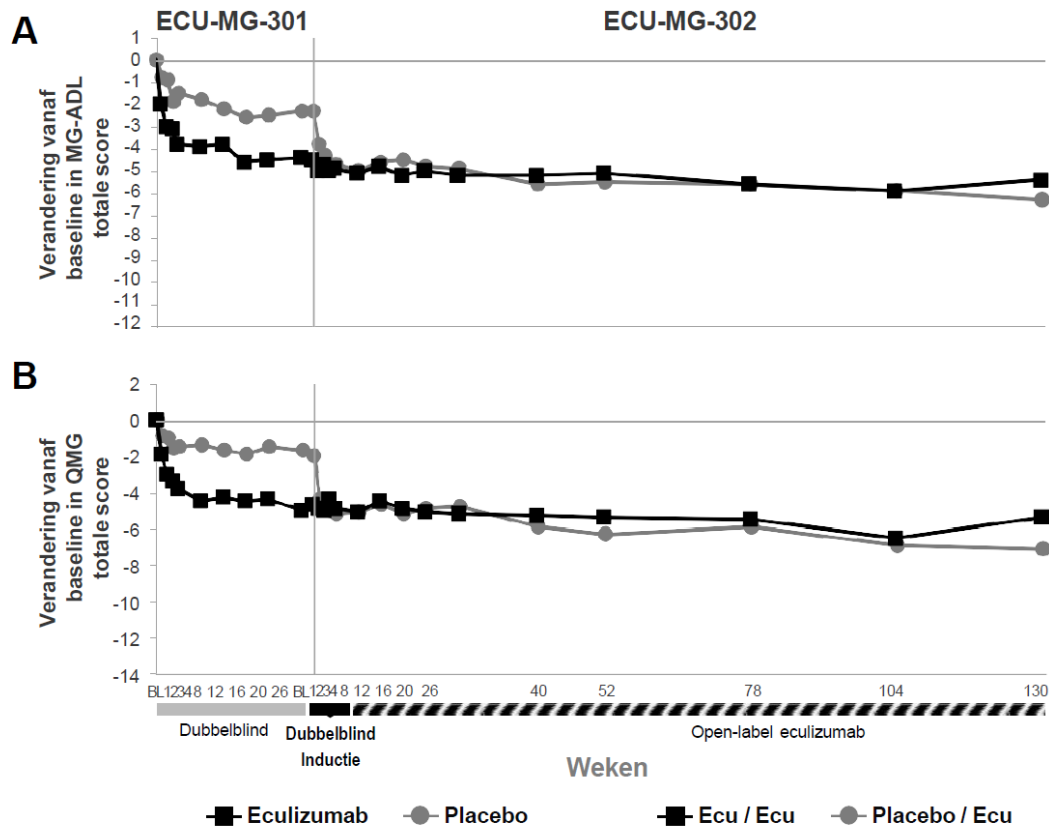
In onderzoek ECU-MG-301 werd een klinische responder in de QMG totale score gedefinieerd als het hebben van een verbetering van ten minste 5 punten. De proportie van klinische responders in week 26 zonder noodbehandeling was 45,2% bij Soliris in vergelijking met 19% bij placebo (p=0,0018).

Tabel 11 geeft een overzicht weer van de patiënten die gedurende de 26 weken klinische verslechtering meldten en van de patiënten die noodbehandeling nodig hadden.

**Tabel 11: Klinische verslechtering en noodbehandeling in ECU-MG-301**

Variabele	Statistiek	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Totaal aantal patiënten die klinische verslechtering meldten	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Totaal aantal patiënten die noodbehandeling nodig hadden	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Van de 125 patiënten die zijn opgenomen in ECU-MG-301, werden 117 patiënten vervolgens opgenomen in een langdurig verlengingsonderzoek (onderzoek ECU-MG-302), waarin allen Soliris ontvingen. Patiënten die eerder werden behandeld met Soliris in onderzoek ECU-MG-301 bleven op alle metingen (MG-ADL, QMG, MGC en MG-QoL15) een langdurig effect van Soliris aantonen gedurende een aanvullende behandeling met eculizumab van 130 weken in onderzoek ECU-MG-302. Voor patiënten die in onderzoek ECU-MG-301 met placebo werden behandeld (groep met placebo/eculizumab in onderzoek ECU-MG-302), trad een verbetering op na aanvang van de behandeling met eculizumab die behouden bleef gedurende meer dan 130 weken in onderzoek ECU-MG-302. Figuur 1 geeft de verandering weer vanaf baseline in zowel MG-ADL (A) als QMG (B) na een behandeling van 26 weken in onderzoek ECU-MG-301 en na een behandeling van 130 weken (n = 80 patiënten) in onderzoek ECU-MG-302.



**Figuur 1: Gemiddelde veranderingen vanaf baseline in MG-ADL (1A) en QMG (1B) tijdens onderzoeken ECU-MG-301 en ECU-MG-302**

In onderzoek ECU-MG-302 hadden artsen de optie om achtergrondbehandelingen met immunosuppressiva aan te passen. In deze situatie verlaagde 65,0% van de patiënten de dagelijkse dosis van ten minste 1 immunosuppressivum, terwijl 43,6% van de patiënten met een bestaande behandeling met immunosuppressiva stopte. De meest voorkomende reden voor verandering in de behandeling met immunosuppressiva was verbetering van MG-symptomen.

Tweeëntwintig (22) (17,6%) oudere patiënten met refractaire gMG (> 65 jaar oud) werden in de klinische onderzoeken behandeld met Soliris. Er werden geen substantiële verschillen in veiligheid en werkzaamheid in verband met leeftijd waargenomen.

#### *Neuromyelitis optica-spectrumstoornis*

Gegevens van 143 patiënten uit één gecontroleerd onderzoek (onderzoek ECU-NMO-301) en van 119 patiënten die vervolgens werden opgenomen in één *open-label* verlengingsonderzoek (onderzoek ECU-NMO-302) werden gebruikt ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van Soliris bij de behandeling van patiënten met NMOSD.

Onderzoek ECU-NMO-301 was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter fase 3-onderzoek naar Soliris bij patiënten met NMOSD.

In onderzoek ECU-NMO-301 werden NMOSD-patiënten met een positieve serologische test voor anti-AQP4-antilichamen, een voorgeschiedenis van ten minste 2 recidieven in de afgelopen 12 maanden of 3 recidieven in de afgelopen 24 maanden met ten minste 1 recidief in de 12 maanden voorafgaand aan de screening, en een score van  $\leq 7$  op de 'Expanded Disability Status Scale' (EDSS) in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar hetzij Soliris (n = 96) of placebo (n = 47). Tijdens het onderzoek werd toegestaan dat patiënten een achtergrondbehandeling met immunosuppressiva ontvingen in een stabiele dosis, met uitzondering van rituximab en mitoxantron.

Patiënten kregen hetzij een meningokokkenvaccinatie ten minste 2 weken vóór aanvang van de behandeling met Soliris hetzij een profylactische behandeling met geschikte antibiotica tot 2 weken na vaccinatie. In het klinisch ontwikkelingsprogramma voor eculizumab bij NMOSD was de dosis Soliris bij volwassen NMOSD-patiënten 900 mg elke  $7 \pm 2$  dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 1.200 mg in week  $5 \pm 2$  dagen, vervolgens 1.200 mg elke  $14 \pm 2$  dagen voor de duur van het onderzoek. Soliris werd toegediend als een intraveneuze infusie gedurende 35 minuten.

De meeste patiënten (90,9%) waren vrouwen. Ongeveer de helft was blank (49,0%). De mediane leeftijd bij de eerste toediening van het onderzoeksgeneesmiddel bedroeg 45 jaar.

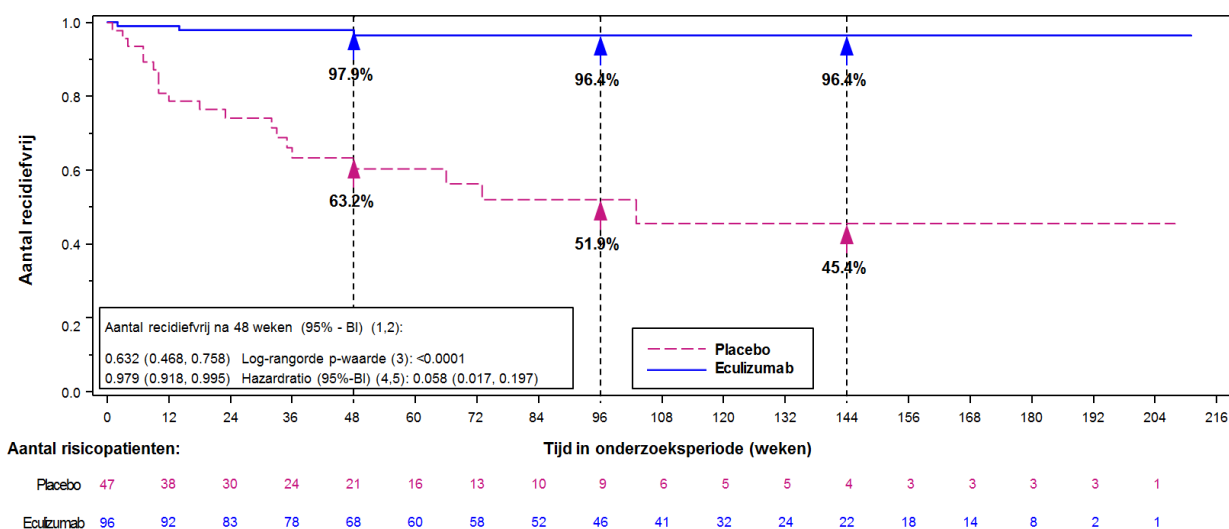
**Tabel 12: Ziektegeschiedenis en patiëntkenmerken bij baseline in onderzoek ECU-NMO-301**

Variabele	Statistiek	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Totaal (N = 143)
<b><i>NMOSD-geschiedenis</i></b>				
Leeftijd bij eerste klinische presentatie van NMOSD (jaar)	Gemiddelde (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (1,35)
	Mediaan	38,0	35,5	36,0
	Min; max	12; 73	5; 66	5; 73
Tijd vanaf eerste klinische presentatie van NMOSD tot eerste dosis van het onderzoeksgeneesmiddel (jaar)	Gemiddelde (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Mediaan	3,760	5,030	4,800
	Min; max	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Historisch aantal recidieven op jaarbasis binnen 24 maanden voorafgaand aan de screening	Gemiddelde (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Mediaan	1,92	1,85	1,92
	Min; max	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
<b><i>Patiëntkenmerken bij baseline</i></b>				
EDSS-score bij baseline	Gemiddelde (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Mediaan	4,00	4,00	4,00
	Min; max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Geen gebruik van IST bij baseline	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Afkortingen: ARR = adjudicated relapse rate; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunosuppressieve therapie; Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica-spectrumstoornis; SD = standaardafwijking.

Het primaire eindpunt voor onderzoek ECU-NMO-301 was de tijd tot eerste recidief tijdens het onderzoek waarvan de geldigheid beoordeeld werd door een onafhankelijke commissie die geblindeerd was voor de behandeling. Voor eculizumab werd er een significant effect op de tijd tot eerste, op geldigheid beoordeeld recidief tijdens het onderzoek waargenomen ten opzichte van placebo (afname van het relatieve risico met 94%; hazardratio 0,058;  $p < 0,0001$ ) (figuur 2). Met Soliris behandelde patiënten ondervonden een vergelijkbare verbetering in de tijd tot eerste tijdens het onderzoek beoordeelde recidief met of zonder gelijktijdige IST-behandeling.





**Figuur 2: Kaplan-Meier overlevingsschattingen voor de tijd tot eerste op geldigheid beoordeeld recidief tijdens het onderzoek in onderzoek ECU-NMO-301 – Volledige analyseset**

Gestratificeerde analyses zijn gebaseerd op vier randomisatiestrata:

(i) lage EDSS bij randomisatie ( $\leq 2,0$ ), (ii) hoge EDSS ( $\geq 2,5$  tot  $\leq 7$ ) en niet eerder behandeld bij randomisatie, (iii) hoge EDSS ( $\geq 2,5$  tot  $\leq 7$ ) en dezelfde IST('s) sinds het laatste recidief bij randomisatie, (iv) hoge EDSS ( $\geq 2,5$  tot  $\leq 7$ ) en gewijzigde IST('s) sinds het laatste recidief bij randomisatie.

1 Gebaseerd op de productlimietmethode van Kaplan-Meier.

2 Gebaseerd op de complementaire log-logtransformatie.

3 Gebaseerd op een gestratificeerde log-ranktest.

4 Gebaseerd op een gestratificeerd 'Cox proportional hazards'-model.

5 Betrouwbaarheidsinterval op basis van de Wald-test.

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunosuppressieve therapie

Opmerking: patiënten die geen op geldigheid beoordeeld recidief tijdens het onderzoek ervoeren, werden aan het einde van de onderzoeksperiode gecensureerd.

Het aantal op geldigheid beoordeelde recidieven tijdens het onderzoek op jaarbasis (*annualised relapse rate*, ARR) (95%-BI) voor eculizumab ten opzichte van placebo was 0,045 (0,013; 0,151), wat overeenkomt met een relatieve afname van de op geldigheid beoordeelde ARR tijdens het onderzoek met 95,5% voor patiënten behandeld met eculizumab ten opzichte van placebo ( $p < 0,0001$ ) (tabel 13).

**Tabel 13: Aantal op geldigheid beoordeelde recidieven tijdens het onderzoek op jaarbasis in onderzoek ECU-NMO-301 – Volledige analyseset**

Variabele	Statistiek	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Totaal aantal recidieven	Som	21	3
Totaal aantal patiëntjaren in de onderzoeksperiode	n	52,41	171,32
Aangepaste op geldigheid beoordeelde ARR <sup>a</sup>	Percentage	0,350	0,016
	95%-BI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Behandelingseffect <sup>a</sup>	Percentageverhouding (eculizumab/placebo)	...	0,045
	95%-BI	...	0,013; 0,151
	p-waarde	...	< 0,0001

<sup>a</sup> Gebaseerd op een Poisson-regressie aangepast voor randomisatiestrata en historische ARR binnen 24 maanden voorafgaand aan de screening.

Afkortingen: ARR = aantal recidieven op jaarbasis; BI = betrouwbaarheidsinterval.

In vergelijking met patiënten die met placebo werden behandeld, hadden met Soliris behandelde patiënten op jaarbasis een afname van hospitalisaties (0,04 voor Soliris versus 0,31 voor placebo), van

intraveneuze toedieningen van corticosteroiden voor de behandeling van acute recidieven (0,07 voor Soliris versus 0,42 voor placebo) en van plasmawisselingsbehandelingen (0,02 voor Soliris versus 0,19 voor placebo). De verdeling van de veranderingen vanaf baseline tot het einde van het onderzoek met betrekking tot andere secundaire eindpunten was in het voordeel van de behandeling met eculizumab ten opzichte van placebo voor alle metingen van neurologische invaliditeit (EDSS-score [ $p = 0,0597$ ] en mRS [nominale  $p = 0,0154$ ]), functionele invaliditeit (HAI [nominale  $p = 0,0002$ ]) en kwaliteit van leven (EQ-5D-VAS [nominale  $p = 0,0309$ ] en EQ-5D-Index [nominale  $p = 0,0077$ ]).

De finale analyse van onderzoek ECU-NMO-302 toont een significante en klinisch betekenisvolle afname van de ARR tijdens het onderzoek (bepaald door de behandelend arts) voor de behandeling met eculizumab op basis van de mediane (min; max) verandering (-1,825 [-6,38; 1,02],  $p < 0,0001$ ) in historische ARR (24 maanden voorafgaand aan de screening in onderzoek ECU-NMO-301).

In onderzoek ECU-NMO-302 hadden artsen de optie om achtergrondbehandelingen met immunosuppressiva aan te passen. In deze situatie was de vaakst voorkomende verandering in de behandeling met immunosuppressiva een verlaging van de dosis immunosuppressiva, wat bij 21,0% van de patiënten het geval was. Daarnaast werd bij 15,1% van de patiënten een bestaande behandeling met immunosuppressiva stopgezet.

Soliris (eculizumab) is niet onderzocht voor de behandeling van acute recidieven bij NMOSD-patiënten.

#### Pediatrische patiënten

##### *Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie*

In onderzoek M07-005 kregen in totaal 7 pediatrische PNH-patiënten, met een mediaan gewicht van 57,2 kg (spreiding van 48,6 tot 69,8 kg) en in de leeftijd van 11 tot 17 jaar (mediane leeftijd: 15,6 jaar) Soliris.

Behandeling met eculizumab bij het voorgestelde doseringsschema bij pediatrische patiënten ging gepaard met een daling van intravasculaire hemolyse, zoals gemeten aan de hand van de LDH-spiegel in serum. De behandeling leidde ook tot aanzienlijk minder bloedtransfusies of geen bloedtransfusies meer en een tendens in de richting van een algemene verbetering van de algemene functie. De werkzaamheid van een behandeling met eculizumab bij pediatrische PNH-patiënten blijkt overeen te komen met die welke is waargenomen bij volwassen PNH-patiënten die aan PNH-hoofdonderzoeken deelnamen (C04-001 en C04-002) (tabel 3 en 14).

**Tabel 14: Uitkomsten voor de werkzaamheid bij pediatriesch onderzoek M07-005 naar PNH**

	Gemiddelde (SD)	P-waarde	
		Rangtekentoets van Wilcoxon	Paarsgewijze t-toets
Verandering van LDH-waarde na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarde (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/l x dag)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Verandering in plasmavrij hemoglobine na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarde (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Verandering in type III RBC-kloongrootte ten opzichte van de aanvangswaarde (percentage afwijkende cellen)	1,80 (358,1)		
Verandering in PedsQL™ 4.0 generische kernschaal na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (patiënten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Verandering in PedsQL™ 4.0 generische kernschaal na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (ouders)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Verandering in PedsQL™ multidimensionale vermoeidheid na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (patiënten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Verandering in PedsQL™ multidimensionale vermoeidheid na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (ouders)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

*Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom*

In aHUS-onderzoek C09-001r kregen in totaal 15 pediatriesche patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot < 12 jaar) Soliris. Zevenenvertig procent van de patiënten had een vastgestelde mutatie van complementregulerende factoren of had autoantilichamen. De mediane duur van diagnose van aHUS tot de eerste dosis Soliris bedroeg 14 maanden (spreiding < 1 tot 110 maanden). De mediane tijd van actuele manifestatie van trombotische microangiopathie tot de eerste dosis Soliris bedroeg 1 maand (spreiding < 1 tot 16 maanden). De mediane duur van de behandeling met Soliris bedroeg 16 weken (spreiding 4 tot 70 weken) voor kinderen < 2 jaar (n=5) en 31 weken (spreiding 19 tot 63 weken) voor kinderen van 2 tot < 12 jaar (n=10).

In het algemeen bleken de resultaten voor de werkzaamheid bij deze pediatriesche patiënten overeen te stemmen met deze die werden waargenomen bij patiënten die in de aHUS-hoofdonderzoeken C08-002 en C08-003 waren opgenomen (tabel 6). Geen enkele pediatriesche patiënt had een nieuwe dialyse nodig tijdens de behandeling met Soliris.

**Tabel 15: Resultaten voor de werkzaamheid bij pediatrie patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C09-001r**

<b>Werkzaamheidsparameter</b>	<b>&lt; 2 jaar (n=5)</b>	<b>2 tot &lt; 12 jaar (n=10)</b>	<b>&lt; 12 jaar (n=15)</b>
Patiënten met normalisatie van het aantal bloedplaatjes, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Complete TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Aantal dagelijkse interventies als gevolg van TMA, mediaan (spreiding) Vóór eculizumab Tijdens behandeling met eculizumab	1 (0; 2) < 1 (0; < 1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	< 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Patiënten met verbetering van eGFR $\geq$ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Bij pediatrie patiënten met een kortere duur van een actuele, ernstige, klinische manifestatie van trombotische microangiopathie (TMA) vóór eculizumab was TMA onder controle en was de nierfunctie verbeterd met een behandeling met eculizumab (tabel 15).

Bij pediatrie patiënten met een langere duur van een actuele, ernstige manifestatie van TMA vóór eculizumab was TMA onder controle met een behandeling met eculizumab. De nierfunctie veranderde echter niet omwille van eerdere onomkeerbare beschadiging van de nieren (tabel 16).

**Tabel 16: Uitkomsten voor de werkzaamheid bij pediatrie patiënten in onderzoek C09-001r in overeenstemming met de duur van actuele, ernstige, klinische manifestatie van trombotische microangiopathie (TMA)**

	<b>Duur van actuele, ernstige, klinische manifestatie van TMA</b>	
	<b>&lt; 2 maanden N=10 (%)</b>	<b>&gt; 2 maanden N=5 (%)</b>
Normalisatie van het aantal bloedplaatjes	9 (90)	5 (100)
TMA-voorvalvrije status	8 (80)	3 (60)
Complete TMA-respons	7 (70)	0
Verbetering van eGFR $\geq$ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (70)	0*

\*Eén patiënt bereikte een verbetering van eGFR na een niertransplantatie

In totaal kregen 22 pediatrie en adolescente patiënten (in de leeftijd van 5 maanden tot 17 jaar) Soliris in aHUS-onderzoek C10-003.

In onderzoek C10-003 moesten deelnemende patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal (LLN), bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum boven de bovengrens van normaal, en een serumcreatininegehalte  $\geq$ 97 percentiel voor leeftijd, zonder de noodzaak van chronische dialyse. De mediane leeftijd van de patiënten was 6,5 jaar (spreiding: 5 maanden tot 17 jaar). Patiënten die aan aHUS-onderzoek C10-003 deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%. Vijftig procent van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie in een complement-regulerende factor of autoantilichaam. In totaal kregen 10 patiënten PF/PI vóór eculizumab. Tabel 17 geeft een samenvatting van de belangrijkste klinische en ziektegerelateerde kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-003.

**Tabel 17: Kenmerken bij baseline van pediatrie en adolescente patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-003**

Parameter	1 maand tot < 12 jaar (N=18)	Alle patiënten (N=22)
Tijd vanaf diagnose van aHUS tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ( $\times 10^9/l$ ), mediaan (min; max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH bij baseline (E/l), mediaan (min; max)	1.510 (282; 7.164)	1.244 (282; 7.164)
eGFR bij baseline (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediaan (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patiënten in aHUS-onderzoek C10-003 kregen Soliris gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode kozen de meeste patiënten ervoor om chronische dosering voort te zetten. Na aanvang van Soliris werd bij alle patiënten een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Soliris verminderde de symptomen van complement-gemedieerde activiteit van TMA, zoals blijkt uit een stijging van het gemiddelde aantal bloedplaatjes na 26 weken ten opzichte van baseline. Het gemiddelde aantal bloedplaatjes ( $\pm$  SD) steeg van  $88 \pm 42 \times 10^9/l$  bij baseline tot  $281 \pm 123 \times 10^9/l$  na één week; dit effect werd gehandhaafd tot en met 26 weken (gemiddeld aantal bloedplaatjes ( $\pm$  SD) in week 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd tijdens behandeling met Soliris. Negen van de 11 patiënten die dialyse nodig hadden bij baseline, hadden niet langer dialyse nodig na onderzoeksdag 15 van hun behandeling met eculizumab. Responsen waren vergelijkbaar voor alle leeftijden van 5 maanden tot 17 jaar. In aHUS-onderzoek C10-003 was de respons op Soliris vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder geïdentificeerde mutaties in genen die coderen voor complement-regulerende factoreiwitten of autoantilichamen tegen factor H.

Tabel 18 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van aHUS-onderzoek C10-003.

**Tabel 18: Werkzaamheidsresultaten van het prospectief aHUS-onderzoek C10-003**

Werkzaamheidsparameter	1 maand tot < 12 jaar (N=18) Na 26 weken	Alle patiënten (N=22) Na 26 weken
Complete hematologische normalisatie, n (%)	14 (78)	18 (82)
Mediane duur van complete hematologische normalisatie, weken (spreiding)	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Complete TMA-respons, n (%)	11 (61)	14 (64)
Mediane duur van complete TMA-respons, weken (spreiding) <sup>1</sup>	40 (13; 78)	37 (13; 78)
TMA-voorvalvrije status, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% BI	NVT	77; 99
Percentage voor dagelijkse interventie als gevolg van TMA, mediaan (spreiding)	NVT	0,4 (0; 1,7)
Vóór behandeling met eculizumab, mediaan	NVT	0 (0; 1,01)
Tijdens behandeling met eculizumab, mediaan		
Verbetering van eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Verandering in eGFR ( $\geq 15$ ml/min/1,73•m <sup>2</sup> ) na 26 weken, mediaan (spreiding)	64 (0;146)	58 (0; 146)
Verbetering van CKD met $\geq 1$ stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)

Werkzaamheidsparameter	1 maand tot < 12 jaar (N=18) Na 26 weken	Alle patiënten (N=22) Na 26 weken
PF/PI-voorvalvrije status, n (%)	16 (89)	20 (91)
Voorvalvrije status m.b.t. nieuwe dialyse, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% BI	NVT	85; 100

<sup>1</sup> tot en met *cut-off* van gegevens (12 oktober 2012), met een mediane duur van behandeling met Soliris van 44 weken (spreiding: 1 dosis tot 88 weken).

Behandeling met Soliris over een langere periode (mediaan 55 weken, gaande van 1 dag tot 107 weken) werd geassocieerd met een verhoogd aantal klinisch betekenisvolle verbeteringen bij pediatrie en adolescente aHUS-patiënten. Wanneer de behandeling met Soliris werd voortgezet gedurende meer dan 26 weken, bereikte één bijkomende patiënt (68% van de patiënten in totaal) een complete TMA-respons en bereikten twee bijkomende patiënten (91% van de patiënten in totaal) hematologische normalisatie. Bij de laatste evaluatie bereikten 19 van 22 patiënten (86%) een verbetering in eGFR van  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ten opzichte van baseline. Geen enkele patiënt had nieuwe dialyse nodig met Soliris.

#### *Refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis*

Soliris is niet geëvalueerd bij pediatrie patiënten met refractaire gMG.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Soliris in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van refractaire gMG (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

#### *Neuromyelitis optica-spectrumstoornis*

Soliris werd niet geëvalueerd bij pediatrie patiënten met NMOSD.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Soliris in een of meerdere subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van NMOSD (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Farmacokinetiek en geneesmiddelmetabolisme

#### Biotransformatie

Humane antilichamen ondergaan endocytotische afbraak in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem. Eculizumab bevat alleen van nature voorkomende aminozuren en heeft geen bekende actieve metabolieten. Humane antilichamen worden overwegend gekataboliseerd door lysosomale enzymen tot kleine peptiden en aminozuren.

#### Eliminatie

Er zijn voor Soliris geen specifieke onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de excretie/eliminatie routes via lever, nier, long en maag-darmkanaal. In normale nieren worden geen antilichamen uitgescheiden en deze kunnen vanwege hun afmeting niet worden gefiltreerd.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij 40 patiënten met PNH werd een één-compartimentsmodel gebruikt om de farmacokinetische parameters na meervoudige doses te bepalen. De gemiddelde klaring bedroeg  $0,31 \pm 0,12$  ml/uur/kg, het gemiddelde distributievolume bedroeg  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg; de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd  $11,3 \pm 3,4$  dagen. Bij gebruik van het doseringsschema voor PNH voor volwassen patiënten wordt de *steady-state* na 4 weken bereikt.

Bij PNH-patiënten correleert de farmacodynamische werking direct met de serumconcentraties van eculizumab, en handhaving van dalspiegels hoger dan  $\geq 35$  microgram/ml resulteert bij de meeste PNH-patiënten in een vrijwel volledige blokkade van de hemolytische activiteit.

Een FK analyse van een tweede populatie met een standaard één-compartimentsmodel werd uitgevoerd op de FK gegevens van meerdere doses van 37 aHUS-patiënten die het aanbevolen schema van Soliris kregen in onderzoeken C08-002A/B en C08-003A/B. In dit model bedroeg de klaring van Soliris bij een typische aHUS-patiënt van 70 kg 0,0139 l/uur en het distributievolume bedroeg 5,6 l. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 297 uur (ongeveer 12,4 dagen).

Het FK model van een tweede populatie werd toegepast op de FK gegevens van meerdere doses van 22 pediatrie aHUS-patiënten die het aanbevolen schema van Soliris kregen in aHUS C10-003. De klaring en het distributievolume van Soliris zijn afhankelijk van het gewicht, dat de basis is voor een op categorisch gewicht gebaseerd dosisschema bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2). Klaringwaarden van Soliris bij pediatrie aHUS-patiënten bedroegen 10,4, 5,3 en 2,2 ml/uur met een lichaamsgewicht van respectievelijk 70, 30 en 10 kg; de overeenstemmende waarden voor distributievolume bedroegen respectievelijk 5,23, 2,76 en 1,21 l. De overeenstemmende eliminatiehalfwaardetijd bleef vrijwel ongewijzigd binnen een spreiding van 349 tot 378 uur (ongeveer 14,5 tot 15,8 dagen).

De klaring en halfwaardetijd van eculizumab werden ook geëvalueerd tijdens interventies met plasmawisselingen. Plasmawisseling leidde tot een vermindering met ongeveer 50% van de concentratie van eculizumab na een interventie van 1 uur en de eliminatiehalfwaardetijd van eculizumab werd gereduceerd tot 1,3 uur. Bijkomende dosering wordt aanbevolen wanneer Soliris wordt toegediend aan aHUS-patiënten die een infusie met plasma of plasmawisseling krijgen (zie rubriek 4.2).

Alle aHUS-patiënten die met Soliris werden behandeld volgens de aanbevolen toediening, vertoonden een snelle en aanhoudende vermindering van de activiteit van het terminale complement. Bij aHUS-patiënten correleert de farmacodynamische activiteit direct met serumconcentraties van eculizumab en handhaving van dalspiegels van ongeveer 50-100 microgram/ml resulteert bij alle aHUS-patiënten in een vrijwel volledige blokkade van de activiteit van het terminale complement.

De PK-parameters zijn consistent bij de PNH-, aHUS-, refractaire gMG- en NMOSD-patiëntenpopulaties.

Een farmacodynamische activiteit gemeten als concentratie van vrije C5 van  $< 0,5$   $\mu\text{g/ml}$ , wordt gecorreleerd met een in wezen volledige blokkade van de activiteit van het terminale complement bij PNH-, aHUS-, refractaire gMG- en NMOSD-patiënten.

#### Specifieke populaties

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de farmacokinetiek van Soliris bij specifieke patiëntenpopulaties geïdentificeerd door geslacht, ras, leeftijd (geriatisch) of de aanwezigheid van nier- of leverfunctiestoornis. Een FK-populatieanalyse van gegevens die verzameld werden in onderzoeken met PNH-, aHUS-, gMG- en NMOSD-patiënten heeft aangetoond dat geslacht, ras, leeftijd (geriatisch) of de aanwezigheid van nier- of leverfunctiestoornis geen invloed hebben op de farmacokinetiek van eculizumab. Lichaamsgewicht was een significante covariabele die bij pediatrie patiënten tot een verminderde klaring van eculizumab leidde. Bijgevolg moet de dosering voor pediatrie patiënten gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht.

#### Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van eculizumab werd geëvalueerd in onderzoek M07-005 bij pediatrie PNH-patiënten (in de leeftijd van 11 tot jonger dan 18 jaar) en in onderzoeken C08-002, C08-003, C09-001r en C10-003 bij pediatrie aHUS-patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot minder dan 18 jaar) met een doseringsschema gebaseerd op het lichaamsgewicht.

Gewicht was een significante covariabele die bij de adolescente PNH-patiënten leidde tot een verminderde klaring van eculizumab van 0,0105 l/uur. De dosering voor pediatrische patiënten die minder dan 40 kg wegen, is gebaseerd op pediatrische patiënten met aHUS.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De specificiteit van eculizumab voor C5 in humaan serum werd in twee *in vitro* onderzoeken beoordeeld.

De weefselkruisreactiviteit van eculizumab werd beoordeeld door bepaling van de binding aan een panel van 38 humane weefsels. De C5-expressie in het panel van de in dit onderzoek onderzochte humane weefsels komt overeen met gepubliceerde rapporten over C5-expressie, aangezien de aanwezigheid van C5 is gemeld in glad en dwarsgestreept spierweefsel en in renaal proximaal tubulusepitheel. Er werd geen onverwachte weefselkruisreactiviteit waargenomen.

Reproductieonderzoek bij dieren met eculizumab werd niet uitgevoerd vanwege een gebrek aan farmacologische activiteit bij niet-humane soorten.

In een toxiciteitsonderzoek van 26 weken uitgevoerd bij muizen met een surrogaat antilichaam gericht tegen murien C5, had behandeling geen effect op de onderzochte toxiciteitsparameters. In de loop van het onderzoek werd bij zowel mannetjes- als vrouwtjesmuizen de hemolytische activiteit effectief geblokkeerd.

Er werden geen duidelijke behandelinggerelateerde effecten of negatieve effecten waargenomen in reproductietoxiciteitsonderzoeken bij muizen met een surrogaat terminaal complementremmend antilichaam dat werd gebruikt om de reproductieveiligheid van de C5-blokkade te beoordelen. In deze onderzoeken werden de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, de ontwikkelingstoxiciteit en pre- en postnatale ontwikkeling beoordeeld.

Wanneer de moeder werd blootgesteld aan het antilichaam in de fase van de organogenese, werden twee gevallen van retinadysplasie en één geval van navelbreuk vastgesteld bij 230 nakomelingen van moeders die blootgesteld waren aan de hogere antilichaamdosis (ongeveer 4 maal de maximaal aanbevolen dosis Soliris bij mensen, gebaseerd op een vergelijking van het lichaamsgewicht); de blootstelling gaf echter geen aanleiding tot een stijging van het foetale verlies of neonataal overlijden.

Er werden geen dieronderzoeken uitgevoerd om het genotoxisch en carcinogeen potentieel van eculizumab te evalueren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Monobasisch natriumfosfaat  
Dibasisch natriumfosfaat  
Natriumchloride  
Polysorbaat 80  
Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.



Na verdunning moet het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden. De chemische en fysische stabiliteit ervan werd echter tot 24 uur aangetoond bij een temperatuur van 2°C – 8°C.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons met Soliris in de oorspronkelijke verpakking kunnen **eenmalig gedurende een periode van maximaal 3 dagen** uit de koelkast worden verwijderd. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 ml concentraat in een injectieflacon (type I glas) met een stop (butyl, gesiliconiseerd) en een verzegeling (aluminium) met *flip-off* dop (polypropyleen).

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moet de Soliris-oplossing visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring.

##### *Instructies:*

Reconstitutie en verdunning moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de voorschriften voor goede werkmethoden, voornamelijk met betrekking tot de naleving van asepsis.

Zuig de volledige hoeveelheid Soliris op uit de injectieflacon(s) met behulp van een steriele injectiespuit.

Breng de aanbevolen dosis over in een infuuszak.

Verdun Soliris tot een eindconcentratie van 5 mg/ml door aan de infuuszak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie of 5% dextrose in water als verdunningsmiddel toe te voegen.

Het eindvolume van een 5 mg/ml verdunde oplossing is 60 ml voor 300 mg-doses, 120 ml voor 600 mg-doses, 180 ml voor 900 mg-doses en 240 ml voor 1.200 mg-doses. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

De infuuszak met de verdunde oplossing voorzichtig schudden om ervoor te zorgen dat het product en het verdunningsmiddel goed worden gemengd.

Voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing op kamertemperatuur komen door blootstelling aan de omgevingslucht.

Gooi eventueel ongebruikt product dat overblijft in een injectieflacon weg; het product bevat namelijk geen bewaarmiddelen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/393/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2007  
Datum van laatste verlenging: 18 juni 2012

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum:

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

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

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Verenigd Koninkrijk

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

#### **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

##### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

##### **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet in overleg met elke nationale bevoegde autoriteit een gecontroleerd geneesmiddelendistributiesysteem en voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van een patiëntenveiligheidskaart, uitwerken en deze programma's op nationaal niveau uitvoeren om te waarborgen dat:

1. Al het medisch personeel dat mogelijk eculizumab voorschrijft het geschikte voorlichtingsmateriaal krijgt.
2. Alle patiënten die met eculizumab worden behandeld een patiëntenveiligheidskaart krijgen.
3. Het geneesmiddel kan alleen worden gedistribueerd nadat schriftelijk is bevestigd dat de patiënt een meningokokkenvaccinatie en/of antibioticaprofylaxe heeft gekregen of zal krijgen.
4. Herinneringen voor vaccinatie naar de voorschrijvende artsen worden verstuurd.

Het voorlichtingsmateriaal moet in overleg met de nationale bevoegde autoriteit worden uitgewerkt en moet het volgende bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Richtlijnen voor de arts voor het voorschrijven
- Bijsluiter
- Informatieve brochures voor patiënt/ouder
- Patiëntenveiligheidskaart

De richtlijnen voor de arts voor het voorschrijven dienen specifiek gericht te zijn op de indicatie en dienen de volgende kernboodschappen te bevatten:

- Een behandeling met eculizumab verhoogt het risico op ernstige infectie en sepsis, in het bijzonder *Neisseria meningitidis* en andere *Neisseria*-species, waaronder gedissemineerde gonorrhoe.
- Alle patiënten moeten worden opgevolgd voor tekenen van meningokokkeninfectie.
- De noodzaak dat patiënten twee weken vóór toediening van eculizumab gevaccineerd worden tegen *Neisseria meningitidis* en/of antibioticaprofylaxe krijgen.

- De vereiste dat kinderen voordat ze met eculizumab worden behandeld, gevaccineerd worden tegen *Pneumococcus* en *Haemophilus influenzae*.
- Een belangrijk risico op *Aspergillus*-infectie bij patiënten die behandeld worden met eculizumab. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten geadviseerd worden om oplettend te zijn voor risicofactoren en voor klachten en symptomen die kunnen wijzen op een *Aspergillus*-infectie. Praktisch advies moet opgenomen worden in de richtlijnen voor de arts om het risico te beperken.
- Het risico op reacties op het infuus, met inbegrip van anafylaxie en advies over opvolging na het infuus.
- Het risico op het ontwikkelen van antilichamen tegen eculizumab.
- Het risico op ernstige hemolyse na stopzetting en uitstel van toediening van eculizumab, de criteria ervoor, de vereiste controle na de behandeling en de voorgestelde behandeling (alleen PNH).
- Het risico op ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na stopzetting en uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen, symptomen, controle en behandeling ervan (alleen aHUS).
- Het risico op aanzienlijke exacerbatie of recidief van de ziekte na het staken van de behandeling met eculizumab (refractaire gMG).
- De noodzaak om uitleg te geven aan patiënten/verzorgenden over het volgende en dat zij het volgende ook begrijpen:
  - de risico's van een behandeling met eculizumab
  - de tekenen en symptomen van sepsis/ernstige infectie en welke maatregel dient te worden genomen
  - richtlijnen voor de patiënt/verzorgende en de inhoud ervan
  - de noodzaak dat men de patiëntenveiligheidskaart bij zich heeft en dat men medisch personeel vertelt dat hij/zij met eculizumab wordt behandeld
  - de vereiste van vaccinaties/antibioticaprofylaxe
  - de opname in de registers
- Bijzonderheden van de PNH- en aHUS-registers, en hoe patiënten erin moeten worden opgenomen.

De richtlijnen voor de patiënt/ouder dienen specifiek gericht te zijn op de indicatie en dienen de volgende kernboodschappen te bevatten:

- Een behandeling met eculizumab verhoogt het risico op een ernstige infectie, in het bijzonder *Neisseria meningitidis* en andere *Neisseria*-species, waaronder gedissemineerde gonorrhoe.
- Tekenen en symptomen van een ernstige infectie en de noodzaak om spoedeisende medische zorg te krijgen.
- De patiëntenveiligheidskaart en de noodzaak die bij zich te hebben en medisch personeel te vertellen dat zij met eculizumab worden behandeld.
- Het belang van een meningokokkenvaccinatie voorafgaand aan de behandeling met eculizumab en/of antibioticaprofylaxe te krijgen.
- De noodzaak dat kinderen tegen *Pneumococcus* en *Haemophilus influenzae* worden gevaccineerd voordat ze met eculizumab worden behandeld.
- Het risico op reacties op het infuus met eculizumab, met inbegrip van anafylaxie, en de noodzaak van klinische controle na het infuus.
- Risico op ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (bij aHUS) na stopzetting/uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen en symptomen ervan en de aanbeveling om een voorschrijvend arts te raadplegen voordat de toediening van eculizumab wordt gestaakt/uitgesteld.
- Risico op ernstige hemolyse (bij PNH) na stopzetting/uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen en symptomen ervan en de aanbeveling om de voorschrijvende arts te raadplegen voordat de toediening van eculizumab wordt gestaakt/uitgesteld.
- Het risico op aanzienlijke exacerbatie of recidief van de ziekte (bij refractaire gMG) na staken/uitstel van toedieningen van eculizumab en de aanbeveling om de voorschrijvende arts te raadplegen alvorens toedieningen van eculizumab te staken/uit te stellen.
- Opname in de PNH- en aHUS-registers.

De patiëntenveiligheidskaart moet het volgende vermelden:

- Tekenen en symptomen van infectie en sepsis.
- Waarschuwing dat men onmiddellijk medische zorg nodig heeft indien het hierboven vermelde aanwezig is.
- Verklaring dat de patiënt eculizumab krijgt.
- Contactgegevens waar medisch personeel aanvullende informatie kan krijgen.

*De vergunninghouder dient jaarlijks een herinnering te sturen aan voorschrijvende artsen of apothekers die eculizumab voorschrijven/afleveren opdat de voorschrijvende arts/apotheker controleert of (her)vaccinatie tegen *Neisseria meningitidis* noodzakelijk is voor zijn/haar patiënten die met eculizumab worden behandeld.*

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**



## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****Doosetiket****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Soliris 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Eculizumab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml)

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal IgG<sub>2/4k</sub>-antilichaam dat met behulp van recombinante DNA-technologie geproduceerd wordt in een NS0-cel lijn.

Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing die moet worden geïnfundeed 5 mg/ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Natrium als chloride, dibasisch fosfaat, monobasisch fosfaat, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Concentraat voor oplossing voor infusie  
1 injectieflacon van 30 ml (10 mg/ml)

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik.  
Verdunnen vóór gebruik.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na verdunning moet het geneesmiddel gebruikt worden binnen 24 uur.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Alexion Europe SAS

103-105 rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Frankrijk

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/07/393/001

**13. PARTIJNUMMER**

Charge

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:

NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Injectieflacon voor eenmalig gebruik in type I glas**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Soliris 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie  
Eculizumab  
Voor intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

Verdunnen vóór gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Charge

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

30 ml (10 mg/ml)

**6. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Soliris 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie** eculizumab

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Soliris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Soliris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is Soliris?**

Soliris bevat de werkzame stof eculizumab; het behoort tot de categorie van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen genoemd worden. Eculizumab bindt aan en remt een specifiek eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt en voorkomt op die manier dat uw lichaamssystemen kwetsbare bloedcellen, nieren, spieren of oogzenuwen en ruggenmerg aanvallen en vernietigen.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

###### **Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie**

Soliris wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een bepaalde soort ziekte die het bloedsysteem aantast, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) genaamd. Bij patiënten met PNH kunnen de rode bloedcellen vernietigd worden. Dit kan aanleiding geven tot een laag aantal bloedcellen (anemie), vermoeidheid, moeilijkheden bij het functioneren, pijn, donkere urine, kortademigheid en bloedklonters. Eculizumab kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en dus ook het vermogen van het lichaam om zijn eigen, kwetsbare PNH-bloedcellen aan te vallen en te vernietigen.

###### **Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom**

Soliris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een bepaalde soort ziekte die het bloedsysteem en de nieren aantast, atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) genaamd. Bij patiënten met aHUS kunnen hun nieren en bloedcellen, waaronder bloedplaatjes, ontstoken zijn. Dit kan leiden tot een laag aantal bloedcellen (trombocytopenie en bloedarmoede), verminderde of helemaal geen nierfunctie meer, bloedstolsels, vermoeidheid en moeilijkheden bij het functioneren. Eculizumab kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en dus ook het vermogen van het lichaam om zijn eigen, kwetsbare bloed- en niercellen aan te vallen en te vernietigen.

###### **Refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis**

Soliris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een bepaalde soort ziekte die de spieren aantast en die gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) wordt genoemd. Bij patiënten met gMG kunnen hun spieren aangevallen en beschadigd worden door het immuunsysteem, wat kan leiden tot ernstige spierzwakte, verminderde mobiliteit, kortademigheid, extreme vermoeidheid, risico

op aspiratie en duidelijke belemmeringen van dagelijkse bezigheden. Soliris kan de inflammatoire respons van het lichaam en het vermogen ervan de eigen spieren aan te vallen en te vernietigen blokkeren om spiercontractie te verbeteren, waardoor de symptomen van de ziekte en het effect van de ziekte op de dagelijkse bezigheden worden verminderd. Soliris is specifiek bedoeld voor patiënten die symptomen blijven vertonen ondanks behandeling met andere bestaande MG-therapieën.

### **Neuromyelitis optica-spectrumstoornis**

Soliris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een bepaalde soort ziekte die voornamelijk de oogzenuwen en het ruggenmerg aantast en die neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD) wordt genoemd. Bij patiënten met NMOSD worden hun oogzenuwen en ruggenmerg aangevallen en beschadigd door het immuunsysteem, wat kan leiden tot blindheid in één of beide ogen, zwakte of verlamming van de benen of armen, pijnlijke spasmen, gevoelsverlies en duidelijke belemmeringen van dagelijkse bezigheden. Soliris kan de ontstekingsreactie van het lichaam en het vermogen ervan de eigen oogzenuwen en het eigen ruggenmerg aan te vallen en te vernietigen blokkeren, waardoor de verschijnselen van de ziekte en het effect van de ziekte op de dagelijkse bezigheden worden verminderd.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor eculizumab, eiwitten afkomstig van muizenproducten, andere monoklonale antilichamen, of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent niet gevaccineerd tegen een meningokokkeninfectie, tenzij u antibiotica inneemt tot 2 weken na uw vaccinatie om zo het risico op infectie te verminderen.
- U heeft een meningokokkeninfectie.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### **Waarschuwing voor meningokokkeninfectie en andere *Neisseria*-infecties**

Door behandeling met Soliris kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties afnemen, in het bijzonder tegen bepaalde organismen die een meningokokkeninfectie (ernstige infectie van de hersenvliezen en sepsis) en andere *Neisseria*-infecties, waaronder verspreide gonorrhoe, veroorzaken.

Raadpleeg uw arts vóór aanvang van de behandeling met Soliris om er ervoor te zorgen dat u ten minste 2 weken vóór u de behandeling start, wordt gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, een organisme dat een meningokokkeninfectie veroorzaakt, of om ervoor te zorgen dat u antibiotica inneemt om het risico van infectie tot 2 weken na vaccinatie te beperken. Vergewis u ervan dat uw laatste meningokokkenvaccinatie nog geldig is. U moet zich er ook van bewust zijn dat vaccinatie dit type infectie mogelijk niet voorkomt. Het is mogelijk dat uw arts van oordeel is dat u, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen, bijkomende maatregelen dient te nemen om infectie te vermijden.

Als u risico loopt op gonorrhoe, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Symptomen van een meningokokkeninfectie

Omdat het belangrijk is dat bepaalde typen infecties bij patiënten die Soliris krijgen toegediend snel worden herkend en behandeld, ontvangt u een kaart die u bij u moet dragen waarop specifieke waarschuwingssymptomen vermeld staan. Deze kaart heet de 'Patiëntenveiligheidskaart'.

Als zich bij u een van de volgende symptomen voordoet, moet u uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen:

- hoofdpijn met misselijkheid of braken
- hoofdpijn met een stijve nek of rug



- koorts
- huiduitslag
- verwardheid
- hevige spierpijn in combinatie met griepachtige symptomen
- gevoeligheid voor licht

#### Behandeling van een meningokokkeninfectie op reis

Als u reist in een afgelegen gebied waar u geen contact kunt opnemen met uw arts of waar u tijdelijk geen medische behandeling kunt ontvangen, kan uw arts vooraf als voorzorgsmaatregel een voorschrift/recept uitschrijven voor een antibioticum tegen *Neisseria meningitidis* dat u bij u draagt. Als zich bij u een van bovenstaande symptomen voordoet, moet u het antibioticum als voorgeschreven innemen. U moet eraan denken zo snel mogelijk een arts te raadplegen, ook al voelt u zich beter nadat u het antibioticum heeft ingenomen.

#### **Infecties**

Informeer uw arts voordat u start met Soliris als u een infectie heeft.

#### **Allergische reacties**

Soliris bevat een eiwit en eiwitten kunnen bij sommige mensen allergische reacties veroorzaken.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties worden gevaccineerd.

#### **Ouderen**

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor de behandeling van patiënten van 65 jaar en ouder.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Soliris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

#### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens en tot 5 maanden na de behandeling moet worden overwogen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

#### Zwangerschap/borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Soliris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

#### **Soliris bevat natrium**

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,88 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 240 ml in de maximale dosis. Dit komt overeen met 44% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden als u een gecontroleerd natriumdiet volgt. Na verdunning met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,67 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 240 ml in de maximale

dosis. Dit komt overeen met 33,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden als u een gecontroleerd natriumdiet volgt.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ten minste 2 weken vóór u met de behandeling met Soliris begint, dient uw arts u een vaccin tegen meningokokkeninfectie toe als dit nog niet eerder was toegediend of als uw vaccinatie verlopen is. Als uw kind jonger is dan het zou moeten zijn voor vaccinatie of als u niet ten minste 2 weken vóór de start van uw behandeling met Soliris bent gevaccineerd, zal uw arts antibiotica voorschrijven tot 2 weken na uw vaccinatie om zo het risico op infectie te verminderen.

Uw arts zal uw kind dat jonger is dan 18 jaar, een vaccin toedienen tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep.

#### Instructies voor correct gebruik

De behandeling wordt toegediend door uw arts of ander medisch personeel via infusie van verdunde Soliris uit een infuuszak via een slangetje rechtstreeks in een van uw aders. Aanbevolen wordt dat voor het begin van uw behandelingen, de zogeheten initiële fase, een periode van vier weken wordt aangehouden en dat deze wordt gevolgd door een onderhoudsfase.

#### Als u dit geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van PNH

Voor volwassenen:

- **Initiële fase:**  
Wekelijks gedurende de eerste vier weken dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Soliris toe. Elke infusie bestaat uit een dosis van 600 mg (2 injectieflacons van 30 ml) en neemt 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) in beslag.
- **Onderhoudsfase:**
  - In de vijfde week dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Soliris toe in een dosis van 900 mg (3 injectieflacons van 30 ml) gedurende een periode van 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten).
  - Na de vijfde week dient uw arts als langdurige behandeling elke twee weken 900 mg verdunde Soliris toe.

#### Als u dit geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van aHUS, refractaire gMG of NMOSD

Voor volwassenen:

- **Initiële fase:**  
Wekelijks gedurende de eerste vier weken dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Soliris toe. Elke infusie bestaat uit een dosis van 900 mg (3 injectieflacons van 30 ml) en neemt 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) in beslag.
- **Onderhoudsfase:**
  - In de vijfde week dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Soliris toe in een dosis van 1.200 mg (4 injectieflacons van 30 ml) gedurende een periode van 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten).
  - Na de vijfde week dient uw arts als langdurige behandeling elke twee weken 1.200 mg verdunde Soliris toe.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH of aHUS en die 40 kg of meer wegen, worden behandeld met de dosis voor volwassenen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH of aHUS en die minder dan 40 kg wegen, hebben een lagere dosis nodig op basis van hun gewicht. Uw arts zal dit berekenen.

Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH en aHUS:

Lichaamsgewicht	Initiële fase	Onderhoudsfase
30 tot < 40 kg	600 mg wekelijks, x 2	900 mg in week 3; daarna 900 mg elke 2 weken
20 tot < 30 kg	600 mg wekelijks, x 2	600 mg in week 3; daarna 600 mg elke 2 weken
10 tot < 20 kg	600 mg wekelijks, x 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 2 weken
5 tot < 10 kg	300 mg wekelijks, x 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 3 weken

Personen die plasmawisseling ondergaan, kunnen bijkomende doses van Soliris krijgen.

Na elke infusie wordt u ongeveer één uur geobserveerd. De instructies van uw arts moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

#### **Heeft u te veel van dit middel gekregen?**

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis Soliris toegediend heeft gekregen dan is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts voor advies.

#### **Bent u een afspraak voor behandeling met Soliris vergeten?**

Als u een afspraak vergeet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voor advies en zie de rubriek 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' hieronder.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel voor PNH**

Onderbreking of beëindiging van de behandeling met Soliris kan ertoe leiden dat uw symptomen van PNH snel en ernstiger terugkeren. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en zal u de risico's uitleggen. Uw arts zal u nauwlettend willen opvolgen gedurende minstens 8 weken.

Het risico van stopzetting van Soliris omvat onder meer een versterkte vernietiging van uw rode bloedcellen, wat kan leiden tot:

- een aanzienlijke daling van uw aantal rode bloedcellen (bloedarmoede),
- verwardheid of verandering in uw alertheid,
- pijn op de borst of angina pectoris,
- een stijging van uw creatininespiegel in serum (problemen met uw nieren) of
- trombose (stolselvorming in het bloed).

Als u een of meer van deze symptomen vertoont, raadpleeg dan uw arts.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel voor aHUS**

Onderbreking of beëindiging van de behandeling met Soliris kan ertoe leiden dat uw symptomen van aHUS terugkeren. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en zal u de risico's uitleggen. Uw arts zal u nauwlettend willen opvolgen.

Het risico van stopzetting van Soliris omvat onder meer een verergering van de ontsteking van uw bloedplaatjes, wat kan leiden tot:

- een aanzienlijke daling van uw aantal bloedplaatjes (trombocytopenie),
- een aanzienlijke stijging in de vernietiging van uw rode bloedcellen,
- minder plassen (problemen met uw nieren),
- een stijging van uw serumcreatininegehalte (problemen met uw nieren),
- verwardheid of verandering in uw alertheid,
- pijn op de borst of angina pectoris,
- kortademigheid, of
- trombose (stolselvorming in het bloed).

Als u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel voor refractaire gMG**

Onderbreking of stoppen van de behandeling met Soliris kan ertoe leiden dat uw symptomen van gMG terugkeren. Praat met uw arts voordat u stopt met Soliris. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen en risico's met u bespreken. Uw arts zal u ook nauwlettend willen opvolgen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel voor NMOSD**

Onderbreking of stoppen van de behandeling met Soliris kan ertoe leiden dat uw verschijnselen van NMOSD verergeren en terugkeren. Praat met uw arts voordat u stopt met Soliris. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen en risico's met u bespreken. Uw arts zal u ook nauwlettend willen opvolgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en de risico's en voordelen van Soliris aan u uitleggen voorafgaand aan de behandeling.

De meest ernstige bijwerking was meningokokkensepsis.

Als u symptomen van een meningokokkeninfectie heeft (zie rubriek 2 - Waarschuwing voor meningokokkeninfectie en andere *Neisseria*-infecties), moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen inhouden, vraag uw arts dan om uitleg.

**Zeer vaak:** kan meer dan 1 op 10 personen treffen: hoofdpijn.

**Vaak:** kan tot 1 op 10 personen treffen:

- infectie van de long (pneumonie), verkoudheid (nasofaryngitis), infectie van de urinewegen (urineweginfectie)
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie), vermindering in rode bloedcellen waardoor de huid bleek kan worden en zwakte of kortademigheid kunnen optreden
- slaperigheid
- duizeligheid, smaakstoornissen (dysgeusie), hoge bloeddruk
- infectie van de bovenste luchtwegen, hoesten, keelpijn (orofaryngeale pijn), ontsteking van de luchtwegen met hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis), koortslip (herpes simplex)
- diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, huiduitslag, haaruitval (alopecia), jeukende huid (pruritus)
- pijn in de gewrichten (armen en benen)
- koorts (pyrexie), vermoeidheid, griepachtige aandoening

**Soms:** kan tot 1 op 100 personen treffen:

- ernstige infectie (meningokokkeninfectie), sepsis, septische shock, virusinfectie, infectie van de onderste luchtwegen, buikgriep (gastro-intestinale infectie), blaasontsteking (cystitis)
- infectie, schimmelinfectie, ophoping van etter (abces), bepaald type huidinfectie (cellulitis), griep (influenza), sinusitis, tandinfectie (abces)
- relatief weinig plaatjes in het bloed (trombocytopenie), laag aantal lymfocyten, een specifieke soort witte bloedcellen (lymfopenie), hartkloppingen
- ernstige allergische reactie die ademhalingsproblemen en duizeligheid veroorzaakt (anafylactische reactie), overgevoeligheid
- verlies van eetlust
- depressie, angst, stemmingswisselingen
- tintelingen in een deel van het lichaam (paresthesie), beven
- wazig zien
- oorsuizingen, draaiduizeligheid (vertigo)
- plotse en snelle ontwikkeling van extreem hoge bloeddruk, lage bloeddruk, opvliegers, aderaandoening
- dyspneu (ademhalingsproblemen), bloedneus, neusverstopping (nasale congestie), keelirritatie, loopneus (rinorroe)
- ontsteking van het peritoneum (het buikvlies dat zich rond de meeste organen in de buik bevindt), constipatie, maagproblemen na het eten (dyspepsie), opgezette buik

- netelroos, rode huid, droge huid, rode of paarse vlekken onder de huid, meer zweten
- spierkramp, spierpijn, rug- en nekpijn, botpijn, opgezwollen gewricht, pijn in de ledematen (armen en benen)
- nierfunctiestoornis, moeilijk of pijnlijk plassen (dysurie), bloed in urine
- spontane erectie
- zwelling (oedeem), ongemak op de borst, gevoel van zwakte (asthenie), pijn op de borst, pijn op de infusieplaats, koude rillingen
- verhoging van leverenzymen, verminderde hoeveelheid van het bloedvolume dat uit rode bloedcellen bestaat, verlaagd gehalte van het eiwit in rode bloedcellen waarmee zuurstof wordt getransporteerd
- infusiegerelateerde reactie

**Zelden:** kan tot 1 op de 1.000 personen treffen:

- infectie door schimmels (*Aspergillus*-infectie), infectie van het gewricht (bacteriële artritis), *Haemophilus influenzae* infectie, tandvleesinfectie, impetigo, bacteriële seksueel overdraagbare ziekte (gonorroe)
- huidtumor (melanoom), beenmergaandoening
- vernietiging van rode bloedcellen (hemolyse), klonteren van cellen, abnormale stollingsfactor, abnormale bloedstolling
- ziekte met overactieve schildklier (ziekte van Graves)
- slaapstoornis, abnormale dromen
- flauwvallen
- oogirritatie
- blauwe plekken
- ongewone terugstroming van voedsel uit de maag, tandvleespijn
- vergeling van de huid en/of ogen (geelzucht)
- ontsteking van de huid, huidskleurstoornis
- mondspierspasme
- menstruele stoornis
- abnormale lekkage van het geïnfundeerde geneesmiddel uit de ader, abnormaal gevoel op de infusieplek, opvliegers

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Injectieflacons met Soliris in de oorspronkelijke verpakking kunnen **eenmalig gedurende een periode van maximaal 3 dagen** uit de koelkast worden verwijderd. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na verdunning moet het product binnen 24 uur gebruikt worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is eculizumab (300 mg/30 ml in een injectieflacon, overeenkomend met 10 mg/ml).
  - De andere stoffen in dit middel zijn:
    - monobasisch natriumfosfaat
    - dibasisch natriumfosfaat
    - natriumchloride
    - polysorbaat 80 (plantaardige herkomst)
- Oplosmiddel: water voor injectie

### **Hoe ziet Soliris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Soliris heeft de verschijningsvorm van een concentraat voor oplossing voor infusie (30 ml in een injectieflacon – verpakkingsgrootte van 1).  
Soliris is een heldere en kleurloze oplossing.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

Almac Pharma Services  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon BT63 5QD  
Verenigd Koninkrijk

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in -.**

### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

---

## Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor gebruik en hantering van Soliris

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

### 1- Hoe wordt Soliris afgeleverd?

Elke injectieflacon van Soliris bevat 300 mg van de werkzame stof in 30 ml oplossing van het product.

### 2- Vóór toediening

Reconstitutie en verdunning moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de voorschriften voor goede werkmethode, met name wat betreft de naleving van asepsis.

Soliris moet vóór toediening worden bereid door hiervoor bevoegd medisch personeel waarbij gebruik wordt gemaakt van een aseptische techniek.

- Controleer visueel de oplossing van Soliris op vaste deeltjes en verkleuring.
- Zuig de benodigde hoeveelheid Soliris op uit de injectieflacon(s) met behulp van een steriele injectiespuit.
- Breng de aanbevolen dosis over in een infuuszak.
- Verdun Soliris tot een eindconcentratie van 5 mg/ml (initiële concentratie gedeeld door twee) door toevoeging van de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel aan de infuuszak. Gebruik voor 300 mg-doses 30 ml Soliris (10 mg/ml) en voeg 30 ml verdunningsmiddel toe. Gebruik voor 600 mg-doses 60 ml Soliris en voeg 60 ml verdunningsmiddel toe. Gebruik voor 900 mg-doses 90 ml Soliris en voeg 90 ml verdunningsmiddel toe. Gebruik voor 1.200 mg-doses 120 ml Soliris en voeg 120 ml verdunningsmiddel toe. Het eindvolume van een 5 mg/ml verdunde oplossing van Soliris is 60 ml voor 300 mg-doses, 120 ml voor 600 mg-doses, 180 ml voor 900 mg-doses of 240 ml voor 1.200 mg-doses.
- Verdunningsmiddelen zijn natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie of 5% dextrose in water.
- Voor een goede menging van het geneesmiddel en het verdunningsmiddel de infuuszak met de verdunde Soliris-oplossing voorzichtig schudden.
- Voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing op kamertemperatuur [18°C – 25°C] komen door blootstelling aan de omgevingslucht.
- De verdunde oplossing mag niet worden verwarmd in een microgolfoven of met enige andere warmtebron anders dan de heersende kamertemperatuur.
- Eventueel ongebruikt geneesmiddel in een injectieflacon weggooien aangezien het geneesmiddel geen conserveermiddelen bevat.
- Verdunde oplossingen van Soliris kunnen maximaal 24 uur vóór toediening bij 2°C – 8°C worden bewaard.

### 3- Toediening

- Soliris niet toedienen als een intraveneuze push- of bolusinjectie.
- Soliris mag alleen via intraveneuze infusie worden toegediend.
- De verdunde oplossing van Soliris moet worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 25 tot 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) bij volwassenen en gedurende 1 tot 4 uur bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar door middel van de zwaartekracht, met een spuitpomp of een infusiepomp. Tijdens toediening aan de patiënt hoeft de verdunde oplossing van Soliris niet tegen licht te worden beschermd.

Na infusie moet de patiënt gedurende één uur worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van Soliris een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en vier uur voor pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar.

### 4- Speciale instructies met betrekking tot hantering en bewaring

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Injectieflacons met Soliris in de oorspronkelijke verpakking

kunnen **eenmalig gedurende een periode van maximaal 3 dagen** uit de koelkast worden verwijderd. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst. Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.