

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Eculizumab er et humanisert monoklonalt IgG<sub>2/4k</sub>-antistoff produsert i NS0 cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

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

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Natrium (5 mmol per hetteglass).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, pH 7,0.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Soliris er indisert til voksne og barn til behandling av:

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

Soliris er indisert til voksne til behandling av:

- Refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR) (se pkt. 5.1).
- Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos pasienter som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Soliris må gis av helsepersonell og under veiledning av en lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske, renale, nevromuskulære eller nevroinflammatoriske sykdommer.

Hjemmebasert infusjon kan vurderes hos pasienter som har tålt infusjoner godt på sykehus. Beslutningen om at en pasient kan få infusjoner hjemme skal tas etter evaluering og anbefaling fra behandelende lege. Hjemmebaserte infusjoner skal utføres av kvalifisert helsepersonell.

Dosering

Voksne pasienter:

### Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH):

Ved PNH består doseringsregimet for voksne pasienter ( $\geq 18$  år) av en 4 ukers startfase fulgt av en vedlikeholdsfase:

- Startfase: 600 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters (35 minutter  $\pm$  10 minutter) intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
- Vedlikeholdsfase: 900 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters (35 minutter  $\pm$  10 minutter) intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 900 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters (35 minutter  $\pm$  10 minutter) intravenøs infusjon hver 14. $\pm$ 2 dag (se pkt. 5.1).

### Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS), refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) og neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD):

Ved atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD består doseringsregimet hos voksne pasienter ( $\geq 18$  år) av en 4 ukers startfase etterfulgt av en vedlikeholdsfase:

- Startfase: 900 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters (35 minutter  $\pm$  10 minutter) intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
- Vedlikeholdsfase: 1200 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters (35 minutter  $\pm$  10 minutter) intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 1200 mg Soliris gitt som en 25–45 minutters (35 minutter  $\pm$  10 minutter) intravenøs infusjon hver 14. $\pm$ 2 dag (se pkt. 5.1).

### Pediatrike pasienter med PNH eller atypisk HUS:

Pediatrike pasienter med PNH eller atypisk HUS med kroppsvekt  $\geq 40$  kg behandles med de respektive anbefalte voksendoseringene.

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

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

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

Soliris er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter med refraktær gMG eller NMOSD.

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

<b>Type plasmabehandling</b>	<b>Sist benyttede Solirisdose</b>	<b>Tilleggsdose med Soliris for hver PE/PI-behandling</b>	<b>Tidspunkt for tilleggsdose med Soliris</b>
Plasmaferese eller plasmautskifting	300 mg	300 mg for hver plasmaferese eller plasmautskifting	Innen 60 minutter etter hver plasmaferese eller plasmautskifting
	$\geq 600$ mg	600 mg for hver plasmaferese eller plasmautskifting	
Infusjon med ferskfrosset plasma	$\geq 300$ mg	300 mg per infusjon av ferskfrosset plasma	60 minutter før hver infusjon av ferskfrosset plasma

### Overvåking av behandlingen

Pasienter med atypisk HUS bør overvåkes med hensyn til tegn og symptomer på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se pkt. 4.4 Laboratorieovervåking ved atypisk HUS).

Med mindre seponering av Soliris er klinisk indisert, anbefales det at behandlingen med Soliris fortsetter livet ut (se pkt. 4.4).

#### Eldre

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

#### Nedsatt nyrefunksjon

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

#### Nedsatt leverfunksjon

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

#### Administrasjonsmåte

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

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6. Den fortynnede oppløsningen av Soliris bør gis ved intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1–4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnede oppløsningen av Soliris mot lys ved administrering til pasienten. Pasienter bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av Soliris, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride 2 timer hos voksne og 4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år.

Det foreligger begrensede sikkerhetsdata som støtter hjemmebaserte infusjoner, og det anbefales ytterligere forholdsregler ved hjemmebruk, som tilgjengelig akuttbehandling av infusjonsreaksjoner eller anafylaksi. Infusjonsreaksjoner er beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8 i preparatomtalen.

#### Refraktær gMG

Tilgjengelige data indikerer at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling med Soliris. Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter uten tegn på terapeutisk effekt etter 12 uker.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

Behandling med Soliris skal ikke startes hos pasienter (se pkt. 4.4):

- med pågående *Neisseria meningitidis*-infeksjon.
- som ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis* med mindre de får forebyggende behandling med egnede antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringen.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

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

#### Meningokokkinfeksjon

På bakgrunn av virkningsmekanismen gjør bruk av Soliris pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*). Meningokokksykdom forårsaket av enhver

serogruppe kan oppstå. For å redusere infeksjonsrisikoen, må alle pasienter vaksineres minst 2 uker før de får Soliris, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med Soliris oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med Soliris før det har gått 2 uker etter at de har fått tetravalent meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y, W 135 og B, hvis tilgjengelig, anbefales for å forebygge vanlige patogene serogrupper av meningokokkbakterien. Pasienter må vaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksineringsen.

Vaksineringsen kan føre til ytterligere komplementaktivering, og som resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD, oppleve en økning i tegn og symptomer knyttet til de underliggende sykdommene sine, som for eksempel hemolyse (PNH), TMA (atypisk HUS), MG-forverring (refraktær gMG) eller tilbakefall (NMOSD). Pasientene bør derfor overvåkes nøye for symptomer på sykdom etter anbefalt vaksineringsen.

Vaksineringsen er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med Soliris. Sepsis er en vanlig manifestasjon av meningokokkinfeksjoner hos pasienter som behandles med Soliris (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, utredes omgående ved mistanke om infeksjon og behandles med egnede antibiotika ved behov. Pasienter bør informeres om slike tegn og symptomer og hvordan oppsøke legehjelp omgående. Leger må diskutere fordeler og risiko ved behandling med Soliris med pasienten og gi dem en informasjonsbrosjyre beregnet for pasienter og et pasientkort (se beskrivelse i pakningsvedlegg).

#### Andre systemiske infeksjoner

På bakgrunn av virkningsmekanismen bør behandling med Soliris gis med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner. Pasienter kan være mer utsatte for infeksjoner, spesielt med *Neisseria* og innkapslede bakterier. Alvorlige infeksjoner med *Neisseria*-arter (andre enn *Neisseria meningitidis*), inkludert disseminerte gonokokkinfeksjoner, er rapportert.

Pasienter bør gis informasjon fra pakningsvedlegget for å øke deres oppmerksomhet overfor potensielt alvorlige infeksjoner og tegn og symptomer på dette. Leger bør informere pasienter om gonoréforebygging.

#### Infusjonsreaksjoner

Administrering av Soliris kan gi infusjonsreaksjoner eller immunogenitet som kan gi allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi). I kliniske studier fikk 1 (0,9 %) gMG-pasient infusjonsreaksjon som krevde seponering av Soliris. Ingen pasienter med PNH, atypisk HUS eller NMOSD fikk infusjonsreaksjon som krevde seponering av Soliris. Administrering av Soliris bør avbrytes hos alle pasienter som får alvorlige infusjonsreaksjoner og egnet medisinsk behandling bør gis.

#### Immunogenitet

I alle de kliniske studiene er det i sjeldne tilfeller påvist antistoffresponser hos pasienter behandlet med Soliris. I placebokontrollerte PNH-studier er det rapportert antistoffrespons med en frekvens (3,4 %) tilsvarende som med placebo (4,8 %).

Hos pasienter med atypisk HUS behandlet med Soliris, ble det påvist antistoffer mot Soliris hos 3/100 (3 %) med ECL-test basert på sandwich-prinsippet. 1/100 (1 %) pasienter med atypisk HUS hadde lave positive verdier for nøytraliserende antistoffer.

I en placebokontrollert studie av refraktær gMG viste ingen (0/62) av pasientene behandlet med Soliris antistoffrespons mot legemidlet i løpet av de 26 ukene med aktiv behandling, mens det i en forlengelsesstudie av refraktær gMG var totalt 2,6 % som var ADA-positive ved besøk etter baseline. Positive ADA-resultater var forbigående, da positiv titer ikke ble observert ved påfølgende besøk, og det ikke var kliniske funn hos disse pasientene som indikerte en effekt av positive ADA-titer.

I en placebokontrollert studie av NMOSD viste 2/95 (2,1 %) av pasientene behandlet med Soliris antistoffrespons mot legemidlet etter baseline. Begge pasienter var negative for nøytraliserende antistoffer. Positive ADA-prøver hadde lav titer og var forbigående. Det er ikke observert noen sammenheng mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

### Immunisering

Før oppstart av behandling med Soliris, anbefales det at pasienter med PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD starter med immuniseringer i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering. I tillegg må alle pasienter vaksineres mot meningokokkinfeksjoner minst 2 uker før de får Soliris, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med Soliris oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med Soliris før det er gått 2 uker etter å ha fått tetravalent meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y, W 135 og B, hvis tilgjengelig, anbefales for å forebygge vanlige patogene serogrupper av meningokokkbakterien (se meningokokkinfeksjon).

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

Vaksinering kan føre til ytterligere komplementaktivering, og som resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD, oppleve en økning i tegn og symptomer knyttet til de underliggende sykdommene sine, som for eksempel hemolyse (PNH), TMA (atypisk HUS), MG-forverring (refraktær gMG) eller tilbakefall (NMOSD). Pasientene bør derfor overvåkes nøye for symptomer på sykdom etter anbefalt vaksinering.

### Antikoagulantibehandling

Behandling med Soliris skal ikke påvirke antikoagulantibehandling.

### Immunsuppressiva og antikolinesterasebehandlinger

#### *Refraktær gMG*

Når immunsuppressiva og antikolinesterasebehandlinger reduseres eller seponeres, bør pasientene overvåkes nøye for tegn på sykdomsforverring.

#### *Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse*

Når behandling med immunsuppressive legemidler reduseres eller seponeres, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på mulig tilbakefall av NMOSD.

### Laboratorieovervåking ved PNH

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

### Laboratorieovervåking ved atypisk HUS

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

### Seponering av behandling ved PNH

Hvis pasienter med PNH seponerer behandling med Soliris bør disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse. Alvorlig hemolyse påvises ved serumnivåer av LDH over nivået før behandling, sammen med noe av følgende: over 25 % absolutt fall i PNH-klonestørrelse (i fravær av fortykning på grunn av transfusjon) i løpet av en uke eller mindre, hemoglobinnivå < 5 g/dl eller et fall > 4 g/dl i løpet av en uke eller mindre, angina, endret mental status, 50 % økning i serumnivå av kreatinin eller trombose. Alle pasienter som seponerer Soliris skal overvåkes i minst 8 uker for å påvise alvorlig hemolyse og andre reaksjoner. Dersom det oppstår alvorlig hemolyse etter seponering av Soliris, skal følgende prosedyrer/behandlinger vurderes: blodtransfusjon (pakkede røde blodceller (RBC)) eller

utskiftningstransfusjon hvis PNH-RBC er > 50 % av totale RBC ved flowcytometri, antikoagulantia behandling, kortikosteroider eller gjenopptatt behandling med Soliris. I kliniske PNH-studier seponerte 16 pasienter behandlingsopplegget med Soliris. Alvorlig hemolyse ble ikke observert.

#### Seponering av behandling ved atypisk HUS

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

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

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

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

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

#### Seponering av behandling ved refraktær gMG:

Bruk av Soliris ved behandling av refraktær gMG har blitt undersøkt kun ved kronisk administrering. Pasienter som seponerer behandling med Soliris skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på sykdomsforverring.

#### Seponering av behandling ved NMOSD:

Bruk av Soliris ved behandling av NMOSD har blitt undersøkt kun ved kronisk administrering, og effekten av seponering av Soliris har ikke blitt kartlagt. Pasienter som seponerer behandling med Soliris skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på mulig tilbakefall av NMOSD.

#### Opplæringsmateriell

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

### Hjelpestoffer

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Basert på eculizumabs mulige hemmende effekt på komplementavhengig cytotoksisitet av rituksimab, kan eculizumab redusere forventet farmakodynamisk effekt av rituksimab.

Kronisk behandling med intravenøst humant immunglobulin (IVIg) kan påvirke den endosomale resirkuleringsmekanismen hos neonatal Fc-reseptor (FcRn) for monoklonale antistoffer som eculizumab, og dermed redusere serumkonsentrasjonen av eculizumab.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

Bruk av sikker prevensjon for å hindre graviditet og opp til minst 5 måneder etter siste behandling med eculizumab skal vurderes hos kvinner i fertil alder.

### Graviditet

Det er ingen godt kontrollerte studier med gravide kvinner behandlet med eculizumab. Data fra et begrenset antall gravide kvinner eksponert for eculizumab (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer ikke økt risiko for føtale misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet. I mangel av godt kontrollerte studier foreligger det imidlertid usikkerhet. Derfor anbefales en individuell nytte-risikoanalyse før oppstart av behandling og under behandling med eculizumab hos gravide kvinner. Dersom slik behandling anses nødvendig under graviditet, anbefales tett oppfølging av mor og foster i henhold til lokale retningslinjer.

Studier på dyr er ikke utført med eculizumab med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

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

### Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom begrensede tilgjengelige data indikerer at eculizumab ikke blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Siden det foreligger begrensede tilgjengelige data, bør fordelene ved amming for barnets utvikling og helse vurderes sammen med morens kliniske behov for eculizumab og eventuelle mulige bivirkninger barnet som ammes kan få på grunn av eculizumab eller morens underliggende tilstand.

### Fertilitet

Ingen spesifikke fertilitetsstudier med eculizumab er blitt utført.

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet fra 31 fullførte kliniske studier som inkluderte 1503 pasienter eksponert for eculizumab i populasjoner med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSSD. Den vanligste bivirkningen var hodepine



(forekom hovedsakelig i startfasen av doseringen), og den alvorligste bivirkningen var meningokokksepsis.

### Bivirkninger i tabellform

Tabell 1 viser bivirkninger fra spontane rapporter og i fullførte kliniske studier med med eculizumab, inkludert studier av PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD. Bivirkninger rapportert med frekvens svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ) eller sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) med eculizumab, er oppført etter organklassesystem og foretrukket betegnelse. Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

**Tabell 1: Bivirkninger rapportert i kliniske studier med eculizumab, inkludert pasienter med PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD, samt bivirkninger rapportert fra erfaringer etter markedsføring**

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige ( $\geq 1/10$ )	Vanlige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )	Sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$ )
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Pneumoni, infeksjon i øvre luftveier, bronkitt, nasofaryngitt, urinveisinfeksjon, oral herpes	Meningokokkinfeksjon <sup>b</sup> , sepsis, septisk sjokk, peritonitt, infeksjon i nedre luftveier, soppinfeksjon, virusinfeksjon, abscess <sup>a</sup> , cellulitt, influensa, gastrointestinal infeksjon, cystitt, infeksjon, sinusitt	Aspergillusinfeksjon <sup>c</sup> , bakteriell artritt <sup>c</sup> , gonokokkinfeksjon i urogenitalsystemet, infeksjon med <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo, gingivitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Malignt melanom, myelodysplastisk syndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, anemi	Trombocytopeni, lymfopeni	Hemolyse*, unormalt nivå av koagulasjonsfaktor, agglutinerings av røde blodceller, koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer				Basedows sykdom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Nedsatt matlyst	
Psykiatriske lidelser		Insomni	Depresjon, angst, humørsvingninger	Unormale drømmer, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet, dysgeusi	Parestesi, tremor	Synkope
Øyesykdommer			Tåkesyn	Konjunktival irritasjon
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, vertigo	
Hjerte-sykdommer			Palpitasjon	
Karsykdommer		Hypertensjon	Akselerert hypertensjon, hypotensjon, hetetokter, venesykdom	Hematom

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeal smerte	Dyspné, epistakse, irritasjon i svelget, nasal kongestion, rhinoré	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter,	Konstipasjon, dyspepsi, abdominal distensjon	Gastroøsofageal reflukssykdom, gingival smerte
Sykdommer i lever og galleveier				Gulsott
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus, alopeci	Urtikaria, erytem, petekkier, hyperhidrose, tørr hud	Dermatitt, depigmentering av hud
Sykdommer i muskler bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi	Muskelspasmer, skjelettsmerter, ryggsmarter, nakkesmerter, hevelse i ledd, smerter i ekstremiteter	Trismus
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon, dysuri, hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Spontan penisereksjon	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, fatigue, influensalignende sykdom	Ødem, ubehag i brystet, asteni, smerter i brystet, smerter på infusjonsstedet, frysninger	Ekstravasasjon, parestesi på infusjonsstedet, varmefølelse
Undersøkelser			Økt alaninamino-transferase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyl-transferase, redusert hematokrit, redusert hemoglobin	Positiv Coombs test <sup>c</sup>
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer			Infusjonsrelatert reaksjon	

Inkluderte studier: Astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositt (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (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 versjon 21.0.

\*Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

<sup>a</sup> Abscess inkluderer følgende grupper av PTer (foretrukne termer): Abscess i ekstremitet, kolonabscess, nyreabscess, subkutan abscess, tannabscess, lever-/miltabscess, perirektal abscess, rektal abscess.

<sup>b</sup> Meningokokkinfeksjon inkluderer følgende grupper av PTer (foretrukne termer): Meningokokkinfeksjon meningokokksepsis, meningokokkmeningitt, Neisseria-infeksjon.

<sup>c</sup> Bivirkninger identifisert i rapporter etter markedsføring

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I alle de kliniske studiene, var den mest alvorlige bivirkningen meningokokksepsis, som er en vanlig manifestasjon av meningokokkinfeksjoner hos pasienter som behandles med Soliris (se pkt. 4.4).

Andre tilfeller av *Neisseria*-arter er rapportert, inkludert sepsis med *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* uspesifisert.

Antistoffer mot Soliris ble påvist hos 2 % av PNH-pasientene med en ELISA-test, 3 % av pasientene med atypisk HUS og 2 % av NMOSD-pasientene med ECL-test (sandwich-type). Ingen antistoffer mot legemidlet ble observert i placebokontrollerte studier av refraktær gMG. Som med alle proteiner er det fare for immunogenitet.

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

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

#### Pediatrik populasjon

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

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

Soliris er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter med refraktær gMG eller NMOSD.

#### Eldre populasjon

Samlet sett ble det ikke rapportert noen forskjeller med hensyn til sikkerhet mellom eldre ( $\geq 65$  år) og yngre pasienter (< 65 år) med refraktær gMG (se pkt. 5.1).

#### Pasienter med andre sykdommer

##### *Sikkerhetsdata fra andre kliniske studier*

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet i 12 fullførte kliniske studier med 934 pasienter eksponert for eculizumab i andre sykdomsgrupper utenom PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD. En uvaksinert pasient med diagnosen idiopatisk membranglomerulonefropati fikk meningokokkmeningitt. Bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med andre sykdommer enn PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD var tilsvarende de bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD (se tabell 1 over). Det har ikke fremkommet noen spesifikke bivirkninger fra disse kliniske studiene.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

Soliris er et rekombinant, humanisert monoklonalt IgG<sub>2/4k</sub>-antistoff som bindes til humant C5-komplementprotein og hemmer aktivering av det terminale komplement. Soliris-antistoffet inneholder humane konstante regioner og komplementærbestemmende regioner fra mus som er festet

på den humane rammen av variable regioner av lette og tunge kjeder. Soliris består av to tunge kjeder med 448 aminosyrer og to lette kjeder med 214 aminosyrer og har en molekylvekt på ca. 148 kDa.

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

### Virkningsmekanisme

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

Behandling med Soliris hos PNH-pasienter blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og den påfølgende komplementmedierte intravaskulære hemolysen.

En serumkonsentrasjon av eculizumab på ca. 35 mikrogram/ml er tilstrekkelig for tilnærmet fullstendig hemming av terminal komplementmediert intravaskulær hemolyse hos de fleste PNH-pasienter.

Ved PNH ga kronisk administrering av Soliris en rask og vedvarende reduksjon av komplementmediert hemolytisk aktivitet.

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

Ved administrering som anbefalt viste alle pasienter som ble behandlet med Soliris rask og vedvarende reduksjon i terminal komplementaktivitet. En serumkonsentrasjon av eculizumab på ca. 50-100 mikrogram/ml er tilstrekkelig for tilnærmet fullstendig hemming av terminal komplementaktivitet hos alle pasienter med atypisk HUS.

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

Hos pasienter med refraktær gMG medfører ukontrollert terminal komplementaktivering membranangrepskompleks (MAC)-avhengig lyse og C5a-avhengig inflammasjon ved den nevro-muskulære forbindelsen (NMJ), som gir svikt i nevro-muskulær overføring. Kronisk administrering av Soliris medfører umiddelbar, fullstendig og vedvarende hemming av terminal komplementaktivitet (serumkonsentrasjon av eculizumab  $\geq$  116 mikrogram/ml).

Hos pasienter med NMOSD medfører ukontrollert terminal komplementaktivering forårsaket av autoantistoffer mot AQP4 dannelse av MAC og C5a-avhengig inflammasjon, som gir astrocyttnekrose og økt permeabilitet i blod-hjernebarrieren, samt død av omliggende oligodendrocytter og nevroner. Kronisk administrering av Soliris medfører umiddelbar, fullstendig og vedvarende hemming av terminal komplementaktivitet (serumkonsentrasjon av eculizumab  $\geq$  116 mikrogram/ml).

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)*

Sikkerhet og effekt av Soliris hos PNH-pasienter med hemolyse ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 26 ukers studie (C04-001). PNH-pasienter ble også behandlet med Soliris i en enarmet 52 ukers studie (C04-002) og i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Pasientene fikk meningokokkvaksinering før de fikk Soliris. I alle studiene var dosen av eculizumab 600 mg hver 7. $\pm$ 2 dager i 4 uker, etterfulgt av 900 mg hver 7. $\pm$ 2 dager senere, og deretter 900 mg hver 14. $\pm$ 2 dager ut studieperioden. Soliris ble gitt som en intravenøs infusjon over 25–45 minutter

(35 minutter  $\pm$  10 minutter). Det ble også startet opp en ikke-intervensjons observasjonsstudie med et register over pasienter med PNH (M07-001), for å karakterisere den naturlige PNH-historien hos ubehandlede pasienter samt klinisk resultat i løpet av behandlingen med Soliris.

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

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

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

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

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

**Tabell 3: Effekteresultater i C04-001 og C04-002**

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)*

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

C08-002A/B-studien var en prospektiv, kontrollert, åpen studie som inkluderte pasienter i tidlig fase av atypisk HUS med påviste kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati og blodplattetall  $\leq 150 \times 10^9$ /liter til tross for plasmaferese/plasmainfusjon, og LDH og serumkreatinin over øvre normalgrense. C08-003A/B-studien var en prospektiv, kontrollert, åpen studie som inkluderte pasienter med langvarig atypisk HUS uten klare holdepunkter for kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati, og som fikk kronisk plasmaferese/plasmainfusjon ( $\geq 1$  plasmaferese/plasmainfusjon hver 2. uke og ikke oftere enn 3 behandlinger med plasmaferese/plasmainfusjon per uke i minst 8 uker før den første dosen). Pasienter i begge de prospektive studiene ble behandlet med Soliris i 26 uker, og de fleste av pasientene ble inkludert i en langtids, åpen forlengelsesstudie. Alle pasientene som var inkludert i begge de prospektive studiene hadde et nivå av ADAMTS-13  $> 5\%$ .

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

Primære endepunkter omfattet endring i blodplattetall fra baseline i C08-002A/B-studien og hendelsesfri status for trombotisk mikroangiopati (TMA) i C08-003A/B-studien. Ytterligere endepunkter omfattet TMA-intervensjonsrate, hematologisk normalisering, fullstendig TMA-respons, endringer i LDH, nyrefunksjon og livskvalitet. Hendelsesfri TMA-status ble definert som fravær av følgende i minst 12 uker: reduksjon i blodplattetall på  $> 25\%$  fra baseline, plasmaferese/plasmainfusjon og ny dialyse. TMA-intervensjoner ble definert som plasmaferese/plasmainfusjon eller ny dialyse. Hematologisk normalisering ble definert som normalisering av blodplattetall og LDH-nivåer som ble opprettholdt ved  $\geq 2$  påfølgende målinger i  $\geq 4$  uker. Fullstendig TMA-respons ble definert som hematologisk normalisering og en reduksjon i serumkreatinin på  $\geq 25\%$  som ble opprettholdt ved  $\geq 2$  påfølgende målinger i  $\geq 4$  uker. Karakteristika ved baseline er vist i tabell 5.

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

<sup>1</sup> Ved ”data cut-off” (20. april 2012)

<sup>2</sup> C08-002-studien: 3 pasienter fikk ESA som ble seponert etter oppstart med eculizumab

<sup>3</sup> C08-003-studien: 8 pasienter fikk ESA som ble seponert hos 3 av disse under behandlingen med eculizumab

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

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

Parametre	C10–004–studien med atypisk HUS n=41
Tid fra første atypisk HUS–diagnose til første studiedose (måned), median (min, maks)	0,79 (0,03, 311)
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til første studiedose (måned), median (min, maks)	0,52 (0,03, 19)
Blodplattetall ved baseline ( $\times 10^9$ /liter), median (min, maks)	125 (16, 332)
LDH ved baseline (E/liter), median (min, maks)	375 (131, 3318)
eGFR ved baseline (ml/minutt/1,73m <sup>2</sup> ), median (min, maks)	10 (6, 53)

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

Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet og en økning i blodplattetall sammenlignet med baseline. Soliris reduserte tegn på komplementmediert TMA–aktivitet, vist ved en økning i gjennomsnittlig blodplattetall fra baseline til 26 uker. I C10–004–studien med atypisk HUS økte gjennomsnittlig ( $\pm$ SD) blodplattetall fra  $119 \pm 66 \times 10^9$ /liter ved baseline til  $200 \pm 84 \times 10^9$ /liter etter én uke, og denne effekten ble opprettholdt i 26 uker (gjennomsnittlig blodplattetall ( $\pm$ SD) i uke 26:  $252 \pm 70 \times 10^9$ /liter). Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret under behandlingen med Soliris. Tjue av de 24 pasientene som hadde behov for dialyse ved baseline kunne avbryte dialysen under behandlingen med Soliris. Tabell 8 oppsummerer effektresultatene for C10–004–studien med atypisk HUS.

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

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

<sup>1</sup> Ved “data cut-off” (4. september 2012), med median behandlingsvarighet med Soliris på 50 uker (område: 13 uker til 86 uker).

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

#### *Refraktær generalisert myasthenia gravis*

Effekten av Soliris ved behandling av pasienter med refraktær gMG ble undersøkt hos 139 pasienter i to prospektive, kontrollerte studier (studie C08-001 og ECU-MG-301) og én åpen forlengelsesstudie (studie ECU-MG-302).

Studie ECU-MG-301 (REGAIN) var en 26 ukers, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, multisenter, fase III-studie av Soliris hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av tidligere behandlinger og som fortsatt hadde symptomer. Etthundreogatten (118) av de 125 (94 %) pasientene fullførte behandlingsperioden på 26 uker, og 117 (94 %) pasienter ble deretter inkludert i studie ECU-MG-302, en åpen, multisenter, langtids forlengelsesstudie av sikkerhet og effekt, hvor alle pasientene fikk behandling med Soliris.

I studie ECU-MG-301 ble gMG-pasienter med en positiv serologiprøve for anti-AChR-antistoffer, MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) klinisk klassifiseringsgruppe II til IV og MG-ADL totalscore  $\geq 6$  randomisert til enten Soliris (n=62) eller placebo (n=63). Alle pasienter inkludert i studien var pasienter med refraktær gMG og oppfylte følgende forhåndsdefinerte kriterier:

1) Manglende effekt ved behandling i minst ett år med 2 eller flere immunsuppressiva (enten i kombinasjon eller som monoterapi), dvs. pasienter fortsatte å ha nedsatt aktivitet i dagliglivet til tross for behandling med immunsuppressiva

ELLER

2) Manglende behandlingseffekt med minst ett immunsuppressivum og behov for kronisk plasmautskiftning eller IVIg for å kontrollere symptomer, dvs. pasienter med behov for plasmautskiftning eller IVIg regelmessig for behandling av muskelsvakhhet minst hver 3. måned de siste 12 månedene.

Pasientene ble vaksinert mot meningokokker før oppstart av behandling med Soliris, eller de fikk forebyggende behandling med egnede antibiotika i 2 uker etter vaksinasjon. I studie ECU-MG-301 og ECU-MG-302 var dosen av Soliris hos voksne pasienter med refraktær gMG 900 mg hver 7.±2 dag i 4 uker, etterfulgt av 1200 mg i uke 5±2 dager, deretter 1200 mg hver 14.±2 dag ut studieperioden. Soliris ble gitt som en intravenøs infusjon over 35 minutter.

Tabell 9 viser karakteristika ved baseline for pasienter med refraktær gMG inkludert i studie ECU-MG-301.

**Tabell 9: Demografi og karakteristika for pasienter i studie ECU-MG-301**

	<b>Soliris (n=62)</b>	<b>Placebo (n=63)</b>
<b>Alder ved MG-diagnose (år), gjennomsnitt (min, maks)</b>	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
<b>Kvinner, n (%)</b>	41 (66,1)	41 (65,1)
<b>Varighet av MG (år), gjennomsnitt (min, maks)</b>	9,9 (1,3, 29,7)	9,2 (1,0, 33,8)
<b>Baseline MG-ADL-score</b>		
Gjennomsnitt (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Median	10,0	9,0
<b>Baseline QMG-score</b>		
Gjennomsnitt (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Median	17,0	16,0
<b>≥3 tidligere immunsuppressive behandlinger* etter diagnostisering, n (%)</b>	31 (50,0)	34 (54,0)
<b>Antall pasienter med tidligere forverring etter diagnostisering, n (%)</b>	46 (74,2)	52 (82,5)
<b>Antall pasienter med tidligere MG-krise etter diagnostisering, n (%)</b>	13 (21,0)	10 (15,9)
<b>Tidligere respiratorstøtte etter diagnostisering, n (%)</b>	15 (24,2)	14 (22,2)
<b>Tidligere intubering etter diagnostisering (MGFA gruppe V), n (%)</b>	11 (17,7)	9 (14,3)

\* Immunsuppressiva omfattet, men var ikke begrenset til, kortikosteroider, azatioprin, mykofenolat, metotreksat, ciklosporin, takrolimus og cyklofosamid.

Det primære endepunktet i studie ECU-MG-301 var endring fra baseline i MG-ADL (MG Activities of Daily Living Profile – et pasientrapportert resultatmål validert ved gMG) totalscore i uke 26. Den primære analysen av MG-ADL var en Worst-Rank ANCOVA med en gjennomsnittlig rang på 56,6 for Soliris og 68,3 for placebo, basert på 125 studiepasienter (p=0,0698).

Det viktigste sekundære endepunktet var endring fra baseline i det kvantitative MG-scoringssystemet (QMG – et resultatmål rapportert av lege, validert ved gMG) totalscore i uke 26. Den primære analysen av QMG var en Worst-Rank ANCOVA med en gjennomsnittlig rang på 54,7 for Soliris og 70,7 for placebo, basert på 125 studiepasienter (p=0,0129).

Effektresultater for de forhåndsspesifiserte analysene av gjentatte målinger for de primære og sekundære endepunktene er gitt i tabell 10.

**Tabell 10: ECU-MG-301 endring i effektresultater fra baseline til uke 26**

<b>Effektendepunkter: Endring i totalscore fra baseline i uke 26</b>	<b>Soliris (n=62) (SEM)</b>	<b>Placebo (n=63) (SEM)</b>	<b>Endring med Soliris i forhold til placebo – minste kvadraters gjennomsnittsforskjell (95 % KI)</b>	<b>p-verdi (ved bruk av analyse av gjentatte målinger)</b>
<b>MG-ADL</b>	-4,2 (0,49)	-2,3(0,48)	-1,9 (-3,3, -0,6)	0,0058
<b>QMG</b>	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6, -1,3)	0,0006
<b>MGC</b>	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0, -0,7)	0,0134
<b>MG-QoL-15</b>	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5, -3,0)	0,0010

SEM = Standardfeil av gjennomsnittet, KI = konfidensintervall, MGC = Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis Quality of Life 15

I studie ECU-MG-301 ble en klinisk respondent med hensyn til MG-ADL totalscore definert som å ha minst en 3-poengsforbedring. Andelen av kliniske respondenter i uke 26 uten akuttbehandling var 59,7 % for Soliris sammelignet med 39,7 % for placebo (p=0,0229).

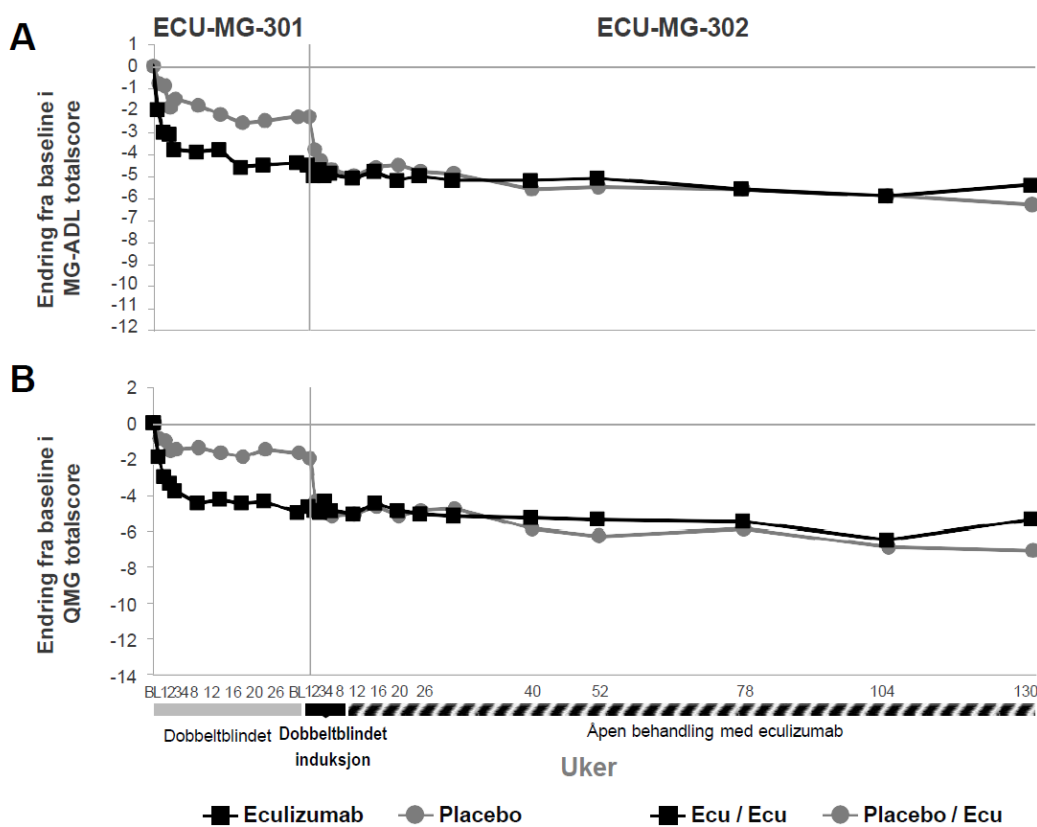
I studie ECU-MG-301 ble en klinisk respondent med hensyn til QMG totalscore definert som å ha minst en 5-poengsforbedring. Andelen av kliniske respondenter i uke 26 uten akuttbehandling var 45,2 % for Soliris sammelignet med 19 % for placebo (p=0,0018).

Tabell 11 viser en oversikt over pasientene som rapporterte klinisk forverring og pasienter med behov for akuttbehandling i løpet av de 26 ukene.

**Tabell 11: Klinisk forverring og akuttbehandling i ECU-MG-301**

Variabel	Statistikk	Placebo (N=63)	Soliris (N=62)
Totalt antall pasienter som rapporterte klinisk forverring	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Totalt antall pasienter med behov for akuttbehandling	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Av de 125 pasientene inkludert i ECU-MG-301, ble 117 pasienter deretter inkludert i en langtids forlengelsesstudie (studie ECU-MG-302), hvor alle fikk Soliris. Pasienter tidligere behandlet med Soliris i studie ECU-MG-301 fortsatte å vise en vedvarende effekt av Soliris på alle målinger (MG-ADL, QMG, MGC og MG-QoL15) gjennom ytterligere 130 ukers behandling med eculizumab i studie ECU-MG-302. For pasienter som fikk placebo i studie ECU-MG-301 (placebo/eculizumabarmen i studie ECU-MG-302), oppsto forbedring etter oppstart av behandling med eculizumab, og dette vedvarte i mer enn 130 uker i studie ECU-MG-302. Figur 1 viser endring fra baseline i både MG-ADL (A) og QMG (B) etter 26 ukers behandling i studie ECU-MG-301 og etter 130 ukers behandling (n = 80 pasienter) i studie ECU-MG-302.



**Figur 1: Gjennomsnittlig endring fra baseline i MG-ADL (1A) og QMG (1B) i studie ECU-MG-301 og ECU-MG-302**

I studie ECU-MG-302 hadde legene mulighet til å justere bakgrunnsbehandlingen med immunsuppressiva. Det var da 65,0 % av pasientene som reduserte sin døgndose av minst én immunsuppressiv behandling (IST), og 43,6 % av pasientene sluttet med en IST de sto på. Den vanligste årsaken til endring i IST var forbedring i MG-symptomer.

Tjueto (22) (17,6 %) eldre pasienter (> 65 år) med refraktær gMG ble behandlet med Soliris i de kliniske studiene. Det ble ikke sett vesentlige forskjeller med hensyn til sikkerhet og effekt i forhold til alder.

#### *Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse*

Data fra 143 pasienter i én kontrollert studie (studie ECU-NMO-301) og fra 119 pasienter som fortsatte i én åpen forlengelsesstudie (studie ECU-NMO-302) ble brukt til å evaluere effekt og sikkerhet av Soliris ved behandling av pasienter med NMOSD.

Studie ECU-NMO-301 var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert, multisenter, fase III-studie av Soliris hos pasienter med NMOSD.

I studie ECU-NMO-301 ble pasienter med NMOSD med en positiv serologisk test for antistoffer mot AQP4, en tidligere historie med minst 2 tilbakefall siste 12 måneder eller 3 tilbakefall siste 24 måneder og minst 1 tilbakefall siste 12 måneder før screening, og Expanded Disability Status Scale (EDSS)-score  $\leq 7$ , randomisert 2:1 til enten Soliris (n = 96) eller placebo (n = 47). Pasientene kunne få bakgrunnsbehandling med immunsuppressiva i stabil dose gjennom studien, med unntak av rituksimab og mitoksantron.

Pasientene ble vaksinert mot meningokokker minst 2 uker før oppstart av behandling med Soliris, eller de fikk forebyggende behandling med egnede antibiotika i 2 uker etter vaksinasjon. I det kliniske utviklingsprogrammet for eculizumab ved NMOSD var dosen av Soliris hos voksne pasienter med NMOSD 900 mg hver  $7 \pm 2$  dag i 4 uker, etterfulgt av 1200 mg i uke  $5 \pm 2$  dager, deretter 1200 mg hver  $14 \pm 2$  dag ut studieperioden. Soliris ble gitt som en intravenøs infusjon over 35 minutter.

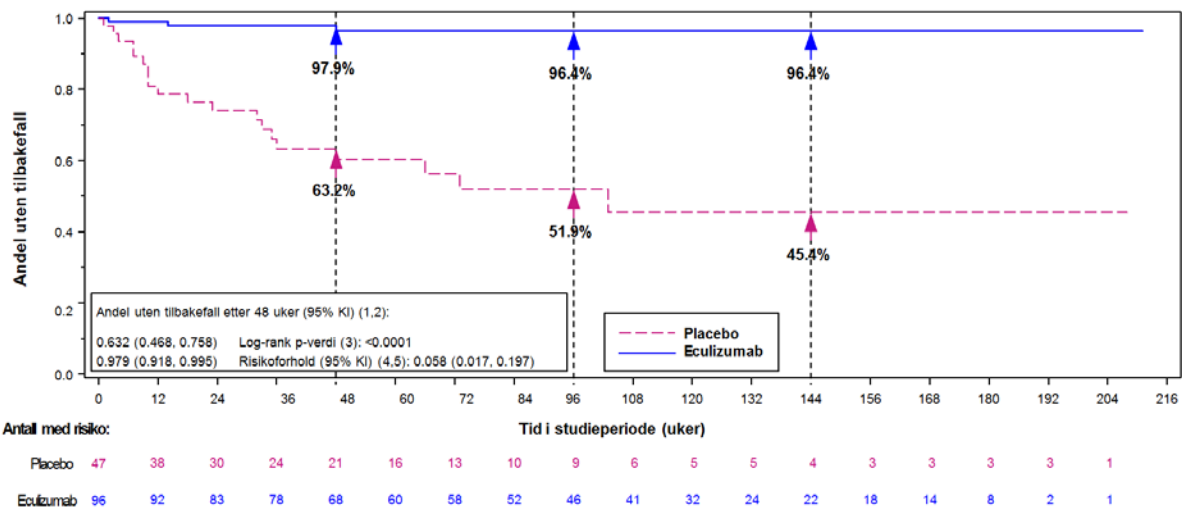
De fleste (90,9 %) pasientene var kvinner. Omtrent halvparten var hvite (49,0 %). Median alder ved første dose med studielegemiddel var 45 år.

**Tabell 12: Sykdomshistorie og karakteristika ved baseline hos pasienter i studie ECU-NMO-301**

Variabel	Statistikk	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Totalt (N = 143)
<b><i>NMOSD-historie</i></b>				
Alder ved første kliniske tegn på NMOSD (år)	Gjennomsnitt (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Median	38,0	35,5	36,0
	Min, Maks	12, 73	5, 66	5, 73
Tid fra første kliniske tegn på NMOSD til første dose med studielegemiddel (år)	Gjennomsnitt (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Median	3,760	5,030	4,800
	Min, Maks	0,51, 29,10	0,41, 44,85	0,41, 44,85
Historisk årlig tilbakefallsrate siste 24 måneder før screening	Gjennomsnitt (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Median	1,92	1,85	1,92
	Min, Maks	1,0, 6,4	1,0, 5,7	1,0, 6,4
<b><i>Karakteristika ved baseline</i></b>				
Baseline EDSS-score	Gjennomsnitt (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Median	4,00	4,00	4,00
	Min, Maks	1,0, 6,5	1,0, 7,0	1,0, 7,0
Ingen bruk av IST ved baseline	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Forkortelser: EDSS = Expanded Disability Status Scale; IST = immunsuppressiv behandling; Maks = maksimum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse; SD = standardavvik.

Det primære endepunktet for studie ECU-NMO-301 var tid til første tilbakefall i studien, bekreftet av en uavhengig komité som var blindet for behandlingen. En signifikant effekt på tid til første bekreftede tilbakefall i studien ble observert for eculizumab sammenlignet med placebo (relativ risikoreduksjon 94 %; risikoforhold 0,058;  $p < 0,0001$ ) (figur 2). Pasienter behandlet med Soliris fikk tilsvarende forbedring i tid til første bekreftede tilbakefall i studien med og uten samtidig IST-behandling.



**Figur 2: Kaplan-Meier ovelevelsesestimer for tid til første bekreftede tilbakefall i studie ECU-NMO-301 – fullt analysesett**

Merk: Pasienter som ikke fikk et bekreftet tilbakefall i studien ble utelatt i slutten av studieperioden.

Stratifiserte analyser er basert på fire randomiseringsstrata:

(i) lav EDSS ved randomisering ( $\leq 2,0$ ), (ii) høy EDSS ( $\geq 2,5$  til  $\leq 7$ ) og behandlingsnaive ved randomisering, (iii) høy EDSS ( $\geq 2,5$  til  $\leq 7$ ) og fortsatte med samme IST(er) etter siste tilbakefall ved randomisering, (iv) høy EDSS ( $\geq 2,5$  til  $\leq 7$ ) og endringer i IST(er) etter siste tilbakefall ved randomisering.

1 Basert på Kaplan-Meier produktgrensem metode.

2 Basert på komplementær log-log-transformasjon.

3 Basert på en stratifisert log-rank-test.

4 Basert på en stratifisert Cox proporsjonal risikomodell.

5 Walds konfidensintervall.

Forkortelser: KI = konfidensintervall, EDSS = Expanded Disability Status Scale, IST = immunsuppressiv behandling

Bekreftet årlig tilbakefallsrate (ARR)-forhold (95 % KI) i studien for eculizumab sammenlignet med placebo var 0,045 (0,013, 0,151), som representerer 95,5 % relativ reduksjon i bekreftede ARR i studien for pasienter behandlet med eculizumab sammenlignet med placebo ( $p < 0,0001$ ) (tabell 13).

**Tabell 13: Bekreftet årlig tilbakefallsrate i studie ECU-NMO-301 – fullt analysesett**

Variabel	Statistikk	Placebo (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Totalt antall tilbakefall	Sum	21	3
Totalt antall pasient-år i studieperiode	n	52,41	171,32
Justert bekreftet ARR <sup>a</sup>	Rate	0,350	0,016
	95 % KI	0,199, 0,616	0,005, 0,050
Behandlingseffekt <sup>a</sup>	Rate-ratio (eculizumab/placebo)	...	0,045
	95 % KI	...	0,013, 0,151
	p-verdi	...	< 0,0001

<sup>a</sup> Basert på en Poisson-regresjon justert for randomiseringsstrata og historisk ARR i 24 måneder før screening.

Forkortelser: ARR = årlig tilbakefallsrate; KI = konfidensintervall.

Sammenlignet med placebobehandlede pasienter, hadde pasienter behandlet med Soliris reduserte årlige rater av sykehusinnleggelser (0,04 for Soliris mot 0,31 for placebo), av administrasjon av intravenøse kortikosteroider til behandling av akutte tilbakefall (0,07 for Soliris mot 0,42 for placebo) og av plasmautskiftningsbehandlinger (0,02 for Soliris mot 0,19 for placebo).

Fordelingen av endringer fra baseline til studieslutt for andre sekundære endepunkter var i favør av eculizumabbehandling i forhold til placebo på tvers av alle mål for nevrologisk funksjonshemming (EDSS-score [ $p = 0,0597$ ] og mRS [nominell  $p = 0,0154$ ]), funksjonell funksjonshemming (HAI [nominell  $p = 0,0002$ ]) og livskvalitet (EQ-5D VAS [nominell  $p = 0,0309$ ] og EQ-5D-indeks [nominell  $p = 0,0077$ ]).



En interimanalyse av studie ECU-NMO-302 viste en signifikant og klinisk relevant reduksjon i ARR i studien (fastslått av behandlende lege) ved eculizumabbehandling, basert på median (min, maks) endring (-1,829 [-6,38, 1,63],  $p < 0,0001$ ) fra historisk ARR (24 måneder før screening i studie ECU-NMO-301).

I studie ECU-NMO-302 hadde legene mulighet til å justere bakgrunnsbehandling med immunsuppressiva. Den vanligste endringen i immunsuppressiv behandling var da redusert dose av immunsuppressiv behandling, som forekom hos 18,5 % av pasientene. I tillegg sluttet 6,7 % av pasientene med en IST de sto på.

Soliris (eculizumab) er ikke undersøkt ved behandling av akutte tilbakefall hos NMOSD-pasienter.

### Pediatrik populasjon

#### *Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)*

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

Behandling med eculizumab med det foreslåtte doseringsregimet hos den pediatriske populasjonen var forbundet med en reduksjon av intravaskulær hemolyse målt som serum LDH-nivå. Det medførte også en uttalt reduksjon eller eliminasjon av blodtransfusjoner, og en tendens til en samlet bedring av generell funksjon. Effekten av eculizumabbehandling hos pediatriske PNH-pasienter ser ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter inkludert i de pivotale PNH-studiene (C04-001 og C04-002) (tabell 3 og 14).

**Tabell 14: Effekteresultater i den pediatriske PNH-studien M07-005**

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

#### *Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)*

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

De samlede effektresultatene hos disse pediatrike pasientene så ut til å være samsvarende med det som ble observert hos pasienter som deltok i de pivotale studiene C08-002 og C008-003 med atypisk HUS (se tabell 6). Ingen av de pediatrike pasientene hadde behov for ny dialyse under behandlingen med Soliris.

**Tabell 15: Effektresultater hos pediatrike pasienter som deltok i C09-001r-studien med atypisk HUS**

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

Hos pediatrike pasienter med kortere varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati (TMA) før behandling med eculizumab, ga behandling med eculizumab TMA-kontroll og forbedring av nyrefunksjon (tabell 15).

Hos pediatrike pasienter med lengre varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på TMA før behandling med eculizumab, ga behandling med eculizumab TMA-kontroll. Nyrefunksjonen ble imidlertid ikke endret på grunn av tidligere irreversibel nyreskade (tabell 16).

**Tabell 16: Effektresultater hos pediatrike pasienter i C09-001r-studien med hensyn til varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati (TMA)**

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

\*En pasient oppnådde forbedring i eGFR etter nyretransplantasjon

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

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

**Tabell 17: Karakteristika ved baseline hos barn og ungdom inkludert i C10–003–studien med atypisk HUS**

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

Pasienter i C10–003–studien med atypisk HUS fikk Soliris i minst 26 uker. Etter at den første 26–ukers behandlingsperioden var fullført, valgte de fleste pasientene å fortsette med kronisk dosering. Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasienter. Soliris reduserte tegn på komplementmediert TMA–aktivitet, vist ved en økning i gjennomsnittlig blodplatetall fra baseline til 26 uker. Gjennomsnittlig ( $\pm$ SD) blodplatetall økte fra  $88 \pm 42 \times 10^9$ /liter ved baseline til  $281 \pm 123 \times 10^9$ /liter etter én uke, og denne effekten ble opprettholdt i 26 uker (gjennomsnittlig blodplatetall ( $\pm$ SD) i uke 26:  $293 \pm 106 \times 10^9$ /liter). Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret under behandlingen med Soliris. Ni av de 11 pasientene som hadde behov for dialyse ved baseline hadde ikke lenger behov for dialyse etter studiedag 15 med eculizumabbehandling. Responsen var tilsvarende i alle aldre fra 5 måneder til 17 år. I C10–003–studien med atypisk HUS var responsen på Soliris tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer eller påviste autoantistoffer mot faktor H.

Tabell 18 oppsummerer effektresultatene for C10–003–studien med atypisk HUS.

**Tabell 18: Effektresultater i den prospektive C10–003–studien med atypisk HUS**

<b>Effektparametre</b>	<b>1 måned til &lt; 12 år (n=18) Ved 26 uker</b>	<b>Alle pasienter (n=22) Ved 26 uker</b>
Fullstendig hematologisk normalisering, n (%)	14 (78)	18 (82)
Median varighet av fullstendig hematologisk normalisering, uker (område) <sup>1</sup>	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Fullstendig TMA–respons, n (%)	11 (61)	14 (64)
Median varighet av fullstendig TMA–respons, uker (område) <sup>1</sup>	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Hendelsesfri TMA–status, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % KI	NA	77; 99
Daglig TMA-intervensjonsrate, median (område)	NA	0.4 (0, 1,7)
Før behandling med eculizumab, median	NA	0 (0, 1,01)
Ved behandling med eculizumab, median	NA	
Forbedring i eGFR $\geq 15$ ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Endring i eGFR ( $\geq 15$ ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> ) ved 26 uker, median (område)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Forbedring i CKD på $\geq 1$ trinn, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Hendelsesfri plasmaferese/plasmainfusjonsstatus, n (%)	16 (89)	20 (91)
Hendelsesfri ny dialysestatus, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % KI	NA	85;100

<sup>1</sup> Ved ”data cut-off” (12. oktober 2012), med median behandlingsvarighet med Soliris ca. 44 uker (i området 1 dose til 88 uker).

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

#### *Refraktær generalisert myasthenia gravis*

Soliris er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter med refraktær gMG.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Soliris i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved refraktær gMG (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

#### *Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse*

Soliris er ikke undersøkt hos pediatrike pasienter med NMOSD.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Soliris i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved NMOSD (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Farmakokinetikk og legemiddelmetabolisme

#### Biotransformasjon

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

#### Eliminasjon

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

#### Farmakokinetiske parametre

Hos 40 pasienter med PNH ble det brukt en 1-romsmodell for å anslå farmakokinetiske parametre etter gjentatt dosering. Gjennomsnittlig clearance var  $0,31 \pm 0,12$  ml/time/kg, gjennomsnittlig distribusjonsvolum var  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg og gjennomsnittlig elimineringshalveringstid var  $11,3 \pm 3,4$  dager. "Steady state" nås etter 4 uker ved bruk av doseringsregime for voksne med PNH.

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

Enda en populasjonsanalyse av farmakokinetiske parametre med en standard 1-romsmodell ble utført med farmakokinetiske data fra gjentatt dosering hos 37 pasienter med atypisk HUS som fikk anbefalt regime med Soliris i C08-002A/B- og C08-003A/B-studiene. Clearance av Soliris for en typisk pasient med atypisk HUS med kroppsvekt på 70 kg var i denne modellen 0,0139 liter/time og distribusjonsvolumet var 5,6 liter. Elimineringshalveringstiden var 297 timer (ca. 12,4 dager).

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

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

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

Farmakokinetiske parametre er sammenfallende på tvers av pasientpopulasjoner med PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD.

Farmakodynamisk aktivitet målt som frie C5-konsentrasjoner < 0,5 mikrog/ml, har sammenheng med tilnærmet fullstendig blokade av terminal komplementaktivitet hos pasienter med PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD.

### Spesielle populasjoner

Det er ikke utført dedikerte studier for å vurdere farmakokinetikken til Soliris hos spesielle pasientpopulasjoner identifisert ved kjønn, rase, alder (geriatiske) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data innhentet på tvers av studier hos pasienter med PNH, aHUS, gMG og NMOSD, viste at kjønn, rase, alder (geriatiske) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon ikke påvirker farmakokinetikken til eculizumab. Kroppsvekt var en signifikant kovariat som ga lavere eculizumab-clearance hos pediatiske pasienter, noe som krever kroppsvektbasert dosering hos pediatiske pasienter.

### Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til eculizumab ble undersøkt i studie M07-005 hos pediatiske PNH-pasienter (i alderen 11 opp til 18 år) og i studie C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003 hos pediatiske aHUS-pasienter (i alderen 2 måneder opp til 18 år) med kroppsvektbasert doseringsregime.

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

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

Dyrestudier er ikke utført med eculizumab med hensyn på reproduksjonstoksisitet på grunn av manglende farmakologisk aktivitet hos ikke-humane arter.

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

Ingen klare behandlingsrelaterte effekter eller bivirkninger ble observert i studier av reproduksjonstoksisitet hos mus med et terminal komplementhemmende surrogatantistoff, som ble brukt til å vurdere reproduksjonssikkerhet ved C5-blokade. Disse studiene omfattet vurdering av fertilitet og tidlig embryoutvikling, utviklingstoksisitet og pre- og postnatal utvikling.

Etter maternal eksponering for antistoffet i organogenesen, ble det observert to tilfeller av retinadysplasi og ett tilfelle av navlebrokk blant 230 avkom av mordyr eksponert for den høyeste antistoffdosen (ca. 4 ganger maksimal anbefalt human dose av Soliris, basert på kroppsvekt), men eksponeringen økte ikke fostertap eller nyfødtød.

Ingen dyrestudier er utført for å vurdere eculizumabs gentoksisitet og karsinogenitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumfosfat, monobasisk

Natriumfosfat, dibasisk  
Natriumklorid  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

## 6.2 Uforlikeligheter

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

## 6.3 Holdbarhet

30 måneder.

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

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglass med Soliris i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet **kun én gang i en periode på inntil 3 dager**. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelser med ett hetteglass.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

### *Instruksjer:*

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

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

Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.

Fortynn Soliris til en endelig konsentrasjon på 5 mg/ml ved å tilsette infusjonsposen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske eller 5 % glukose i vann som fortynningsvæske.

Det endelige volumet av en 5 mg/ml fortynnet oppløsning er 60 ml for 300 mg doser, 120 ml for 600 mg doser, 180 ml for 900 mg doser og 240 ml for 1200 mg doser. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

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

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

Kast ubrukte rester i hetteglasset da preparatet ikke inneholder konserveringsmidler.

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

#### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

#### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/393/001

#### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2007

Dato for siste fornyelse: 18. juni 2012

#### **10. OPPDATERINGSDATO**

Dato:

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



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG  
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

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

### Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

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

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

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

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

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

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

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

### Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

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

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

### Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

### Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for et kontrollert distribusjonssystem for legemidlet og opplæringsmaterieil, inkludert et pasientkort, med hver enkelt nasjonal myndighet og må implementere slike programmer nasjonalt for å sikre at:

1. Alt helsepersonell som kan forskrive eculizumab mottar hensiktsmessig opplæringsmaterieil.
2. Alle pasienter som får behandling med eculizumab får et pasientkort.
3. Utlevering av legemidlet er kun mulig etter en skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått eller skal få meningokokkvaksinering og/eller forebyggende antibiotikabehandling.
4. Vaksineringspåminnelser sendes til forskrivere.

Opplæringsmaterieillet skal godkjennes av nasjonal myndighet og bør inneholde følgende:

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

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

- Behandling med eculizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon og sepsis, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonoré.
- Alle pasienter må overvåkes for tegn på meningokokkinfeksjon.
- Nødvendigheten av at pasientene vaksineres mot *Neisseria meningitidis* to uker før de får eculizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Kravet om at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med eculizumab.

- Det er en viktig risiko for aspergillusinfeksjon hos pasienter som behandles med eculizumab. Helsepersonell skal rådes til å se etter risikofaktorer og tegn og symptomer på aspergillusinfeksjon. Det skal inkluderes praktiske råd for å redusere risikoen.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner, inkludert anafylaksi og råd om overvåking etter infusjon.
- Risikoen for utvikling av antistoffer mot eculizumab.
- Risiko for alvorlig hemolyse etter seponering av eculizumab og utsettelse av administrering, kriteriene for dette, krav om overvåking etter behandling og anbefalt håndtering (kun ved PNH).
- Risikoen for alvorlige trombotisk mikroangiopati-komplikasjoner etter seponering av eculizumab og utsettelse av administrering, tegnene på dette, symptomer, overvåking og håndtering (kun ved atypisk HUS).
- Risiko for betydelig sykdomsforverring eller tilbakefall etter seponering av eculizumab (refraktær gMG).
- Nødvendigheten av å forklare og forsikre seg om at pasienten/omsorgspersoner har forstått:
  - risiko ved eculizumabbehandling
  - tegn og symptomer på sepsis/alvorlig infeksjon og hva som da må gjøres
  - veiledningen for pasienter/omsorgspersoner og innholdet i disse
  - nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet og å informere alt helsepersonell om at han/hun blir behandlet med eculizumab
  - kravet om vaksinerings / forebyggende antibiotikabehandling
  - deltakelse i registrene
- Detaljer om registrene for PNH og atypisk HUS og hvordan pasienter kan delta.

Veiledningene for pasienter/foresatte skal være indikasjonsspesifikke og inneholde følgende nøkkelinformasjoner:

- Behandling med eculizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonoré.
- Tegn og symptomer på alvorlig infeksjon og behovet for å få umiddelbar medisinsk hjelp.
- Pasientkortet og nødvendigheten av å ha det på seg og informere all helsepersonell at de blir behandlet med eculizumab.
- Viktigheten av meningokokkvaksinerings før behandling med eculizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Nødvendigheten av at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med eculizumab.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner med eculizumab, inkludert anafylaksi og nødvendigheten av overvåking etter infusjon.
- Risikoen for alvorlige trombotisk mikroangiopati-komplikasjoner (ved atypisk HUS) etter seponering/utsettelse av administrering av eculizumab, tegn og symptomer på dette, og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av eculizumab.
- Risiko for alvorlig hemolyse (ved PNH) etter seponering/utsettelse av administrering av eculizumab, tegn og symptomer på dette og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av eculizumab.
- Risiko for betydelig sykdomsforverring eller tilbakefall (ved refraktær gMG) etter seponering/utsettelse av administrering av eculizumab og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av eculizumab.
- Deltakelse i registrene for PNH og atypisk HUS.

Pasientkortet skal inneholde:

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

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

### **Eskeetikett**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
eculizumab

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

Eculizumab er et humanisert monoklonalt IgG<sub>2/4k</sub>-antistoff produsert i NS0 cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

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

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

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

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP:  
Etter fortynning bør legemidlet brukes innen 24 timer.



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

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

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

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Innehaver av markedsføringstillatelsen:  
Alexion Europe SAS  
103-105 rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/393/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å identifisere legemidlet]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**Hetteglass til engangsbruk av type I-glass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Fortynnes før bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

30 ml (10 mg/ml)

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning eculizumab

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Soliris er og hva det brukes mot**

##### **Hva er Soliris**

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

##### **Hva brukes Soliris mot**

###### **Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)**

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

###### **Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)**

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

###### **Refraktær generalisert myasthenia gravis**

Soliris brukes også til behandling av voksne pasienter med en spesiell sykdom som rammer musklene og kalles generalisert myasthenia gravis (gMG). Hos pasienter med gMG kan musklene angripes og skades av immunsystemet, noe som kan gi uttalt muskelsvakhet, nedsatt bevegelse, åndenød, ekstrem fatigue (tretthet), risiko for aspirasjon (få mat/drikke i luftveiene) og betydelig redusert daglig aktivitet. Soliris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne muskler, slik at muskelsammentrekning bedres, og dermed redusere sykdomssymptomene og sykdommens påvirkning på daglige aktiviteter. Soliris er spesifikt tiltenkt bruk hos pasienter som fortsatt har symptomer til tross for behandling med andre eksisterende MG-behandlinger.

## **Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse**

Soliris brukes også til behandling av voksne pasienter med en spesiell sykdom som hovedsakelig rammer øyenerve og ryggmargen og kalles neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD). Hos pasienter med NMOSD angripes og skades øyenerve og ryggmargen av immunsystemet, noe som kan gi blindhet på ett eller begge øyne, svakhet eller lammelse i bein eller armer, smertefulle spasmer, tap av følelse og uttalt reduksjon av daglige aktiviteter. Soliris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne øyenerver og ryggmarg, og dermed redusere sykdomssymptomene og sykdommens påvirkning på daglige aktiviteter.

## **2. Hva du må vite før du bruker Soliris**

### **Bruk ikke Soliris**

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

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **Advarsel vedrørende meningokokkinfeksjon og andre *Neisseria*-infeksjoner**

Behandling med Soliris kan redusere ditt naturlige forsvar mot infeksjoner, spesielt mot visse organismer som forårsaker meningokokkinfeksjon (alvorlig infeksjon i hjernebinnene og sepsis) og andre *Neisseria*-infeksjoner, inkludert disseminert gonoré.

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

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har risiko for gonoré.

#### Symptomer på meningokokkinfeksjon

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

Informér legen omgående hvis du får noen av følgende symptomer:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine med stiv nakke eller rygg
- feber
- utslett
- forvirring
- kraftige muskelsmerter kombinert med influensalignende symptomer
- lysfølsomhet

#### Behandling av meningokokkinfeksjon på reise

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

### **Infeksjoner**

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

### **Allergiske reaksjoner**

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

### **Barn og ungdom**

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

### **Eldre personer**

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

### **Andre legemidler og Soliris**

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

### **Graviditet, amming og fertilitet**

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

#### *Kvinner i fertil alder*

Bruk av sikker prevensjon under behandling og inntil 5 måneder etter behandling skal vurderes hos kvinner som kan bli gravide.

#### *Graviditet / Amming*

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

### **Kjøring og bruk av maskiner**

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

### **Soliris inneholder natrium**

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

## **3. Hvordan du bruker Soliris**

Minst 2 uker før du starter behandling med Soliris, vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjon hvis ikke du har fått det før eller hvis din forrige vaksinerings er for gammel. Hvis barnet ditt er under vaksinasjonsalder eller du ikke er vaksinert minst 2 uker før du starter behandling med Soliris, vil legen gi deg antibiotika frem til 2 uker etter at du har fått vaksinen for å redusere risikoen for infeksjon.

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

### **Instrukser for riktig bruk**

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

### Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av PNH

Hos voksne:

- Startfase:

Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris. Hver infusjon består av en dose på 600 mg (2 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).

- Vedlikeholdsfase:
  - Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris i en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
  - Etter den femte uken vil legen gi 900 mg fortynnet Soliris annenhver uke som en langtidsbehandling.

#### Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD

Hos voksne:

- Startfase:

Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris. Hver infusjon består av en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
- Vedlikeholdsfase:
  - Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris i en dose på 1200 mg (4 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
  - Etter den femte uken vil legen gi 1200 mg fortynnet Soliris annenhver uke som langtidsbehandling.

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

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

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

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

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

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

#### **Dersom du får for mye av Soliris**

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

#### **Dersom du har glemt en avtale for behandling med Soliris**

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

#### **Dersom du avbryter behandling med Soliris mot PNH**

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

Risikoen ved å avbryte behandling med Soliris omfatter økt ødeleggelse av de røde blodcellene, som kan medføre:

- betydelig fall i antall røde blodceller (anemi)



- forvirring eller endret oppmerksomhet
- brystmerter eller angina
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Soliris mot atypisk HUS**

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

Risikoen ved å avbryte behandling med Soliris omfatter at betennelsen i blodplatene dine forverres, noe som kan medføre:

- betydelig fall i antall blodplater (trombocytopeni)
- betydelig økning i ødeleggelsen av røde blodceller
- nedsatt vannlating (nyreproblemer)
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- at du blir forvirret eller uoppmerksom
- brystmerter eller angina
- åndenød
- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Soliris mot refraktær gMG**

Avbrudd eller avslutning av behandling med Soliris kan medføre at symptomene på gMG kommer tilbake. Rådfør deg med legen før du avbryter behandling med Soliris. Legen vil drøfte mulige bivirkninger og risikoer med deg. Legen din vil også ønske å overvåke deg nøye.

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

#### **Dersom du avbryter behandling med Soliris mot NMOSD**

Avbrudd eller avslutning av behandling med Soliris kan medføre at NMOSD forverres og kommer tilbake. Rådfør deg med legen før du avbryter behandling med Soliris. Legen vil drøfte mulige bivirkninger og risikoer med deg. Legen din vil også ønske å overvåke deg nøye.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer og fordeler ved Soliris før behandling. Den alvorligste bivirkningen er meningokokksepsis.

Informert legen omgående dersom du opplever noen av symptomene på meningokokkinfeksjon (se avsnitt 2 "Advarsel vedrørende meningokokkinfeksjon og andre *Neisseria*-infeksjoner").

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

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

hodepine

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:

- lungebetennelse (pneumoni), vanlig forkjølelse (nasofaryngitt), urinveisinfeksjon
- redusert antall hvite blodceller (leukopeni), nedsatt antall røde blodceller som kan gjøre huden blek og føre til svakhet eller åndenød

- søvnløshet
- svimmelhet, smaksforstyrrelser (dysgeusi), høyt blodtrykk
- infeksjon i øvre luftveier, hoste, smerter i svelget (orofaryngeale smerter), bronkitt, forkjølelsessår (herpes simplex)
- diaré, oppkast, kvalme, magesmerter
- utslett, hårtap (alopesi), kløe i huden (pruritus)
- smerter i ledd (armer og bein)
- feber (pyreksi), frysninger, kronisk tretthet (fatigue), influensalignende sykdom

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer:

- alvorlig infeksjon (meningokokkinfeksjon), sepsis, septisk sjokk, virusinfeksjon, infeksjon i nedre luftveier, omgangssyke (mage-tarminfeksjon), blærekatarr (cystitt)
- infeksjon, soppinfeksjon, oppsamling av puss (abscess), en form for hudinfeksjon (cellulitter), influensa, bihulebetennelse (sinusitt), tanninfeksjon (abscess)
- ganske få blodplater (trombocytopeni), lavt antall av en bestemt type hvite blodceller som kalles lymfocytter (lymfopeni), å føle hjerteslagene
- alvorlig allergisk reaksjon som gir pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon), overfølsomhet
- manglende appetitt
- depresjon, angst, humørsvingninger
- prikkende/stikkende følelse i kroppen (parestesi), skjelvninger
- tåkesyn
- ringelyd i ørene, kraftig svimmelhet (vertigo)
- plutselig og rask utvikling av ekstremt høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, hetetokter, venesykdom
- dyspné (pustevansker), neseblødning, tett nese (nasalkongestion), irritasjon i svelget, rennende nese (rhinoré)
- betennelse i bukhinnen (hinnen som omgir de fleste av organene i buken), forstoppelse, ubehag i magen etter måltider (dyspepsi), oppblåst mage
- elveblest, rødhet i huden, tørr hud, røde eller fiolette flekker under huden, økt svetting
- muskelkramper, muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter, beinsmerter, hovne ledd, smerter i lemmer (armer og bein)
- nyresykdom, problemer eller smerter ved vannlating (dysuri), blod i urinen
- plutselig ereksjon av penis
- hevelse (ødem), ubehag i brystet, følelse av kraftløshet (asteni), brystmerter, smerter på infusjonsstedet, frysninger
- økt nivå av leverenzymmer, reduksjon av den delen av blodvolumet som består av røde blodceller, nedsatt mengde protein i de røde blodcellene som transporterer oksygen
- reaksjoner forbundet med infusjonen

**Sjeldne:** kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer:

- soppinfeksjon (aspergillusinfeksjon), leddbetennelse (bakteriell artritt), infeksjon med *Haemophilus influenzae*, infeksjon i gommene, brennkopper (impetigo), bakteriell seksuelt overførbart sykdom (gonoré)
- hudkreft (melanom), sykdom i beinmargen
- ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse), sammenklumping av celler, unormal blodleivningsfaktor, unormal blodleivring
- sykdom med overaktiv skjoldkjertel (Basedows sykdom)
- søvnforstyrrelser, unormale drømmer
- besvimelse
- øyeirritasjon
- blåmerker
- unormal tilbakestrømning av mat fra magesekken, smerter i gommene,
- gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott)
- betennelse i huden, lidelser med misfarging av huden
- spasmer i muskler i munnen

- menstruasjonsforstyrrelser
- unormal lekkasje av infundert legemiddel ut av blodåren, unormal følelse på infusjonsstedet, varmfølelse

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Soliris**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Hetteglass med Soliris i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet **kun én gang i en periode på inntil 3 dager**. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter fortykning bør legemidlet brukes innen 24 timer.

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

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Soliris**

- Virkestoffet er eculizumab (300 mg/30 ml i et hetteglass, tilsvarende 10 mg/ml).
  - Andre innholdsstoffer er:
    - natriumfosfat, monobasisk
    - natriumfosfat, dibasisk
    - natriumklorid
    - polysorbat 80 (vegetabilsk opphav)
- Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker

### **Hvordan Soliris ser ut og innholdet i pakningen**

Soliris leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (30 ml i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1).

Soliris er en klar og fargeløs oppløsning.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i.**

**Andre informasjonskilder**

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

---

## Instruksjoner for helsepersonell Håndtering av Soliris

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### 1- Hvordan leveres Soliris?

Hvert hetteglass med Soliris inneholder 300 mg virkestoff i 30 ml preparatoppløsning.

### 2- Før administrering

Rekonstituering og fortynning bør foretas i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk teknikk.

Soliris bør tilberedes for administrering av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk.

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

### 3- Administrering

- Soliris må ikke gis som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Soliris skal kun gis ved intravenøs infusjon.
- Den fortynnete oppløsningen av Soliris bør gis ved intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1–4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnete oppløsningen av Soliris mot lys ved administrering til pasienten.

Pasienten bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av Soliris, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride to timer hos voksne og fire timer hos pediatriske pasienter under 18 år.

### 4- Spesiell håndtering og oppbevaring

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

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