

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Soliris 300 mg innrennsliðsþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Ecilizumab er mannaaðlagð einstofna (IgG_{2/4κ}) mótefni sem framleitt er í NS0-frumulínu með DNA raðbrigðatækni.

Eitt 30 ml hettuglas inniheldur 300 mg af ecilizumabi (10 mg/ml).

Eftir þynningu er lokastyrkur innrennslislausnar 5 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun: Natrium (5 mmól í hverju hettuglasi), pólýsorbit 80 (6,6 mg í hverju hettuglasi)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennsliðsþykkni, lausn.

Glær, litlaus, lausn með sýrustigi (pH) 7,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Soliris er ætlað fullorðnum og börnum til meðferðar á:

- Blóðrauðamígu sem kemur í köstum að nóttu til (PNH). Klínískur árangur hefur sést hjá sjúklingum með blóðrauðalos og eitt eða fleiri klínísk einkenni sem benda til mjög virks sjúkdóms, óháð fyrri blóðgjöfum (sjá kafla 5.1).
- Ódæmigerðu blóðlýsuþvageitunarheilkenni (aHUS) (sjá kafla 5.1).
- Þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári (gMG) hjá sjúklingum 6 ára og eldri sem hafa mótefni gegn acetýlkólín-viðtaka (AChR) (sjá kafla 5.1).

Soliris er ætlað fullorðnum til meðferðar á:

- Sjóntaugar- og mænubólgu (e. neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)) hjá sjúklingum sem hafa mótefni gegn aquaporin-4 (AQP4) þegar um er að ræða bakslag sjúkdómsins (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður verður að gefa Soliris undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með blóð-, nýrna-, tauga- og vöðvasjúkdóma eða tauga- og bólgusjúkdóma.

Íhuga má að gefa innrennslið á heimili sjúklinga sem hafa þolað vel innrennsli á heilbrigðisstofnuninni. Ákvörðun um að gefa sjúklingi innrennslið á heimili hans skal tekin samkvæmt mati og ráðleggingum meðferðarlæknisins. Heilbrigðisstarfsmaður með viðurkennd réttindi á að sjá um að gefa innrennslið á heimili sjúklings.

Skammtar

Blóðrauðamiga hjá fullorðnum sem kemur í köstum að nóttu til (PNH):

Meðferðaráætlun gegn PNH fyrir fullorðna sjúklinga (≥ 18 ára) er fölginn í fjögurra vikna upphafsmeðferð og síðan viðhaldsmeðferð:

- Upphafsmeðferð: 600 mg af Soliris gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð vikulega fyrstu fjórar vikurnar.
- Viðhaldsmeðferð: 900 mg af Soliris gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð fimmtu vikuna, fylgt eftir með 900 mg af Soliris gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð á 14 daga $\pm$ 2 daga fresti (sjá kafla 5.1).

Ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (aHUS), þrálátt útbreitt vöðvaslensfár (gMG) og sjóntaugar- og mænubólga (NMOSD) hjá fullorðnum:

Meðferðaráætlun gegn aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári og sjóntaugar- og mænubólgu hjá fullorðnum sjúklingum (≥ 18 ára) er fölginn í fjögurra vikna upphafsmeðferð og síðan viðhaldsmeðferð:

- Upphafsmeðferð: 900 mg af Soliris gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð vikulega fyrstu fjórar vikurnar.
- Viðhaldsmeðferð: 1.200 mg af Soliris gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð fimmtu vikuna, fylgt eftir með 1.200 mg af Soliris gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð á 14 daga $\pm$ 2 daga fresti (sjá kafla 5.1).

Þrálátt vöðvaslensfár

- Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að klínískri svörun sé yfirleitt náð eftir 12 vikna meðferð með Soliris. Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem sýna engin merki um ávinning af meðferðinni eftir 12 vikur.

Börn með PNH, aHUS eða þrálátt gMG:

Börn með PNH, aHUS eða þrálátt gMG sem vega ≥ 40 kg fá meðferð samkvæmt skammtaráðleggingum fyrir fullorðna.

Hjá börnum sem eru með PNH, aHUS eða þrálátt gMG sem vega minna en 40 kg er notuð eftirfarandi meðferðaráætlun fyrir Soliris:

Líkamsþyngd sjúklings	Upphafsmeðferð	Viðhaldsmeðferð
30 til <40 kg	600 mg á viku fyrstu 2 vikurnar	900 mg í viku 3; síðan 900 mg aðra hverja viku
20 til <30 kg	600 mg á viku fyrstu 2 vikurnar	600 mg í viku 3; síðan 600 mg aðra hverja viku
10 til <20 kg	600 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg aðra hverja viku
5 til <10 kg	300 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg þriðju hverja viku

Soliris hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með PNH eða þrálátt útbreitt vöðvaslensfár sem vega minna en 40 kg. Skammtar Soliris handa börnum með PNH eða hjá sjúklingum með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár sem vega minna en 40 kg eru þeir sömu og skammtar sem byggjast á þyngd og gefnar eru fyrir börn með aHUS. Byggt á upplýsingum um lyfjahvörf (PK)/lyfhrif hjá sjúklingum með aHUS og PNH sem fengu Soliris, er búist við að þessi skömmtun, byggð á líkamsþyngd, fyrir börn muni leiða til svipaðrar verkunar og öryggis og hjá fullorðnum. Hjá sjúklingum með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár sem vega minna en 40 kg er einnig gert ráð fyrir að þessi skammtaáætlun sem byggist á líkamsþyngd leiði til svipaðrar verkunar og öryggis og hjá fullorðnum.

Viðbótarskammtar af Soliris eru nauðsynlegir samhliða plasmatóku (plasmapheresis, PP), plasmaskiptum (PE) eða innrennsli með fersku frosnu plasma (PI) eins og fram kemur hér á eftir:

Tegund plasmainngrips	Síðasti Soliris skammtur	Viðbótarskammtur af Soliris við hvert inngrip með plasmatóku/ plasmaskiptum eða innrennsli með fersku frosnu plasma	Tímasetning viðbótarskammts af Soliris
Plasmataka eða plasmaskipti	300 mg	300 mg við hverja plasmatóku- eða plasmaskiptalotu	Innan 60 mínútna frá hverri plasmatóku eða hverjum plasmaskiptum
	≥600 mg	600 mg við hverja plasmatóku- eða plasmaskiptalotu	
Innrennsli með fersku frosnu plasma	≥300 mg	300 mg fyrir hverja innrennislsgjöf af fersku frosnu plasma	60 mínútum fyrir hverja innrennislsgjöf af fersku frosnu plasma

Skammstafanir: PP/PE/PI = plasmatókur/plasmaskipti/plasmainnrennsli

Nauðsynlegt er að gefa viðbótarskammt af Soliris við samhliða meðferð með ónæmisglóbúlíni í bláæð (i.v. Ig) eins og fram kemur hér á eftir (sjá einnig kafla 4.5):

Síðasti Soliris skammtur	Viðbótarskammtur af Soliris	Tímasetning viðbótarskammts af Soliris
≥ 900 mg	600 mg við hverja lotu af ónæmisglóbúlíni í bláæð	Eins fljótt og hægt er eftir hverja lotu af ónæmisglóbúlíni í bláæð
≤ 600 mg	300 mg við hverja lotu af ónæmisglóbúlíni í bláæð	

Eftirlit með meðferð

Hjá sjúklingum með aHUS skal fylgst með einkennum segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (sjá kafla 4.4 Rannsóknæftirlit vegna aHUS).

Ráðlagt er að halda áfram meðferð með Soliris ævilangt hjá sjúklingum nema klínískar aðstæður krefjist að meðferð með Soliris sé hætt (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Gefa má Soliris sjúklingum 65 ára og eldri. Það er ekkert sem bendir til að gera þurfi sérstakar ráðstafanir við meðferð aldraðra – en reynsla af Soliris hjá öldruðum er enn takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.1).

Skert lifrastarfsemi

Öryggi og verkun Soliris hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Soliris hjá börnum yngri en 6 ára með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Soliris hjá börnum yngri en 18 ára með NMOSD.

Lyfjagjöf

Lyfið á ekki að gefa með heildarskammtsinndælingu í bláæð. Soliris á aðeins að gefa með innrennsli í bláæð eins og lýst er hér að neðan.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Þynnta lausn af Soliris á að gefa með innrennsli í bláæð á 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) hjá fullorðnum og 1-4 klst. hjá börnum yngri en 18 ára með frjálsu innrennsli, með lyfjadælu eða innrennislisdælu. Ekki er nauðsynlegt að verja þynntu Soliris-launsina fyrir ljósi á meðan hún er gefin sjúklingnum.

Fylgst skal með sjúklingum í eina klukkustund eftir innrennislisgjöf. Ef fram kemur aukaverkun meðan á gjöf Soliris stendur, má hægja á innrennslinu eða stöðva það eftir því sem lækni ákvarðar. Ef hægt er á innrennslinu má heildartími innrennslis ekki vera lengri en tvær klukkustundir hjá fullorðnum og fjórar klukkustundir hjá börnum yngri en 18 ára.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi styðja innrennsli á heimili sjúklinga, mælt er með frekari varúðarráðstöfunum á heimilinu svo sem aðgengi að neyðarmeðferð við innrennislisviðbrögðum eða bráðaofnæmi. Innrennislisviðbrögðum er lýst í köflum 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir ecilizumabi, músapróteinum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Meðferð með Soliris má ekki hefja hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4):

- með *Neisseria meningitidis* sýkingu sem ekki hefur tekist að hefta
- sem hafa ekki verið bólusettir gegn *Neisseria meningitidis* nema ef þeir fá varnandi meðferð með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ekki er búist við að Soliris hafi áhrif á vanmyndunarþátt blóðleysis hjá sjúklingum með PNH:

Meningókokkasýking

Sökum verkunarmáta Soliris eykur lyfið næmi fyrir meningókokkasýkingu (*Neisseria meningitidis*). Meningókokkasjúkdómur af völdum hvaða sermihóps sem er gæti komið upp. Til þess að draga úr hættu á sýkingu ber að bólusetja alla sjúklinga a.m.k. tveim vikum áður en Soliris er gefið, nema hættan á því að seinka meðferð með Soliris vegi þyngra en hættan á að fá meningókokkasýkingu. Sjúklingar sem hefja meðferð með Soliris innan við 2 vikum eftir að hafa fengið fjörgilda bólusetningu gegn meningókokkum verða að fá viðeigandi varnandi meðferð með sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetninguna. Mælt er með bóluefnum gegn sermihópum A, C, Y, W 135 til að koma í veg fyrir smit frá þessum meningókokkasermihópum sem venjulega eru sjúkdómsvaldandi. Einnig er mælt með bóluefni gegn sermihópi B þar sem það er tiltækt. Sjúklinga verður að bólusetja samkvæmt gildandi verklagi fyrir bólusetningar í hverju landi.

Bólusetning getur virkjað komplementa enn frekar og leitt til þess að sjúklingar með komplementmiðlaða sjúkdóma, þ.m.t. PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu, geta fundið fyrir auknum einkennum undirliggjandi sjúkdóma, svo sem blóðrauðalosi (PNH), segaöræðakvilla (aHUS), versnandi vöðvaslensfári (þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári) eða bakslagi sjóntaugar- og mænubólgu (NMOSD). Því ætti að fylgjast vel með sjúkdómseinkennum sjúklingsins í kjölfar ráðlagðra bólusetninga.

Ekki er víst að bólusetning nægi til að koma í veg fyrir meningókokkasýkingu. Hafa skal opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun bakteríulyfja til hliðsjónar. Greint hefur verið frá alvarlegum eða lífshættulegum meningókokkasýkingum hjá sjúklingum á meðferð með Soliris. Sýklasótt er algeng birtingarmynd meningókokkasýkinga hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Soliris (sjá kafla 4.8). Fylgst skyldi með öllum sjúklingum varðandi snemmkomin einkenni meningókokkasýkingar, og þeir metnir án tafar ef grunur leikur á sýkingu og þeim gefin viðeigandi sýklalyf ef nauðsyn krefur. Kynna skal sjúklingum slík merki og einkenni og til hvaða ráða þeir skuli taka til að leita læknis án tafar. Læknar verða að ræða ávinning og áhættu meðferðar með Soliris við sjúklinga og afhenda þeim bækling með upplýsingum fyrir sjúklinga og öryggiskort fyrir sjúklinga (sjá fylgiseðil með upplýsingum fyrir sjúklinga).

Aðrar almennar sýkingar

Sökum verkunarmáta Soliris ber að gæta varúðar við gjöf lyfsins hjá sjúklingum með virkar almennar sýkingar. Sjúklingar geta haft aukið næmi fyrir sýkingum, sérstaklega af völdum *Neisseria* og baktería sem hafa hjúp. Alvarlegar sýkingar af völdum *Neisseria* tegunda (annarra en *Neisseria meningitidis*), þar með talið dreifðar gónókokkasýkingar, hafa verið tilkynntar.

Veita skal sjúklingum upplýsingar úr fylgiseðli til þess að vekja athygli þeirra á hugsanlegum alvarlegum sýkingum og einkennum þeirra. Læknar skulu veita sjúklingum ráðleggingar um forvarnir gegn lekanda.

Viðbrögð við innrennslisgjöf

Gjöf Soliris getur valdið viðbrögðum við innrennslisgjöfinni eða ónæmismyndun, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (þ.m.t. bráðafnæmi). Í klínískum rannsóknum sýndi 1 (0,9%) sjúklingur með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár viðbrögð við innrennslisgjöfinni sem leiddu til þess að hætta varð gjöf Soliris. Ekkert barn með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár eða sjóntaugar- og mænubólgu sýndi viðbrögð við innrennslisgjöf sem leiddu til þess að hætta varð gjöf Soliris. Stöðva skal gjöf Soliris hjá öllum sjúklingum sem fá alvarleg viðbrögð við innrennslisgjöfinni og veita þeim viðeigandi lækni meðferð.

Ónæmingargeta

Vart hefur orðið við sjaldgæf mótefnaviðbrögð hjá sjúklingum, sem fengu meðferð með Soliris, í öllum klínískum rannsóknum. Í rannsóknum á PNH með samanburði við lyfleysu var greint frá mótefnasvörun með tíðni (3,4%) sem er svipuð og við gjöf lyfleysu (4,8%).

Hjá sjúklingum með aHUS sem fengu meðferð með Soliris greindust mótefni gegn Soliris hjá 3/100 (3%) samkvæmt ECL-prófi (ECL bridging format assay). Lág jákvæð gildi hlutleysandi mótefna komu fram hjá 1 af 100 sjúklingum (1%) með aHUS.

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu á þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári sýndi enginn sjúklingur (0/62) sem fékk meðferð með Soliris mótefnasvörun gegn lyfinu meðan á 26 vikna virku meðferðinni stóð. Hins vegar, í framhaldsrannsókn á þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári, voru alls 3/117 (2,6%) af heildinni jákvæðir fyrir mótefnum gegn lyfinu í einhverri lækniheimsókn eftir upphaf rannsóknar. Jákvæðar niðurstöður fyrir mótefnum gegn lyfinu virtust vera tímabundnar, þar sem jákvæðar niðurstöður sáust ekki í lækniheimsóknum eftir það og klínískt kom ekkert fram hjá þessum sjúklingum sem benti til áhrifa jákvæðrar mótefnasvörunar.

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu á sjóntaugar- og mænubólgu sýndu 2/95 (2,1%) sjúklingar sem fengu Soliris mótefnasvörun gegn lyfinu eftir upphaf rannsóknar. Báðir sjúklingar mældust neikvæðir fyrir hlutleysandi mótefnum. Sýni sem voru jákvæð fyrir mótefnum gegn lyfinu innihéldu lítið magn og aðeins í skamman tíma.

Ekki hefur orðið vart við neina fylgni milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Ónæmisaðgerð

Áður en sjúklingum með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu er gefið Soliris er mælt með því að þeir undirgangist ónæmisaðgerð samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir. Auk þess ber að bólusetja alla sjúklinga gegn meningókokkasýkingu a.m.k. tveim vikum áður en þeim er gefið Soliris, nema hættan á því að seinka meðferð með Soliris vegi þyngra en hættan á að fá meningókokkasýkingu. Sjúklingar sem hefja meðferð með Soliris innan við 2 vikum eftir að hafa fengið fjórgilda bólusetningu gegn meningókokkum verða að fá viðeigandi varnandi meðferð með sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetninguna. Mælt er með bóluefnum gegn sermihópum A, C, Y, W 135 til að koma í veg fyrir smit frá þessum meningókokkasermihópum sem venjulega eru sjúkdómsvaldandi. Einnig er mælt með bóluefni gegn sermihópi B þar sem það er tiltækt (sjá Meningókokkasýkingu).

Sjúklinga yngri en 18 ára verður að bólusetja gegn sýkingum af völdum *Haemophilus influenzae* og pneumókokka og nauðsynlegt er að fylgja ráðleggingum um bólusetningar í hverju landi nákvæmlega fyrir hvern aldurshóp.

Bólusetning getur virkjað komplementa enn frekar og leitt til þess að sjúklingar með komplementmiðlaða sjúkdóma, þ.m.t. PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu geta fundið fyrir auknum einkennum undirliggjandi sjúkdóma, svo sem blóðrauðalosi (PNH), segaöræðakvilla (aHUS), versnandi vöðvaslensfári (þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári) eða bakslagi sjóntaugar- og mænubólgu (NMOSD). Því ætti að fylgjast vel með sjúkdómseinkennum sjúklingsins í kjölfar ráðlagðra bólusetninga.

Segavarnarmeðferð

Meðferð með Soliris ætti ekki að breyta segavarnarmeðferð.

Meðferðir með ónæmisbælandi- og andkólinesterasalyfjum

Þrálátt útbreitt vöðvaslensfár

Þegar dregið er úr meðferð með ónæmisbælandi lyfjum og andkólinesterasalyfjum eða hún stöðvuð, skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna um sjúkdómsversnun.

Sjóntaugar- og mænubólga (NMOSD)

Þegar ónæmisbælandi meðferð er minnkuð eða stöðvuð skal fylgjast náið með sjúklingum með hliðsjón af teiknum og einkennum hugsanlegs bakslags í sjóntaugar- og mænubólgu.

Rannsóknæftirlit vegna PNH

Fylgst skyldi með því hvort sjúklingar með PNH sýna merki eða einkenni um blóðrauðalos í æðum, þ.m.t. gildi laktat-dehýdrógenasa í sermi (LDH). Með sama hætti skyldi fylgst með sjúklingum með PNH, sem gefið er Soliris, varðandi blóðrauðalos í æðum með því að mæla LDH-gildi og vera kann að aðlaga verði skammta innan ráðlagðrar gjafaáætlunar í 14+/-2 daga í viðhaldsmeðferðinni (á allt að 12 daga fresti).

Rannsóknæftirlit vegna aHUS

Fylgjast skal með sjúklingum með aHUS sem gefið er Soliris m.t.t. segaöræðakvilla með talningu blóðflagna, þéttni LDH og kreatínins í sermi og vera kann að aðlaga verði skammta innan ráðlögðu fjórtán daga $\pm$ 2 daga gjafaáætlunarinnar við viðhaldsmeðferð (allt að 12. hvern dag).

Stöðvun meðferðar við PNH

Ef sjúklingar með PNH hætta að taka Soliris, skal fylgjast náið með þeim með tilliti til einkenna um alvarlegt blóðrauðalos í æðum. Alvarlegt blóðrauðalos greinist af hærri LDH-gildi í sermi en áður en

meðferð hófst, ásamt eftirfarandi: meira en 25% raunminnkun á PNH-klónstærð (ef ekki er um að ræða þynningu vegna blóðgjafar) á einni viku eða styttri tíma; blóðrauðapéttni < 5 g/dl eða lækkun um > 4 g/dl á einni viku eða styttri tíma; hjartaöng; breyting á andlegu ástandi; 50% aukning á kreatínigildi í sermi; eða segamyndun. Fylgjast þarf með sérhverjum sjúklingi, sem hættir notkun Soliris, í a.m.k. 8 vikur til að greina alvarlegt blóðrauðalos og önnur viðbrögð. Ef alvarlegt blóðrauðalos kemur fyrir eftir að meðferð með Soliris hefur verið stöðvuð koma eftirtaldar ráðstafanir/meðferðir til greina: blóðgjöf (með rauðkornaþykkn) eða blóðskipti ef rauðakornafjöldinn í PNH er > 50% af heildarfjölda rauðkorna við flæðimælingu; segavarnandi meðferð; barksterar; eða endurtekin gjöf Soliris. Í klínískum rannsóknum á PNH hættu 16 sjúklingar á meðferð með Soliris. Alvarlegt blóðrauðalos kom ekki í ljós.

Stöðvun meðferðar við aHUS

Fylgikvillar segaöræðakvillar hafa komið fram hjá sumum sjúklingum aðeins 4 vikum eftir að meðferð með Soliris var hætt og í allt að 127 vikur eftir að meðferð var hætt. Aðeins skal íhuga að stöðva meðferðina ef hægt er að réttlæta það læknisfræðilega.

Í klínískum rannsóknum á aHUS hættu 61 sjúklingur (21 barn) á meðferð með Soliris og miðgildið fyrir eftirfylgnitímann var 24 vikur. Eftir að meðferð var hætt komu fram fimmtán tilvik alvarlegra fylgikvillar segaöræðakvillar hjá 12 sjúklingum og 2 tilvik alvarlegra fylgikvillar segaöræðakvillar komu fram hjá 2 sjúklingum til viðbótar sem fylgdu meðferðaráætlun með minni skömmtum af Soliris, sem er ekki samkvæmt samþykktri meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2). Alvarlegir fylgikvillar segaöræðakvillar komu fram hjá sjúklingum óháð því hvort þeir voru með þekkta genastökkbreytingu, mikla áhættuþætti fyrir genafjölbreytni eða sjálfsmótefni. Aðrir alvarlegir fylgikvillar komu einnig fram hjá þessum sjúklingum, þ.m.t. alvarleg versnun á nýrnastarfsemi, innlögn á sjúkrahús vegna sjúkdómsins og versnun sjúkdómsins í nýrnasjúkdóm á lokastigi með þörf á himnuskiljun. Þrátt fyrir að meðferð með Soliris væri hafin að nýju eftir að henni hafði verið hætt kom fram versnun í nýrnasjúkdóm á lokastigi hjá einum sjúklingi.

Ef sjúklingar með aHUS hætta meðferð með Soliris, skal fylgjast náið með þeim með tilliti til einkenna alvarlegra fylgikvillar segaöræðakvillar. Hugsanlega nægir eftirlit ekki til að spá fyrir um eða koma í veg fyrir alvarlega fylgikvillar segaöræðakvillar hjá sjúklingum með aHUS eftir að meðferð með Soliris hefur verið hætt.

Alvarlega fylgikvillar segaöræðakvillar eftir að meðferð er hætt má greina með (i) einhverjum tveimur eða endurtekinni einni tegund eftirfarandi mælinga: fækkun blóðflagna um 25% eða meira samanborið við annaðhvort grunnildi eða hámarksfjölda meðan á meðferð með Soliris stóð; hækkun kreatínins í sermi um 25% eða meira samanborið við grunnildi eða lægsta gildi meðan á meðferð með Soliris stóð; eða hækkun LDH í sermi um 25% eða meira samanborið við grunnildi eða lægsta gildi meðan á meðferð með Soliris stóð; eða (ii) einhverju eftirfarandi einkenna; breyting á andlegu ástandi eða flog; hjartaöng eða andnauð; eða blóðsegi.

Ef alvarlegir fylgikvillar segaöræðakvillar koma fram eftir að notkun Soliris er hætt, skal íhuga að hefja meðferð með Soliris aftur, veita stuðning með plasmatóku/plasmaskiptum, eða veita viðeigandi stuðningsmeðferð sem beinist að sérstökum líffærum þ.m.t. nýrnaaðstoð með himnuskiljun, öndunarstuðning með öndunarvél eða segavarnarlyf.

Stöðvun meðferðar á þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári:

Notkun Soliris við meðferð á þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári hefur aðeins verið rannsökuð við langtíma meðferð. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum sem hætta á meðferð með Soliris með tilliti til einkenna um sjúkdómsversnun.

Stöðvun meðferðar við sjóntaugar- og mænubólgu:

Notkun Soliris í meðferð við sjóntaugar- og mænubólgu hefur aðeins verið rannsökuð með langtímagjöf og áhrif þess að stöðva meðferð með Soliris hafa ekki verið metin. Fylgjast skal náið

með sjúklingum sem hætta í meðferð með Soliris með tilliti til teikna og einkenna um hugsanlegt bakslag í sjóntaugar- og mænubólgu.

Fræðslufni

Allir lækningar sem ætla að ávísa Soliris verða að tryggja að þeir þekki ávísunarleiðbeiningar fyrir lækna. Lækningar verða að ræða við sjúklinga um kosti og áhættu tengda meðferð með Soliris og afhenda þeim bækling með upplýsingum fyrir sjúklinga og öryggiskort sjúklinga.

Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að ef þeir fá hita, höfuðverk ásamt hita og/eða stífum hnakka eða ljósnæmi, skuli þeir tafarlaust leita til læknis þar sem þessi einkenni gætu bent til sýkingar af völdum meningókokka.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, inniheldur lyfið 0,88 g af natríum í hverjum 240 ml við hámarksskammt, sem jafngildir 44,0% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Eftir þynningu með natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn, inniheldur lyfið 0,67 g af natríum í hverjum 240 ml við hámarksskammt, sem jafngildir 33,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 6,6 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi (30 ml hettuglas) sem jafngildir 0,66 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir fullorðna sjúklinga og börn sem vega meira en 10 kg og jafngildir 1,32 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir börn sem vega 5 til <10 kg. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Vegna mögulegrar hamlandi verkunar ecilizumabs á komplimentháð frumudrepandi áhrif rituximabs, gæti ecilizumab dregið úr væntum lyfhrifum rituximabs.

Sýnt hefur verið fram á að plasmaskipti (PE), plasmataka (PP), innrennsli með fersku frosnu plasma (PI) og gjöf ónæmisglóbúlíns í bláæð (i.v. Ig) lækka þéttni ecilizumabs í sermi. Við þessar aðstæður er nauðsynlegt að gefa viðbótarskammt af ecilizumabi. Sjá leiðbeiningar í kafla 4.2 ef um er að ræða samhliða meðferð með PE, PP, PI eða i.v. Ig.

Samhliða notkun ecilizumabs og immúnóglóbúlíns í bláæð (i.v. Ig) getur dregið úr virkni ecilizumabs. Fylgjast skal náið með minni verkun ecilizumabs.

Samhliða notkun ecilizumabs og blokka á FcRn-viðtaka nýbura getur minnkað altæka útsetningu og dregið úr virkni ecilizumabs. Hafa skal náið eftirlit með tilliti til minnkaðrar verkunar ecilizumabs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Hafa skal í huga notkun öruggrar getnaðarvarnar hjá konum á barneignaraldri til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðasta meðferðarskammt af ecilizumabi.

Meðganga

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar á notkun ecilizumabs hjá konum á meðgöngu. Takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) um notkun ecilizumab á meðgöngu

benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun fósturs eða eiturvefnum á fóstur eða nýbura. Engu að síður er um óvissu að ræða þar sem fullnægjandi samanburðarrannsóknir hafa ekki verið gerðar. Því er mælt með einstaklingsbundnu mati á áhættu og ávinningi áður en meðferð með ecilizumabi er hafin hjá konum á meðgöngu og meðan á meðferð stendur. Sé slík meðferð talin nauðsynleg meðan á meðgöngu stendur er mælt með nánú eftirliti með móður og fóstri samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum.

Dýrarrannsóknir á áhrifum ecilizumabs á æxlun hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 5.3).

Bekkt er að manna IgG fer yfir fylgju hjá mönnum og því gæti ecilizumab hugsanlega komið í veg fyrir virkni endakomplementa í blóðrás fóstursins. Því skal ekki nota Soliris á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagið

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti þar sem takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ecilizumab skiljist ekki út í brjóstamjólk. Hins vegar, vegna þess að fyrirliggjandi upplýsingar eru takmarkaðar, skal íhuga ávinning af brjóstagið fyrir þroska og heilsu barnsins, klínísku þörf móðurinnar fyrir ecilizumab og hugsanlegar aukaverkanir á barn á brjósti af ecilizumabi og af undirliggjandi sjúkdómi móðurinnar.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á áhrifum ecilizumabs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Soliris hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Stuðningsgögn um öryggi fengust úr 33 klínískum rannsóknum sem tóku til 1.555 sjúklinga sem fengu ecilizumab í mismunandi komplementmiðluðum sjúkdómshópum, þ.m.t. PNH, aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári og sjóntaugar- og mænubólgu. Algengasta aukaverkunin var höfuðverkur (kom aðallega fyrir í upphafsfasa skömmtunar) og alvarlegasta aukaverkunin var sýking af völdum meningókokka.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanirnar sem komu fram eftir að lyfið var sett á markað og í klínískum rannsóknum með ecilizumabi, þ.m.t. á PNH, aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári og sjóntaugar- og mænubólgu, sem er lokið. Aukaverkanir sem greint var frá í tíðni sem var mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) af völdum ecilizumabs eru skráðar samkvæmt líffæraflokkum og völdum skilgreiningum (preferred terms). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum með eculizumabi, þ.m.t. á sjúklingum með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu, sem og eftir að lyfið kom á markað

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥1/10)	Algengar (≥1/100 til <1/10)	Sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100)	Mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Lungnabólga, sýking í efri öndunarvegi, berkjubólga, nefkoksbólga, þvágfærasýking, áblástur	Meningókokka-sýking ^b , sýklasótt, sýklasóttarlost, lífhimnubólga, sýking í neðri öndunarvegi, sveppasýking, veirusýking, ígerð ^a , húðbeðsbólga, influensa, sýking í meltingarvegi, blöðrubólga, sýking, skútubólga, tannholdsbólga	Sýking af völdum Aspergillus ^c , liðbólga af völdum baktería ^c , lekandasýking í þvag- og kynvegi, sýking af völdum <i>Haemophilus</i> , kossageit
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)				Illkynja sortuæxli, mergmisproski (myelodysplastic syndrome)
Blóð og eitlar		Hvítkornafæð, blóðleysi	Blóðflagnafæð, eitilfrumnafæð	Blóðrauðalos*, óeðlilegur storkupáttur, kekkjun rauðra blóðkorna, storkutruflanir
Ónæmiskerfi			Bráðafnæmisviðbrögð, ofnæmi	
Innkirtlar				Graves-sjúkdómur
Efnaskipti og næring			Minnkuð matarlyst	
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Þunglyndi, kvíði, skapsveiflur, svefntruflanir	Óvenjulegir draumar
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	Náladofi, skjálfti, bragðskynstruflun, yfirlið	
Augu			Þokusýn	Erting í augnslímhúð
Eyru og völundarhús			Eyrnasuð, svimi	
Hjarta			Hjartsláttarónot	
Æðar		Háþrýstingur	Aukinn háþrýstingur, lágur blóðþrýstingur, hitakóf, æðakvilli	Margúll
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, verkir í munni og koki	Andþyngsli, blóðnasir, hálssærindi, nefstífla, nefrennsli	
Meltingarfæri		Niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir	Hægðatregða, meltingarópægindi, þaninn kviður	Bakflæðissjúkdómur, verkir í tannholdi

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Lifur og gall				Gula
Húð og undirhúð		Útbrot, kláði, hárlós	Ofsakláði, roðapöt, depilblæðingar, ofsvitnun, húðþurrkur, húðbólga	Aflitun húðar
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir, vöðvaverkir, útlímaverkir	Vöðvakrampar, beinverkir, bakverkir, hálsverkir	Kjálkastjarfi, þroti í liðum
Nýru og þvaggfæri			Skert nýrnastarfsemi, þvaglátstregða, blóð í þvagi	
Æxlunarfæri og brjóst			Sjálfkrafa ris getnaðarlíms	Tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Sóthiti, þreyta, influensulík veikindi	Bjúgur, óþægindi fyrir brjósti, máttleysi, brjóstverkur, verkur á innrennslisstað, hrollur	Lyf fer utan æðar, náladofi á stungustað, hitatilfinning
Rannsóknaniðurstöður			Hækkun alanín amínótransferasa, hækkun aspartat amínótransferasa, hækkun gammaglútamýl-transferasa, lækkuð blóðkornaskil, lækkaður blóðrauði	Jákvætt Coombs próf ^c
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við innrennslisgjöf		

Innifaldar rannsóknir: Astmi (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), húð- og vöðvaþroti (C99-006), þrálátt útbreitt vöðvaslensfár (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), sjóntaugar- og mænubólga (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), sjálfvakinn nýrahnoðrahimnubólga (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), iktsýki (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), rauðir úlfar (C97-002). MedDRA útgáfa 26.1.

*Sjá kaflann „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

^a Ígerð felur í sér eftirfarandi aukaverkanir (kjörheiti): Ígerð í útlím, ígerð í ristli, ígerð í nýra, ígerð undir húð, tannígerð, ígerð í lifur, endaþarmsgrenndarkýli, endaþarmskýli.

^b Meningókokkasýking felur í sér eftirfarandi aukaverkanir (kjörheiti): Meningókokkasýking, sýklasótt af völdum meningókokka, heilahimnubólga af völdum meningókokka.

^c Aukaverkanir sem komu fram í tilkynningum eftir markaðssetningu

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í öllum klínísku rannsóknunum var alvarlegasta aukaverkunin sýklasótt af völdum meningókokka sem er algeng birtingarmynd meningókokkasýkinga hjá sjúklingum sem eru á meðferð með Soliris (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um önnur tilvik *Neisseria* tegunda, þar með talið sýklasóttar af völdum *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflavia* og ótiltekinna *Neisseria* tegunda.

Mótefni gegn Soliris greindust hjá 2% sjúklinga með PNH samkvæmt ELISA-prófi, hjá 3% sjúklinga með aHUS og hjá 2% sjúklinga með sjóntaugar- og mænubólgu samkvæmt ECL-prófi. Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári komu engin mótefni gegn lyfinu fram. Eins og um er að ræða með öll prótein er möguleiki á ónæmismyndun.

Greint hefur verið frá rauðalostilvikum við aðstæður þar sem gleymst hefur að taka skammt af Soliris, eða hann verið tekinn of seint í klínískum rannsóknum á PNH (sjá einnig kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum fylgikvilla segaöðækvilla þegar gleymst hefur eða tafist að taka Soliris skammta í klínískum rannsóknum á aHUS (sjá einnig kafla 4.4).

Börn

Hjá börnum og unglingum með PNH (á aldrinum 11 ára til yngri en 18 ára) sem tóku þátt í rannsókn M07-005 á PNH hjá börnum var öryggi við notkun svipað og kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með PNH. Algengasta skráða aukaverkunin hjá börnum var höfuðverkur.

Hjá börnum með aHUS (á aldrinum 2 mánaða til yngri en 18 ára) sem tóku þátt í aHUS rannsóknum C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003, virtist öryggi við notkun svipað og kom fram hjá fullorðnum með aHUS. Öryggi við notkun virðist vera svipað hjá mismunandi aldurshópum barna.

Hjá börnum með þrálátt gMG (á aldrinum 12 til yngri en 18 ára) sem tóku þátt í rannsókn ECU-MG-303, virtist öryggi við notkun svipað og kom fram hjá fullorðnum með þrálátt gMG.

Aldraðir

Ekki var greint frá neinum heildarmun á öryggi á milli aldraðra (≥ 65 ára) og yngri sjúklinga með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár (< 65 ára) (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Upplýsingar um öryggi úr öðrum klínískum rannsóknum

Upplýsingar sem styðja öryggi hafa verið fengnar úr 12 klínískum rannsóknum sem er lokið á 934 sjúklingum sem gefið var ecilizumab sem tilheyrðu mismunandi sjúkdómahópum öðrum en PNH, aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári eða sjóntaugar- og mænubólgu. Einn óbólusettur sjúklingur, sem var greindur með sjálfvakta nýrahnoðrahimnubólgu, fékk meningókokkamengisbólgu. Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með aðra sjúkdóma en PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár eða sjóntaugar- og mænubólgu voru svipaðar þeim sem sjúklingar með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár eða sjóntaugar- og mænubólgu greindu frá (sjá töflu 1 fyrir ofan). Engar sérstakar aukaverkanir hafa komið fram í þessum klínísku rannsóknum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um ofskömmtn.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Komplement-tálmar, ATC-flokkur: L04AJ01

Soliris er mannaaðlagð, einstofna raðbrigðamótefni IgG_{2/4κ} sem binst C5-komplementpróteini manna og kemur í veg fyrir virkjun endakomplements. Soliris-mótefni inniheldur mannasvæði sem alltaf er hið sama og músasvæði sem eru bindiákvæðandi og tengd eru breytilegum létt- og þungkeðjusvæðum manna. Soliris er gert úr 448 þungum aminosýrukeðjum og tveim 214 aminosýruléttkeðjum með mólþyngd u.þ.b. 148 kDa.

Soliris er framleitt í tjáningarkerfi músamergæxlis (NS0 frumulínu) og hreinsað með samsækni- og jónaskiptalitskiljun. Framleiðsla lyfsins felur m.a. í sér sérstaka veiruhömlun og brotnámsskref.

Verkunarháttur

Eculizumab, hið virka innihaldsefni Soliris, er hemill á endakomplement sem binst sértækt við komplementpróteinið C5 af mikilli sækni og hamlar þannig skiptingu þess í C5a og C5b og kemur í veg fyrir myndun komplementsamstæðunnar C5b-9. Eculizumab varðveitir snemmkomna þætti komplementvirkjunar sem eru nauðsynlegir fyrir opsónun örvera og úthreinsun ónæmissamstæðna.

Hjá sjúklingum með PNH hindrar meðferð með Soliris stjórnlausa endakomplementvirkni og þannig komplementmiðlað blóðrauðalos í æðum.

Hjá flestum sjúklingum með PNH nægir eculizumabstyrkur í sermi, sem nemur u.þ.b. 35 mÍkróg/ml til nær algerrar hömlunar á endakomplementmiðluðu blóðrauðalosi í æðum.

Langvarandi gjöf Soliris olli hraðri og viðvarandi minnkun á komplementmiðluðu blóðrauðalosi hjá sjúklingum með PNH.

Hjá sjúklingum með aHUS hindrar meðferð með Soliris stjórnlausa endakomplementvirkjun og þannig komplementmiðlaða segaöræðakvilla.

Allir sjúklingar sem fengu meðferð með Soliris, skv. ráðleggingum, sýndu skjóta og viðvarandi minnkun á endakomplementvirkni. Hjá öllum sjúklingum með aHUS, nægir eculizumabstyrkur í sermi sem nemur u.þ.b. 50-100 mÍkróg/ml til nær algerrar hömlunar á endakomplementvirkni. Langvarandi gjöf Soliris leiddi til skjótrar og viðvarandi minnkunar á komplementmiðluðum segaöræðakvilla hjá sjúklingum með aHUS.

Hjá sjúklingum með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár veldur stjórnlaus endakomplementvirkjun rofi sem háð er himnuárásarflóka (membrane attack complex (MAC)) og C5a-háðri bólgu við taugavöðvamótin sem veldur bilun í tauga- og vöðvaböðum. Langvarandi gjöf Soliris veldur tafarlausri, fullkominni og viðvarandi hömlun á endakomplementvirkni (eculizumabstyrkur í sermi ≥ 116 mÍkrógrömm/ml).

Hjá sjúklingum með sjóntaugar- og mænubólgu leiðir stjórnlaus virkjun endakomplementa, sem sjálfsmótefni gegn AQP4 valda, til myndunar á MAC og C5a-háðri bólgu sem leiðir til stjarnfrumudreps (e. astrocyte necrosis) og aukins gegndræpis í blóð-heilaþröskuldi ásamt því að drepa nærliggjandi fágriplufrumur og taugafrumur. Langvarandi gjöf Soliris veldur tafarlausri, fullkominni og viðvarandi hömlun á endakomplementvirkni (eculizumabstyrkur í sermi ≥ 116 mÍkrógrömm/ml).

Verkun og öryggi

Blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til (PNH)

Öryggi og verkun Soliris hjá PNH-sjúklingum með blóðrauðalos var metið í tvíblindri, 26 vikna, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu (C04-001). PNH-sjúklingar voru einnig teknir til meðferðar með Soliris í einsarms 52 vikna rannsókn (C04-002) og í langtímaframhaldsrannsókn

(E05-001). Sjúklingarnir fengu meningókokkabólusetningu áður en þeim var gefið Soliris. Í öllum rannsóknunum var skammtur eculizumab 600 mg á 7 ± 2 daga fresti í fjórar vikur og síðan 900 mg 7 ± 2 dögum síðar, og svo 900 mg á 14 ± 2 daga fresti á meðan rannsókn stóð. Soliris var gefið sem innrennsli í bláæð á 25-45 mínútum (35 mín. $\pm$ 10 mín.). Einnig var byrjað á skráningu með áhorfi og án inngríps hjá sjúklingum með PNH (M07-001) í því skyni að lýsa eiginleikum eðlilegrar framvindu PNH hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og klínískum niðurstöðum meðan á meðferð með Soliris stóð.

Í rannsókninni C04-001 (TRIUMPH) fengu PNH-sjúklingar, sem höfðu fengið a.m.k. fjórar blóðgjafir á undanförunum 12 mánuðum, höfðu 10% af PNH-frumum staðfest með frumuflæðimælingu, og blóðflagnatalningu sem nam a.m.k. 100.000/mikrólítur, ýmist Soliris (n = 43) eða lyfleysu (n = 44). Fyrir slembiröðun í hópá gengust allir sjúklingar undir upphafseftirlit í tiltekinn tíma til þess að fá staðfestingu á þörf fyrir rauðkornablóðgjöf og til að fá staðfestingu á blóðrauðastyrk („viðmiðunarmark“) sem skilgreinir niðurstöðu blóðrauðastöðugleika og árangur blóðgjafar. Viðmiðunarmark blóðrauða var lægra en eða jafnt 9 g/dl hjá sjúklingum með einkenni og lægra en eða jafnt 7 g/dl hjá sjúklingum án einkenna. Aðalendapunktur verkunar voru blóðrauðastöðugleiki (sjúklingar, sem viðhéldu blóðrauðastyrk allan 26 vikna tímann ofan við viðmiðunarmark blóðrauða og komust hjá rauðblóðkornagjöf allan 26 vikna tímann) og þörf fyrir blóðgjöf. Þreyta og heilsutengd lífsgæði voru aukaendapunktur sem skipta máli. Fylgst var með blóðrauðalosi einkum með því að mæla LDH-gildi og hlutfall PNH-rauðkorna var mælt með frumuflæðimælingu. Sjúklingum sem fengu segavarnarlyf og barkstera til óstaðbundinnar notkunar (systemic) fyrir, voru gefin þessi lyf áfram. Í upphafi rannsóknar var nokkuð jöfn dreifing á helstu sérkennum sjúklinga (sjá töflu 2).

Í rannsókn án samanburðarhóps, C04-002 (SHEPHERD), var PNH-sjúklingum, sem höfðu fengið blóðgjöf a.m.k. einu sinni undanfarna 24 mánuði, og með a.m.k. 30.000 blóðflögur/mikrólítur, gefið Soliris á 52 vikna tímabili. Á sama tíma fengu þeir einnig önnur lyf, m.a. fengu 63% sjúklinganna segavarnarlyf og 40% sjúklinganna fengu barkstera til óstaðbundinnar notkunar. Sérkenni sjúklinga við upphaf rannsóknar eru sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Lýðfræðiupplýsingar og sérkenni sjúklinga í rannsóknum C04-001 og C04-002

	C04-001		C04-002
Mælistærð	Lyfleysa N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Meðalaldur (staðalfrávik)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kyn - Konur (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Saga um vanmyndunarblóðleysi eða MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samhliða gjöf segavarnarlyfja (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samhliða meðferð með sterum/ónæmisbælandi meðferð (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Meðferð stöðvuð	10	2	1
PRBC undanfarna 12 mánuði (miðgildi (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Meðalblóðrauðagildi (g/dl) við viðmiðun (staðalfrávik)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH-gildi fyrir meðferð (miðgildi, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Óbundinn blóðrauði í upphafi (miðgildi, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Í TRIUMPH-rannsókninni fengu sjúklingar, sem gefið var Soliris, marktækt minna ($p < 0,001$) blóðrauðalos sem leiddi til bóta á blóðleysi sem kom fram með auknum stöðugleika í blóðrauða og minni þörf fyrir rauðkornablóðgjafir í samanburði við sjúklinga sem gefin var lyfleysa (sjá töflu 3). Slík áhrif komu fram hjá sjúklingum innan hinna þriggja rauðkornablóðgjafarlaga (4-14 einingar; 15-25 einingar; >25 einingar). Að liðnum þrem vikum í Soliris-meðferð sögðust sjúklingarnir vera minna þreyttir og hafa öðlast aukin heilsutengd lífsgæði. Vegna stærðar rannsóknarúrtaksins og tímalengdar reyndist ekki unnt að ákvarða áhrif Soliris á segamyndun. Í SHEPHERD-rannsókninni luku 96 af 97 skráðum sjúklingum rannsókninni (en einn sjúklingur dó í kjölfar segamyndunar). Minnkun á blóðrauðalosi í æðum, mælt í LDH-gildi í sermi, var viðhaldið á meðferðartímanum og leiddi til minni þarfar fyrir blóðgjöf, minni þarfar fyrir rauðkornablóðgjöf og minni þreytu. Sjá töflu 3.

Tafla 3: Niðurstöður varðandi verkun í rannsóknum C04-001 og C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Lyfleysa N = 44	Soliris N = 43	P-gildi	Soliris N = 97	P-gildi
Hundraðshlutfall sjúklinga með stöðugt blóðrauðagildi við lok rannsóknar	0	49	<0,001	Á ekki við	
Rauðkornagjöf meðan á meðferð stóð (miðgildi)	10	0	<0,001	0	<0,001
Sloppið við blóðgjöf meðan á meðferð stóð	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH-gildi við lok rannsóknar (miðgildi, U/l)	2.167	239	<0,001	269	<0,001
Flatarmál undir þétniferlinum (AUC) LDH við lok rannsóknar (miðgildi, U/l x dagar)	411.822	58.587	<0,001	-632.264	<0,001
Óbundinn blóðrauði við lok rannsóknar (miðgildi, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT-þreyta (virknistærð)		1,12	<0,001	1.14	<0,001

* Niðurstöður rannsóknar C04-002 miðast við samanburð fyrir og eftir meðferð.

Af 195 sjúklingum, sem hófu þátttöku í rannsóknunum C04-001, C04-002 og öðrum upphafs-rannsóknum, tóku PNH-sjúklingar, sem gefið var Soliris, þátt í langtímaframhaldsrannsókn (E05-001). Allir sjúklingarnir sýndu minnkun á blóðrauðalosi í æðum í allan þann tíma sem þeim var gefið Soliris, sem var á bilinu 10 til 54 mánuðir. Færri tilfelli segamyndunar komu fram meðan á Soliris meðferð stóð en á jafnlöngu tímabili fyrir meðferðina. Hins vegar hefur verið sýnt fram á þetta í klínískum rannsóknum án samanburðarhópa.

Stuðst var við PNH-skrána (M07-001) við mat á verkun Soliris hjá sjúklingum með PNH en engu um gjöf rauðra blóðkorna. Þessir sjúklingar voru með mjög virkan sjúkdóm samkvæmt skilgreiningu sem fól í sér hækkuð gildi fyrir blóðrauðalos ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) og að eitt eða fleiri af tengdum klínískum einkennum væru til staðar: þreyta, blóðrauðamiga, kviðverkur, mæði, blóðleysi (blóðrauði <100 g/l), alvarlegt æðaáfall (þ.m.t. segamyndun), kyngingartregða eða rístruflun.

Í PNH-skránni kom fram minnkun á blóðrauðalosi og tengdum einkennum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Soliris. Eftir 6 mánuði komu fram marktækt ($p < 0,001$) lægri LDH-gildi (miðgildi LDH 305 U/l; tafla 4). Enn fremur fundu 74% sjúklinganna með engu sögu um blóðkornagjöf og sem fengu Soliris fyrir bata með klíniska þýðingu á FACIT-þreytukvarðanum (þ.e. stigaaugning um 4 stig eða meira) og 84% á EORTC-þreytukvarðanum (þ.e. lækun um 10 stig eða meira).

Tafla 4: Niðurstöður verkunar (LDH-gildi og FACIT-þreyta) hjá sjúklingum með PNH og enga sögu um blóðgjöf í M07-001

M07-001	
Breyta	Soliris Engin blóðgjöf
LDH-gildi í upphafi (miðgildi, U/l)	N=43 1447
LDH-gildi eftir 6 mánuði (miðgildi, U/l)	N=36 305
FACIT-þreyta, stig í upphafi (miðgildi)	N=25 32
FACIT-þreyta, stig við síðasta fyrirliggjandi mat (miðgildi)	N=31 44

FACIT-þreyta er metin á kvarðanum 0-52 þar sem hærra gildi merkja minni þreytu

Ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (aHUS)

Gögn frá 100 sjúklingum í fjórum framvirkum samanburðarrannsóknum, þremur hjá fullorðnum og unglingum (C08-002A/B, C08-003A/B og C10-004) og einni hjá börnum og unglingum (C10-003) og 30 sjúklingum í einni afturvirkri rannsókn (C09-001r) voru notaðar til að meta verkun Soliris við meðferð við aHUS.

C08-002A/B rannsóknin var framvirk, opin, samanburðarrannsókn sem safnaði saman sjúklingum í upphafsfasa aHUS með staðfest klínísk einkenni segaöræðakvilla, með fjölda blóðflagna $\leq 150 \times 10^9/l$ þrátt fyrir plasmatóku/plasmaskipti, og LDH og kreatínín í sermi yfir efri eðlilegum mörkum. C08-003A/B rannsóknin var framvirk, opin, samanburðarrannsókn sem safnaði saman sjúklingum með lengra komið aHUS, án greinilegra vísbendinga um klínísk einkenni segaöræðakvilla og sem fóru í plasmatóku/plasmaskipti í langan tíma (≥ 1 plasmataka/plasmaskipti aðra hverja viku og ekki meira en 3 plasmatókur/plasmaskipti/viku í a.m.k. 8 vikur fyrir fyrsta skammt). Sjúklingar í báðum framvirkum rannsóknunum fengu meðferð með Soliris í 26 vikur og flestir sjúklinganna voru skráðir til þátttöku í langtíma, opna, framhaldsrannsókn. Allir sjúklingar sem tóku þátt í báðum framvirkum rannsóknunum voru með þéttni ADAMTS-13 yfir 5%.

Sjúklingar fengu bólusetningu gegn meningókokkum áður en þeir fengu Soliris eða fengu varnandi meðferð með viðgeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikur eftir bólusetningu. Í öllum rannsóknum var skammturinn af Soliris hjá fullorðnum og unglingum með aHUS 900 mg á 7 ± 2 daga fresti í 4 vikur, fylgt eftir með 1.200 mg 7 ± 2 dögum síðar og svo 1.200 mg á 14 ± 2 daga fresti meðan á rannsókninni stóð. Soliris var gefið sem innrennsli í bláæð á 35 mínútum. Meðferðaráætlun hjá börnum og unglingum sem vógu innan við 40 kg var skilgreind í samræmi við lyfjahvarfalíkan sem greindi ráðlagðan skammt og skammtaáætlun miðað við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Aðalendapunktur voru m.a. breytingar á fjölda blóðflagna frá grunngildi í C08-002A/B rannsókninni og ástand án segaöræðakvilla (TMA) tilvika í C08-003A/B rannsókninni. Viðbótar endapunktur voru m.a. tíðni TMA inngrípa, blóðmeinafræðilegur bati, alger TMA svörun, breytingar á LDN, nýrnastarfsemi og lífsgæðum. Ástand án TMA tilvika var skilgreint sem 12 vikur án eftirfarandi: fækkun blóðflagna um $>25\%$ frá grunngildi, plasmataka/plasmaskipti, ný himnuskiljun. TMA inngríp voru skilgreind sem plasmataka/plasmameðferð eða ný himnuskiljun. Blóðmeinafræðilegur bati var skilgreindur sem eðlilegur fjöldi blóðflagna og LDN þéttni í jafnvægi í ≥ 2 mælingar í röð í ≥ 4 vikur. Alger TMA svörun var skilgreind sem blóðmeinafræðilegur bati og $\geq 25\%$ lækkun kreatíníns í sermi sem hélst í ≥ 2 mælingar í röð í ≥ 4 vikur. Séreinkenni í upphafi eru sýnd í Töflu 5.

Tafla 5: Lýðfræðiupplýsingar og sérkenni sjúklinga í C08-002A/B, A08-003A/B.

Breyta	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tími frá fyrstu greiningu að skimun í mánuðum, miðgildi (lægst, hæst)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tími frá yfirstandandi klínískum TMA einkennum að skimun í mánuðum, miðgildi (lægst, hæst)	<1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Fjöldi plasmatakna/plamaskipta gegn yfirstandandi klínískum einkennum TMA, miðgildi (lægst, hæst)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Fjöldi plasmatakna/plamaskipta á 7 dögum fyrir fyrsta skammt af eculizumabi, miðgildi (lægst, hæst)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Fjöldi blóðflagna í upphafi ($\times 10^9/l$), meðaltal (staðalfrávik)	109 (32)	228 (78)
LDH í upphafi (efri mörk), meðaltal (staðalfrávik)	323 (138)	223 (70)
Sjúklingar án greindrar stökkbreytingar, n (%)	4 (24)	6 (30)

Sjúklingar í aHUS rannsókn C08-002A/B fengu Soliris í að lágmarki 26 vikur. Eftir að hafa lokið upphaflega 26 vikna meðferðartímabilinu, héldu flestir sjúklinganna áfram að fá Soliris með því taka þátt í framhaldsrannsókn. Í aHUS rannsókn C08-002A/B var miðgildi tímalengdar meðferðar með Soliris um það bil 100 vikur (á bilinu: 2 vikur til 145 vikur).

Minnkun á virkni endakomplementa og fjölgun blóðflagna miðað við upphafsgildi komu fram eftir að meðferð með Soliris var hafin. Minnkun á virkni endakomplementa kom fram hjá öllum sjúklingum eftir að meðferð með Soliris var hafin. Í töflu 6 eru teknar saman niðurstöður varðandi verkun í aHUS rannsókn C08-002A/B. Gildi allra endapunkta verkunar breyttust til batnaðar eða stóðu í stað í 2 ár meðan á meðferð stóð. Allir þeir sem svöruðu náðu algerri TMA svörun. Þegar meðferð var haldið áfram í meira en 26 vikur náðu og viðhéldu tveir sjúklingar til viðbótar algerri TMA svörun vegna þess að LDH náði aftur eðlilegu gildi (1 sjúklingur) og lækkun varð á kreatíníni í sermi (2 sjúklingar). Nýrnastarfsemi, mæld með áætluðum gauksúslunarhraða (eGFR), batnaði og viðhélst meðan á meðferð með Soliris stóð. Fjórir sjúklinganna fimm sem þörfuðust himnuskiljunar þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni gátu sleppt himnuskiljun meðan á rannsókninni stóð og þörf fyrir himnuskiljun breyttist hjá einum sjúklingi. Sjúklingar greindu frá bættum heilsutengdum lífsgæðum (QoL).

Í aHUS rannsókn C08-002A/B var svörun við Soliris svipuð hjá sjúklingum með eða án greindra stökkbreytinga á genum sem tákna prótein sem stýra komplementum (complement regulatory factor proteins).

Sjúklingar í aHUS rannsókn C08-003A/B fengu Soliris í að lágmarki 26 vikur. Eftir að hafa lokið 26 vikna upphafsmeðferðartímabilinu, héldu flestir sjúklinganna áfram að fá Soliris með því taka þátt í framhaldsrannsókn. Í aHUS rannsókn C08-003A/B var miðgildi tímalengdar meðferðar með Soliris um það bil 114 vikur (á bilinu: 26 til 129 vikur). Í töflu 6 eru teknar saman niðurstöður varðandi verkun í aHUS rannsókn C08-003A/B.

Í aHUS C08-003A/B var svörun við Soliris svipuð hjá sjúklingum með eða án greindra stökkbreytinga á genum sem tákna prótein sem stýra komplementum (complement regulatory factor proteins). Minnkun á virkni endakomplementa kom fram hjá öllum sjúklingum eftir að meðferð með Soliris var hafin. Gildi allra endapunkta verkunar breyttust til batnaðar eða stóðu í stað í 2 ár meðan á meðferð stóð. Allir þeir sem svöruðu náðu algerri TMA svörun. Þegar meðferð var haldið áfram í meira en 26 vikur náðu og viðhéldu sex sjúklingar til viðbótar algerri TMA svörun vegna lækkunar á

kreatíníni í sermi. Enginn sjúklingur þurfti á nýrri himnuskiljun að halda með Soliris. Nýrnastarfsemi, mæld með áætluðum gaukslúnaðhraða (eGFR), batnaði meðan á meðferð með Soliris stóð.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi verkun í framvirkum rannsóknum á aHUS, C08-002A/B og C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Eftir 26 vikur	Eftir 2 ár¹	Eftir 26 vikur	Eftir 2 ár¹
Eðlilegur fjöldi blóðflagna næst Allir sjúklingar, n (%) (95% CI) Sjúklingar með óeðlileg grunnildi, 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)
Ástand án TMA tilvika, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tíðni TMA inngripa Tíðni á dag fyrir gjöf eculizumabs, miðgildi (lægst, hæst) Tíðni á dag meðan á gjöf eculizumabs stendur, miðgildi (lægst, hæst) P-gildi	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
Bati langvinns nýrnasjúkdóms ≥1 stig, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Breyting á eGFR ml/mín./1,73 m ² : miðgildi (bil) við 26 vikur	20 (-1, 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
eGFR aukning ≥15 ml/mín./1,73 m ² , n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Breyting á blóðrauða >20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Blóðmeinafræðilegur bati, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Alger TMA svörun, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹ Við lok gagnasöfnunar (at data cut-off) (20. apríl 2012)

² Rannsókn C008-002: 3 sjúklingar fengu ESA sem var hætt eftir að meðferð með eculizumabi var hafin

³ Rannsókn C008-003: 8 sjúklingar fengu ESA sem var hætt eftir að meðferð með eculizumabi var hafin

Í aHUS rannsókn C10-004 var tekinn inn 41 sjúklingur sem hafði einkenni segaöræðakvilla (TMA). Til þess að vera teknir inn í rannsóknina þurftu sjúklingar að hafa blóðflagnafjölda <eðlileg neðri mörk (lower limit of normal range (LLN)), merki um blóðlýsu svo sem hækkun á LDH í sermi og kreatínín í sermi yfir eðlilegum efri mörkum, án þarfar fyrir langvinna blóðskilun. Miðgildi aldurs sjúklinga var 35 ár (á bilinu 18 til 80 ára). Allir sjúklingarnir sem teknir voru inn í aHUS-rannsóknina C10-004 voru með þéttni ADAMTS-13 yfir 5%. Fimmtíu og eitt prósent sjúklinga höfðu greinda

stökkbreytingu á stýriþáttum komplementa eða sjálfsmótefni. Alls gengust 35 sjúklingar undir plasmatóku/plasmaskipti áður en þeir fengu eculizumab. Í töflu 7 eru tekin saman helstu klínísk sérkenni og sjúkdómstengd sérkenni við upphaf rannsóknar hjá sjúklingum sem teknir voru inn í aHUS C10-004 rannsóknina.

Tafla 7: Sérkenni í upphafi rannsóknar hjá sjúklingum sem teknir voru inn í aHUS rannsókn C10-004.

Breyta	aHUS rannsókn C10-004 N = 41
Tími frá greiningu aHUS fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir), miðgildi (lág., há.)	0,79 (0,03; 311)
Tími frá yfirstandandi klínískri TMA birtingarmynd fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir), miðgildi (lág., há.)	0,52 (0,03; 19)
Blóðflagnafjöldi í upphafi ($\times 10^9/l$), miðgildi (lág., há.)	125 (16; 332)
Upphafsgildi LDH (U/l), miðgildi (lág., há.)	375 (131; 3318)
Upphafsgildi eGFR (ml/mín./1,73 m ²), miðgildi (lág., há.)	10 (6; 53)

Sjúklingar í aHUS-rannsókninni C10-004 fengu Soliris í að lágmarki 26 vikur. Eftir að upphaflega 26 vikna meðferðartímabilinu var lokið völdu flestir sjúklinganna að halda áfram langvarandi meðferð.

Minnkun á virkni endakomplementa og fjölgun blóðflagna frá upphafsgildum kom fram eftir að meðferð með Soliris hófst. Soliris dró úr einkennum komplementmiðlaðrar TMA-virkni, eins og fram kemur í auknum meðalfjölda blóðflagna frá upphafsgildum og þar til eftir 26 vikna meðferð. Í aHUS C10-004 jókst meðalfjöldi ($\pm$ SD) blóðflagna úr $119 \pm 66 \times 10^9/l$ í upphafi í $200 \pm 84 \times 10^9/l$ eftir eina viku, en þessi áhrif héldust í 26 vikur (meðalfjöldi blóðflagna ($\pm$ SD) í 26. viku: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Nýrnastarfsemi, samkvæmt mælingum á gaukslíunarhraða (eGFR), batnaði meðan á meðferð með Soliris stóð. Tuttugu af þeim 24 sjúklingum sem þurftu á blóðskilun að halda við upphafsgildi gátu hætt á blóðskilun meðan á meðferð með Soliris stóð. Í töflu 8 eru teknar saman niðurstöður verkunar fyrir aHUS-rannsóknina C10-004.

Tafla 8: Niðurstöður verkunar í framskyggnri aHUS rannsókn C10-004

Verkunarbreyta	aHUS rannsókn C10-004 (N = 41) Í viku 26
Breyting á blóðflagnafjölda eftir 26 vikur ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Eðlileg blóðmynd, n (%)	36 (88)
Miðgildi tímalengdar eðlilegrar blóðmyndar, vikur (bil) ¹	46 (10, 74)
Alger TMA svörun, n (%)	23 (56)
Miðgildi tímalengdar algerrar TMA svörunar, vikur (bil) ¹	42 (6, 74)
TMA tilvikalaust ástand, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
Tíðni daglegra TMA inngrípa, miðgildi (bil)	
Fyrir eculizumab meðferð	0,63 (0; 1,38)
Á eculizumab meðferð	0 (0; 0,58)

¹ Eftir lok gagnasöfnunar (4. september 2012) með 50 vikna miðgildi meðferðarlengdar með Soliris (á bilinu 13 vikur til 86 vikur).

Lengri meðferðir með Soliris (miðgildið 52 vikur á bilinu 15-126 vikur) voru tengdar við aukna tíðni klínískt mikilvægs bata hjá fullorðnum sjúklingum með aHUS. Þegar meðferð með Soliris stóð lengur en í 26 vikur náðu þrír sjúklingar til viðbótar (63% sjúklinganna í heild) algerri TMA-svörun og fjórir sjúklingar til viðbótar (98% sjúklinganna í heild) náðu blóðmeinafræðilegum bata. Við síðasta matið náðu 25 af 41 sjúklingi (61%) eGFR-bata sem var ≥ 15 ml/mín./1,73 m² frá upphafsgildi.

Þrálátt útbreitt vöðvaslensfár

Gögn frá 139 sjúklingum í tveimur framvirkum samanburðarrannsóknum (rannsókn C08-001 og ECU-MG-301) og einni opinni framhaldsrannsókn (rannsókn ECU-MG-302) voru notuð til að meta verkun Soliris við meðferð sjúklinga með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár.

Rannsókn ECU-MG-301 (REGAIN) var 26 vikna, tvíblind, slembuð, fjölsetra, 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á Soliris hjá sjúklingum sem náðu ekki árangri í fyrri meðferðum og voru enn með einkenni. Eitt hundrað og átján (118) af sjúklingunum 125 (94%) luku 26 vikna meðferðartímabilinu og 117 sjúklingar (94%) tóku síðar þátt í rannsókninni ECU-MG-302, opinni, fjölsetra, langtíma framhaldsrannsókn á öryggi og verkun þar sem allir sjúklingar fengu meðferð með Soliris.

Í rannsókn ECU-MG-301 var sjúklingum með útbreitt vöðvaslensfár og jákvæð sermispróf fyrir mótefnum gegn AChR, sem voru í klínískum röðunarflokki II til IV á MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) og með heildarstig ≥ 6 á MG-ADL, slembiraðað til að fá annaðhvort Soliris (n=62) eða lyfleysu (n=63). Allir sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru sjúklingar með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og uppfylltu eftirfarandi fyrirfram skilgreind skilyrði:

1) Árangurslaus meðferð í a.m.k. eitt ár með 2 eða fleiri ónæmisbælandi lyfjum (annaðhvort í samsettri meðferð eða einlyfjameðferð), þ.e. sjúklingar héldu áfram að hafa skerðingu á athöfnum daglegs lífs þrátt fyrir ónæmisbælandi meðferðir

EDA

2) Að minnsta kosti ein árangurslaus ónæmisbælandi meðferð og þörf á langvarandi plasmaskiptum eða gjöf Ig-mótefna í æð til lengri tíma til að hafa stjórn á einkennum, þ.e. sjúklingar þurftu reglulega að fá plasmaskipti eða Ig-mótefni í æð til meðhöndlunar á vöðvamáttleysi á a.m.k. 3 mánaða fresti síðustu 12 mánuðina á undan.

Sjúklingar fengu meningókokkabólusetningu áður en meðferð með Soliris var hafin eða fengu fyrirbyggjandi meðferð með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu. Í rannsóknum ECU-MG-301 og ECU-MG-302 var skammturinn af Soliris hjá fullorðnum sjúklingum með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár 900 mg á 7 ± 2 daga fresti í 4 vikur og síðan 1.200 mg í viku 5 ± 2 daga og síðan 1.200 mg á 14 ± 2 daga fresti út rannsóknartímann. Soliris var gefið sem innrennsli í bláæð á 35 mínútum.

Tafla 9 sýnir sérkenni sjúklinga með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár sem teknir voru inn í rannsókn ECU-MG-301 í upphafi rannsóknar.

Tafla 9: Lýðfræðiupplýsingar og sérkenni sjúklinga í rannsókn ECU-MG-301

	Soliris (n=62)	Lyfleysa (n=63)
Aldur við greiningu MG (ár), Meðaltal, (lág., há.)	38,0 (5,9; 70,8)	38,1 (7,7; 78,0)
Konur, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Tímalengd MG (ár), Meðaltal, (lág., há.)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
MG-ADL stig í upphafi		
Meðaltal (staðalfrávik)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Miðgildi	10,0	9,0
QMG stig í upphafi		
Meðaltal (staðalfrávik)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Miðgildi	17,0	16,0
≥3 fyrri ónæmisbælandi meðferðir* frá greiningu, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Fjöldi sjúklinga með fyrri versnanir frá greiningu, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Fjöldi sjúklinga með fyrri MG kreppu (crisis) frá greiningu n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Allur fyrri öndunarstuðningur frá greiningu, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Allar fyrri barkapræðingar frá greiningu (MGFA flokkur V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Ónæmisbælandi lyf eru meðal annars, en takmarkast ekki við, barksterar, azatíoprín, mýkófénólat, metótrexat, cýklósporín, takrólímus eða cýklófosfamíð.

Aðalendapunktur rannsóknar ECU-MG-301 var breytingin frá upphafi á heildarstigafjölda á MG Activities of Daily Living Profile (MG-ADL – mæling á niðurstöðum frá sjúklingi sem voru staðfestar í útbreiddu vöðvaslensfári) í viku 26. Aðalgreiningin á MG-ADL var Worst-Rank ANCOVA próf þar sem meðalgildið var 56,6 fyrir Soliris og 68,3 fyrir lyfleysu, byggt á 125 rannsóknarsjúklingum ($p=0,0698$).

Helsti aukaendapunkturinn var breytingin frá upphafi á heildarstigafjölda á Quantitative MG Scoring System (QMG – mæling á niðurstöðum frá lækni sem voru staðfestar í útbreiddu vöðvaslensfári) í viku 26. Aðalgreiningin á QMG var Worst-Rank ANCOVA próf þar sem meðalgildið var 54,7 fyrir Soliris og 70,7 fyrir lyfleysu, byggt á 125 rannsóknarsjúklingum ($p=0,0129$).

Verkunarniðurstöður fyrir fyrirfram tilgreindar endurteknar mæligreiningar á aðal- og aukaendapunktum eru sýndar í töflu 10.

Tafla 10: ECU-MG-301 Breytingar á niðurstöðum verkunar frá upphafi að viku 26

Endapunktur verkunar: Breyting á heildarstigum frá upphafsgildi í viku 26	Soliris (n=62) (SEM)	Lyfleysa (n=63) (SEM)	Soliris breyting samanborið við lyfleysu – meðaltalsmunur minnstu kvaðrata (95% CI)	p-gildi (með notkun á endurteknum mæligreiningum)
MG-ADL	-4,2 (0,49)	-2,3(0,48)	-1,9 (-3,3; -0,6)	0,0058
QMG	-4,6 (0,60)	-1,6 (0,59)	-3,0 (-4,6; -1,3)	0,0006
MGC	-8,1 (0,96)	-4,8 (0,94)	-3,4 (-6,0; -0,7)	0,0134
MG-QoL-15	-12,6 (1,52)	-5,4 (1,49)	-7,2 (-11,5; -3,0)	0,0010

SEM= Staðalskekkja meðaltals CI= Öryggisbil, MGC= Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL15= Myasthenia Gravis Quality of Life 15

Í rannsókn ECU-MG-301 var klínísk svörun hvað varðar heildarstigafjölda á MG-ADL skilgreind sem a.m.k. 3 stiga framför. Hlutfall klínískrar svörunar í 26. viku án björgunarmeðferðar var 59,7% með Soliris samanborið við 39,7% með lyfleysu ($p=0,0229$).

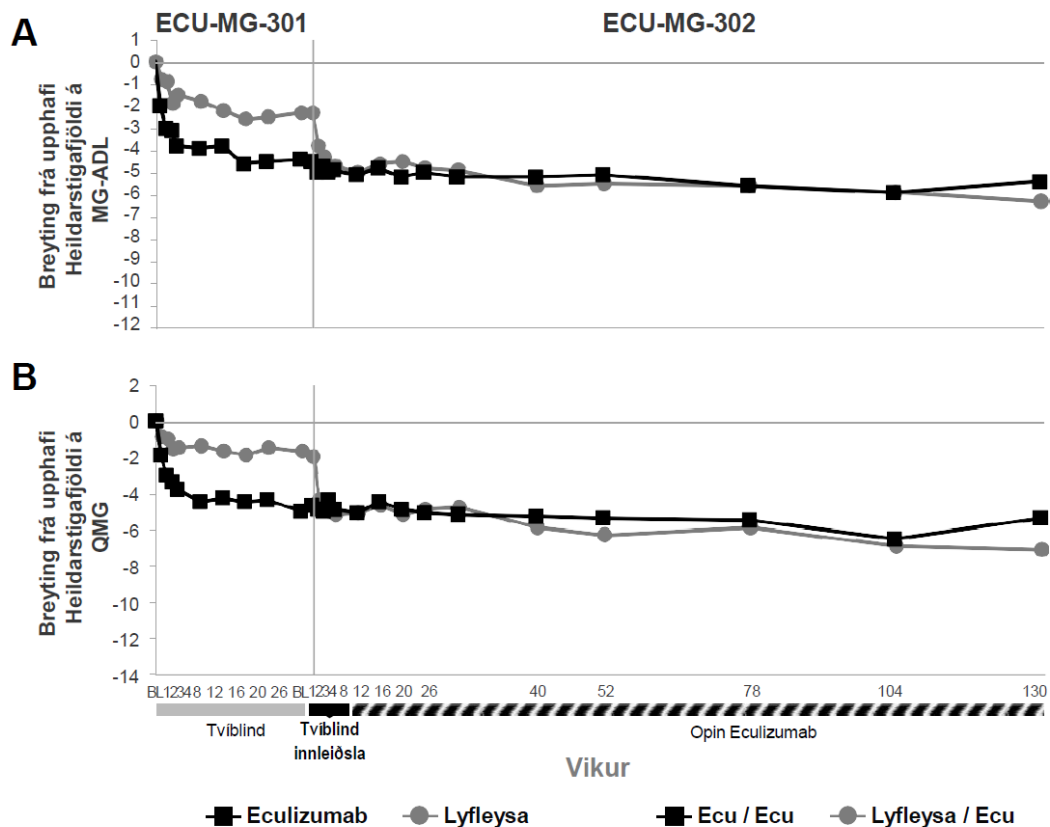
Í rannsókn ECU-MG-301 var klínísk svörun hvað varðar heildarstigafjölda á QMG skilgreind sem a.m.k. 5 stiga framför. Hlutfall klínískrar svörunar í 26. viku án björgunarmeðferðar var 45,2% með Soliris samanborið við 19% með lyfleysu ($p=0,0018$).

Tafla 11 sýnir yfirlit yfir sjúklinga sem tilkynntu um klíníska versnun og sjúklinga sem þörfuðust björgunarmeðferðar á þessum 26 vikum.

Tafla 11: Klínísk versnun og björgunarmeðferð í ECU-MG-301

Breyta	Tölfræði	Lyfleysa (N=63)	Soliris (N=62)
Heildarfjöldi sjúklinga sem tilkynntu um klíníska versnun	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Heildarfjöldi sjúklinga sem þörfuðust björgunarmeðferðar	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Af þeim 125 sjúklingum sem tóku þátt í ECU-MG-301 tóku 117 sjúklingar þátt í langtíma framhaldsrannsókn (rannsókn ECU-MG-302), þar sem allir fengu Soliris. Sjúklingar sem áður voru meðhöndlaðir með Soliris í rannsókn ECU-MG-301 héldu áfram að sýna fram á viðvarandi áhrif Soliris í öllum mælingum (MG-ADL, QMG, MGC og MG-QoL15) í 130 vikna viðbótarmeðferð með eculizumabi í rannsókn ECU-MG-302. Hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu í rannsókn ECU-MG-301 (lyfleysu/eculizumab armi rannsóknar ECU-MG-302), kom fram bati eftir að meðferð með eculizumabi var hafin og var hann viðvarandi í meira en 130 vikur í rannsókn ECU-MG-302. Mynd 1 sýnir breytinguna frá upphafsgildi bæði á MG-ADL (A) og QMG (B) eftir 26 vikna meðferð í rannsókn ECU-MG-301 og eftir 130 vikna meðferð ($n = 80$ sjúklingar) í rannsókn ECU-MG-302.



Mynd 1: Meðalbreytingar frá upphafi á MG-ADL (1A) og QMG (1B) í rannsóknum ECU-MG-301 og ECU-MG-302

Í rannsókn ECU-MG-302 höfðu læknar val um að aðlaga ónæmisbælandi bakgrunnsmeðferðir. Við þessar aðstæður minnkuðu 65,0% sjúklinga daglega skammta sína af að minnsta kosti einni ónæmisbælandi meðferð og 43,6% sjúklinga hættu á ónæmisbælandi meðferð sem þeir voru á. Algengasta ástæða breytingar á ónæmisbælandi meðferð var minnkun einkenna vöðvaslensfárs.

Tuttugu og tveir (22) (17,6%) aldraðir sjúklingar með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár (>65 ára) voru meðhöndlaðir með Soliris í klínískum rannsóknum. Enginn verulegur munur kom fram á öryggi og verkun sem tengist aldri.

Sjóntaugar- og mænubólga

Gögn frá 143 sjúklingum í einni samanburðarrannsókn (rannsókn ECU-NMO-301) og frá 119 sjúklingum sem héldu áfram í einni opinni framhaldsrannsókn (rannsókn ECU-NMO-302) voru notuð til að meta öryggi og verkun Soliris í meðferð sjúklinga með sjóntaugar- og mænubólgu.

Rannsókn ECU-NMO-301 var tvíblind, slembuð, fjölsetra, 3. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu á Soliris hjá sjúklingum með sjóntaugar- og mænubólgu.

Í rannsókn ECU-NMO-301 var sjúklingum með sjóntaugar- og mænubólgu og jákvætt sermipróf fyrir AQP4-mótefnum, sögu um a.m.k. 2 bakslög á síðustu 12 mánuðum eða 3 bakslög á síðustu 24 mánuðum, með a.m.k. 1 bakslag síðustu 12 mánuðina fyrir skimun og stig ≤ 7 á EDSS-kvarðanum (e. Expanded Disability Status Scale), slembiraðað 2:1 annaðhvort í meðferð með Soliris ($n = 96$) eða lyfleysu ($n = 47$). Sjúklingum var leyft að vera í bakgrunnsmeðferðum með ónæmisbælandi lyfi við stöðuga skammta á meðan rannsóknin stóð yfir, að undanskildum meðferðum með rituximabi og mitoxantroni.

Sjúklingar fengu annaðhvort meningókokkabólusetningu a.m.k. 2 vikum áður en meðferð með Soliris var hafin eða fengu fyrirbyggjandi meðferð með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu. Í klínísku þróunaráætluninni með eculizumabi hjá sjúklingum með sjóntaugar- og

mænubólgu var skammturinn af Soliris hjá fullorðnum sjúklingum með sjónutaugar- og mænubólgu 900 mg á 7 ± 2 daga fresti í 4 vikur og síðan 1200 mg í viku 5 ± 2 dagar og síðan 1200 mg á 14 ± 2 daga fresti út rannsóknartímann. Soliris var gefið sem innrennsli í bláæð á 35 mínútum.

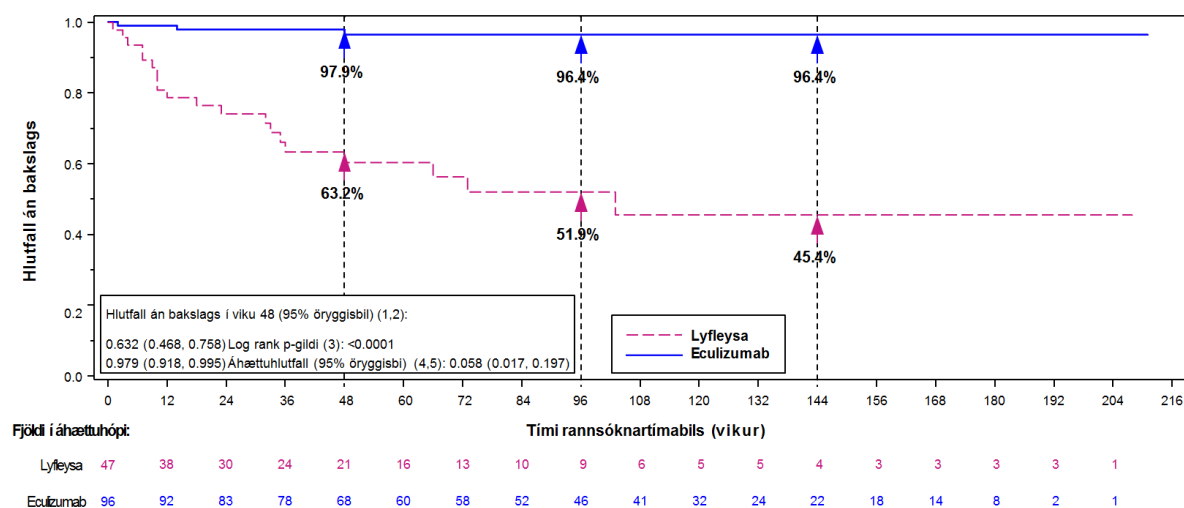
Meirihluti (90,9%) sjúklinganna var konur. Um það bil helmingur var hvítur (49,0%). Miðgildi aldurs við fyrsta skammt af rannsóknarlyfinu var 45 ár.

Tafla 12: Sjúkdómssaga sjúklinga og einkenni við upphaf rannsóknar ECU-NMO-301

Breyta	Tölfræði	Lyfleysa (N = 47)	Eculizumab (N = 96)	Samtals (N = 143)
<i>Saga um sjónutaugar- og mænubólgu</i>				
Aldur við fyrstu klínisku einkennum sjónutaugar- og mænubólgu (ár)	Meðaltal (staðalfrávik)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Miðgildi	38,0	35,5	36,0
	Hám., lágm.	12, 73	5, 66	5, 73
Tími frá fyrstu klínisku einkennum sjónutaugar- og mænubólgu fram að fyrsta skammti rannsóknarlyfs (ár)	Meðaltal (staðalfrávik)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Miðgildi	3,760	5,030	4,800
	Hám., lágm.	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Söguleg árleg tíðni bakslags á síðustu 24 mánuðum fyrir skimun	Meðaltal (staðalfrávik)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Miðgildi	1,92	1,85	1,92
	Hám., lágm.	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
<i>Eiginleikar við upphaf rannsóknar</i>				
EDSS-stig í upphafi	Meðaltal (staðalfrávik)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Miðgildi	4,00	4,00	4,00
	Hám., lágm.	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Engin ónæmisbælandi lyfjameðferð við upphafsgildi	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Skammstafanir: EDSS = viðtækur fötlunarkvarði (Expanded Disability Status Scale).

Aðalendapunkturinn í rannsókn ECU-NMO-301 var tíminn fram að fyrsta bakslagi í rannsókninni, samkvæmt mati óháðrar nefndar sem var blinduð gagnvart meðferðinni. Marktæk áhrif á tímann fram að fyrsta metna bakslagi í rannsókninni komu fram með eculizumabi samanborið við lyfleysu (hlutfallsleg áhættuminnkun 94%; hættuhlutfall 0,058; $p < 0,0001$) (mynd 2). Sjúklingar sem fengu meðferð með Soliris upplifðu svipaða framför hvað varðar tímann fram að fyrsta metna bakslaginu í rannsókninni með eða án samhliða ónæmisbælandi lyfjameðferðar.



Mynd 2: Kaplan-Meier mat á lifun fyrir tímann fram að fyrsta metna bakslagi á rannsóknartímabilinu (first adjudicated on-trial relapse) í rannsókn ECU-NMO-301 – heildargreiningarmengi

Lagskiptar greiningar eru byggðar á fjórum slembilögum:

(i) lágt EDSS-skor við slembiröðun ($\leq 2,0$), (ii) hátt EDSS-skor ($\geq 2,5$ til ≤ 7) og höfðu ekki fengið meðferð við slembiröðun, (iii) hátt EDSS-skor ($\geq 2,5$ til ≤ 7) og héldu áfram meðferð með sama/sömu ónæmisbælandi lyfjum frá síðasta bakslagi við slembiröðun, (iv) hátt EDSS-skor ($\geq 2,5$ til ≤ 7) og breytingar á meðferð með ónæmisbælandi lyfi/lyfjum frá síðasta bakslagi við slembiröðun.

1 Byggt á Kaplan-Meier matsaðferðinni (product limit method).

2 Byggt á complementary log-log umbreytingu.

3 Byggt á lagskiptu log-rank prófi.

4 Byggt á lagskiptu hlutfallslegu áhættulíkani Cox.

5 Wald-öryggisbil.

Athugasemd: Sjúklingar sem fengu ekki metið bakslag í rannsókninni voru fjarlægðir úr gögnunum í lok rannsóknartímabilsins

Skammstafanir: EDSS = viðtækur fötlunarkvarði

Hlutfall metinnar tíðni árlegs bakslags (ARR) á rannsóknartímabilinu (95% öryggisbil) fyrir eculizumab í samanburði við lyfleysu var 0,045 (0,013; 0,151), sem þýðir 95,5% hlutfallslega lækun á metnu ARR á rannsóknartímabilinu hjá sjúklingum í meðferð með eculizumabi samanborið við lyfleysu ($p < 0,0001$) (tafla 13).

Tafla 13: Metin tíðni árlegs bakslags á rannsóknartímabilinu í rannsókn ECU-NMO-301 – heildargreiningarmengi

Breyta	Tölfræði	Lyfleysa (N = 47)	Eculizumab (N = 96)
Heildarfjöldi bakslaga	Samtals	21	3
Heildarfjöldi sjúklinga ára á rannsóknartímabilinu	n	52,41	171,32
Leiðrétt metin ARR ^a	Tíðni	0,350	0,016
	95% öryggisbil	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Meðferðaráhrif ^a	Tíðnihlutfall (eculizumab/lyfleysa)	...	0,045
	95% öryggisbil	...	0,013; 0,151
	p-gildi	...	<0,0001

^a Byggt á Poisson-aðhvarfi sem er leiðrétt m.t.t. slembiraðaðra laga og sögulegrar ARR á síðustu 24 mánuðunum fyrir skimun.

Skammstafanir: ARR = árleg tíðni bakslags.

Í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu höfðu sjúklingar sem fengu Soliris lægri árlega tíðni sjúkráhúsnagna (0,04 fyrir Soliris á móti 0,31 fyrir lyfleysu), barksteragjafa í bláæð til meðferðar á

bráðum bakslögum (0,07 fyrir Soliris á móti 0,42 fyrir lyfleysu) og plasmaskiptameðferða (0,02 fyrir Soliris á móti 0,19 fyrir lyfleysu).

Dreifingarmynstur breytinga frá upphafsgildi til loka rannsóknarinnar á öðrum aukaendapunktum var eculizumab-meðferð í hag miðað við lyfleysu í öllum mælingum á taugafræðilegri fötlun (EDSS-skor [$p=0,0597$] og mRS [nafngildi $p=0,0154$]), virkniskerðingu (HAI [nafngildi $p=0,0002$]) og lífsgæðum (EQ-5D VAS [nafngildi $p=0,0309$] og EQ-5D-stuðull [nafngildi $p=0,0077$]).

Í lokagreiningu á rannsókn ECU-NMO-302 kom fram marktæk og klínískt mikilvæg lækkun á árlegri tíðni bakslags á rannsóknartímabilinu (samkvæmt skilgreiningu meðferðarlæknisins) í eculizumab-meðferð, byggt á miðgildisbreytingu (lágmark, hámark) (-1,825 [-6,38; 1,02], $p<0,0001$) frá sögulegri árlegri tíðni bakslags (24 mánuðum fyrir skimun í rannsókn ECU-NMO-301).

Í rannsókn ECU-NMO-302 höfðu læknar val um að aðlaga ónæmisbælandi bakgrunnsmeðferðir. Við þessar aðstæður var algengasta breytingin á ónæmisbælandi meðferð minnkaður skammtur af ónæmisbælandi meðferð, sem var raunin hjá 21,0% sjúklinga. Að auki hættu 15,1% sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð sem þeir voru á.

Soliris (eculizumab) hefur ekki verið rannsakað með tilliti til meðferðar við bráðabakslagi hjá sjúklingum með sjóntaugar- og mænubólgu.

Börn

Blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til (PNH)

Í rannsókn M07-005 fengu alls 7 börn með PNH á aldrinum 11 til 17 ára (miðgildi aldurs: 15,6 ár) Soliris, miðgildi þyngdar barnanna var 57,2 kg (á bilinu 48,6 til 69,8 kg).

Meðferð með eculizumabi í ráðlögðum skömmtum fyrir börn dró úr blóðrauðalosi í æðum samkvæmt mælingum á LDH gildi í sermi. Meðferðin leiddi einnig til þess að þörf fyrir blóðgjafir minnkaði verulega eða varð engin og tilhneiging varð til betri líkamsstarfsemi á heildina litið. Verkun eculizumab meðferðar hjá börnum með PNH virðist vera í samræmi við það sem fram kemur hjá fullorðnum sjúklingum með PNH sem tóku þátt í grundvallarrannsóknunum (C04-001 og C04-002) (tafla 3 og tafla 14).

Tafla 14: Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn M07-005 hjá börnum með PNH

	Meðaltal (staðalfrávik)	P-gildi	
		Wilcoxon Signed Rank próf	Parað t-próf
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á LDH gildi (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x dagar)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á fríum blóðrauða í plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Breyting frá upphafsgildi á tegund III RBC klónastærð (hundraðshlutfall af afbrigðilegum frumum)	1,80 (358,1)		
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™ 4,0 Generic Core mælikvarða (sjúklingar)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™ 4,0 Generic Core mælikvarða (foreldrar)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™ Multidimensional Fatigue mælikvarða (sjúklingar)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™ Multidimensional Fatigue mælikvarða (foreldrar)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Óðæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni

Alls 15 börn (á aldrinum 2 mánaða til 12 ára) fengu Soliris í aHUS rannsókn C09-001r. Fjörutíu og sjö hundraðshlutar sjúklinga höfðu verið greindir með stökkbreytingu í þætti sem stjórnar komplementum (complement regulatory factor mutation) eða sjálfsmótefni. Miðgildi tíma frá greiningu á aHUS að fyrsta skammti af Soliris var 14 mánuðir (á bilinu <1 til 110 mánuðir). Miðgildi tíma frá því að yfirstandandi einkenni segaöræðakvilla komu fram að fyrsta skammti af Soliris var 1 mánuður (á bilinu <1 til 16 mánuðir). Miðgildi tímalengdar meðferðar með Soliris var 16 vikur (á bilinu 4 til 70 vikur) hjá börnum <2 ára (n=5) og 31 vika (á bilinu 19 til 63 vikur) hjá börnum 2 til <12 ára (n=10).

Almennt virtust niðurstöður varðandi verkun hjá þessum börnum vera í samræmi við það sem kom fram hjá sjúklingum sem tóku þátt í aHUS meginrannsóknunum C08-002 og C08-003 (Tafla 6). Engin börn þörfuðust nýrrar himnuskiljunar meðan á meðferð með Soliris stóð.

Tafla 15: Niðurstöður varðandi verkun hjá börnum sem tóku þátt í aHUS C09-001r

Verkunarbreyta	<2 ára (n=5)	2 til <12 ára (n=10)	<12 ára (n=15)
Sjúklingar sem ná eðlilegum fjölda blóðflagna, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Alger TMA svörun, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tíðni daglegra TMA inngripa, miðgildi (bil)			
Á undan eculizumab	1 (0, 2)	<1 (0,07; 1,46)	<1 (0, 2)
Í eculizumab meðferð	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Sjúklingar með eGFR bata ≥ 15 ml/mín./1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hjá börnum með yfirstandandi einkenni alvarlegs segaöræðakvilla (TMA) sem staðið höfðu yfir í stuttan tíma fyrir meðferð með eculizumabi, náðist stjórn á TMA og nýrnastarfsemi batnaði við meðferð með eculizumabi (tafla 15).

Hjá börnum með yfirstandandi einkenni alvarlegs TMA sem staðið höfðu yfir í lengri tíma fyrir meðferð með eculizumabi, náðist stjórn á TMA með meðferð með eculizumabi. Hins vegar batnaði nýrnastarfsemi ekki vegna fyrri óafturkræfra nýrnaskenmda (tafla 16).

Tafla 16: Niðurstöður hjá börnum í rannsókn C09-001r samkvæmt tímalengd yfirstandandi alvarlegra klínískra einkenna segaöræðakvilla (TMA)

	Tímalengd yfirstandandi alvarlegra klínískra einkenna TMA	
	<2 mánuðir N=10 (%)	>2 mánuðir N=5 (%)
Eðlilegur fjöldi blóðflagna næst	9 (90)	5 (100)
Ástand án TMA tilvika	8 (80)	3 (60)
Alger TMA svörun	7 (70)	0
eGFR bati ≥ 15 ml/mín./1,73 m ²	7 (70)	0*

*Einn sjúklingur fékk eGFR bata eftir ígræðslu nýra

Í heild fengu 22 sjúklingar, börn og unglingar (á aldrinum 5 mánaða til 17 ára), Soliris í aHUS rannsókn C10-003.

Í rannsókn C10-003 þurftu sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina að hafa blóðflagnafjölda <eðlileg neðri mörk (lower limit of normal range (LLN)), merki um blóðlýsu svo sem hækkun á LDH yfir efri eðlilegum mörkum og kreatínín í sermi ≥ 97 hundraðshlutamark m.t.t. aldurs, án þarfar fyrir langvinna blóðskilun. Miðgildi aldurs sjúklinga var 6,5 ár (á bilinu 5 mánuðir til 17 ár). Sjúklingarnir sem teknir voru inn í aHUS C10-003 voru með þétni ADAMTS-13 yfir 5%. Fimmtíu prósent sjúklinga höfðu greinda stökkbreytingu á stýriþáttum komplementa eða sjálfsmótefni. Alls gengust 10 sjúklingar undir plasmatöku/plasmaskipti áður en þeir fengu eculizumab. Í töflu 17 eru tekin saman helstu klínísk sérkenni og sjúkdómstengd sérkenni við upphaf rannsóknar hjá sjúklingum sem teknir voru inn í aHUS C10-003.

Tafla 17: Sérkenni í upphafi rannsóknar hjá börnum og unglingum sem teknir voru inn í aHUS rannsókn C10-003

Breyta	1 mánuður til <12 ár (N=18)	Allir sjúklingar (N=22)
Tími frá greiningu aHUS fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir), miðgildi (lág., há.)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tími frá yfirstandandi klínískri TMA birtingarmynd fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir) miðgildi, (lág., há.)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Blóðflagnafjöldi í upphafi ($\times 10^9/l$), miðgildi (lág., há.)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Upphafsgildi LDH (U/l), miðgildi (lág., há.)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
Upphafsgildi eGFR (ml/mín./1,73 m ²), miðgildi (lág., há.)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Sjúklingar í aHUS C10-003 fengu Soliris í að lágmarki 26 vikur. Eftir að upphaflega 26 vikna meðferðartímabilinu var lokið völdu flestir sjúklinganna að halda áfram langvarandi meðferð. Minnkun á virkni endakomplementa kom fram hjá öllum sjúklingum eftir að meðferð með Soliris hófst. Soliris dró úr einkennum komplementmiðlaðrar TMA-virkni, eins og fram kemur í auknum meðalfjölda blóðflagna frá upphafsgildum og þar til eftir 26 vikna meðferð. Meðalfjöldi ($\pm$ SD) blóðflagna jókst úr $88 \pm 42 \times 10^9/l$ í upphafi í $281 \pm 123 \times 10^9/l$ eftir eina viku, en þessi áhrif héldust í 26 vikur (meðalfjöldi blóðflagna ($\pm$ SD) í 26. viku: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Nýrnastarfsemi, samkvæmt mælingum á gauksúlunarraða (eGFR), batnaði meðan á meðferð með Soliris stóð. Níu af þeim 11 sjúklingum sem þurftu á blóðskilun að halda í upphafi þurftu ekki lengur himnuskiljun eftir 15. dag rannsóknar á meðferð með eculizumabi. Svörun var svipuð í öllum aldurshópum frá 5 mánaða til 17 ára. Í aHUS C10-003 var svörun við Soliris svipuð hjá sjúklingum með og án greindra stökkbreytinga í genum sem tákna prótein sem stýra komplementum eða sjálfsmótefni gegn komplement-þætti H.

Í töflu 18 eru teknar saman niðurstöður verkunar fyrir aHUS C10-003.

Tafla 18: Niðurstöður verkunar í framskyggðri aHUS rannsókn C10-003

Verkunarbreyta	1 mánuður til <12 ár (N=18) Í viku 26	Allir sjúklingar (N=22) Í viku 26
Blóðmeinafræðilegur bati, n (%)	14 (78)	18 (82)
Miðgildi tímalengdar algers blóðmeinafræðilegs bata, vikur (bil) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Alger TMA svörun, n (%)	11 (61)	14 (64)
Miðgildi tímalengdar algerrar TMA svörunar, vikur (bil) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
TMA tilvikalaust ástand, n (%) 95% CI	17 (94) Á ekki við	21 (96) 77; 99
Tíðni daglegra TMA inngrípa, miðgildi (bil)		
Fyrir eculizumab meðferð, miðgildi	Á ekki við	0.4 (0; 1.7)
Á eculizumab meðferð, miðgildi	Á ekki við	0 (0; 1,01)
eGFR bati ≥ 15 ml/mín./ $1,73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Breyting á eGFR (≥ 15 ml/mín./ $1,73 \cdot m^2$) eftir 26 vikur, miðgildi (bil)	64 (0,146)	58 (0, 146)
CKD bati um ≥ 1 stig, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Ástand án plasmatöku/plasmagjafar, n (%)	16 (89)	20 (91)
Ástand án nýs tilviks blóðskilunar, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% CI	Á ekki við	85;100

¹ Eftir lok gagnasöfnunar (12. október 2012) með 44 vikna miðgildi meðferðarlengdar með Soliris (á bilinu 1 skammtur til 88 vikur).

Lengri meðferðir með Soliris (miðgildið 55 vikur á bilinu 1 dagur til 107 vikur) voru tengdar við aukna tíðni klínískt mikilvægs bata hjá börnum og unglingum með aHUS. Þegar meðferð með Soliris stóð lengur en í 26 vikur náði einn sjúklingur til viðbótar (68% sjúklinganna í heild) algerri TMA-svörun og tveir sjúklingar til viðbótar (91% sjúklinganna í heild) náðu blóðmeinafræðilegum bata. Við síðasta matið náðu 19 af 22 sjúklingum (86%) eGFR-bata sem var ≥ 15 ml/mín./ $1,73 m^2$ frá upphafsgildi. Enginn sjúklingur þurfti nýja himnuskiljun með Soliris.

Þrálátt útbreitt vöðvaslensfár

Alls fengu 11 börn með þrálátt gMG Soliris í rannsókn ECU-MG-303. Miðgildi (bil) líkamsþyngdar sjúklinga sem fengu meðferð var 59,7 kg (37,2 til 91,2 kg) við upphaf rannsóknar (grunnigildi) og miðgildi (bil) aldurs var 15 ár (12 til 17 ár) við skimun. Allir sjúklingar sem voru teknir inn í rannsóknina voru sjúklingar með þrálátt gMG þar sem eitt eða fleiri af eftirfarandi átti við:

1. Árangurslaus meðferð í ≥ 1 ár með að minnsta kosti einu ónæmisbælandi lyfi, skilgreind sem: (i) Viðvarandi máttleysi með skerðingu á athöfnum daglegs lífs, eða (ii) Versnun vöðvaslensfárs og/eða kreppa meðan á meðferð stendur eða (iii) Óþol fyrir ónæmisbælandi lyfjum vegna aukaverkana eða samhliða sjúkdóma.
2. Þörf á viðhaldsmeðferð með plasmaskiptum eða gjöf ónæmisglóbúlíns í bláæð til að meðhöndla einkenni (þ.e. sjúklingar sem þörfuðust reglubundinna plasmaskipta eða gjafar ónæmisglóbúlíns í bláæð til meðferðar á vöðvaslappleika á a.m.k. 3 mánaða fresti síðustu 12 mánuðina fyrir skimun).

Sérkennum í upphafi rannsóknar hjá börnum með þrálátt gMG sem tekin voru inn í rannsókn ECU-MG-303 er lýst í töflu 19.

Tafla 19: Lýðfræðileg einkenni og sérkenni sjúklinga í rannsókn ECU-MG-303

	Eculizumab (n = 11)	
Kvenkyns	n (%)	9 (81,8%)
Tímalengd MG (tími frá MG greiningu fram að dagsetningu fyrstu gjafar rannsóknarlyfs [ár])	Meðaltal (SD) Miðgildi (lág., há.)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
MG-ADL heildarstig í upphafi	Meðaltal (SD) Miðgildi (lág., há.)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
QMG heildarstig í upphafi	Meðaltal (SD) Miðgildi (lág., há.)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
MGFA flokkun við skimun IIa IIb IIIa IIIb IVa IVb	n (%)	2 (18,2) 3 (27,3) 3 (27,3) 0 3 (27,3) 0
Sjúklingar með fyrri MG versnun, þar á meðal MG kreppu frá greiningu Nei Já Versnun MG kreppa	n (%)	4 (36,4) 7 (63,6) 6 (54,5) 3 (27,3)
Langvarandi meðferð með ónæmisglóbúlíni í bláæð í upphafi rannsóknar Já Nei	n (%)	6 (54,5) 5 (45,5)
Fjöldi ónæmisbælandi lyfjameðferða við upphafsgildi 0 1 2	n (%)	2 (18,2) 4 (36,4) 5 (45,5)
Sjúklingar á ónæmisbælandi lyfjameðferðum ^a við upphafsgildi n (%) Barksterar Azatíoprín Mýkófenólat mófetíl Takrólímus	n (%)	8 (72,7) 1 (9,1) 2 (18,2) 3 (27,3)

^a Ónæmisbælandi meðferðir voru m.a. með barksterum, azatíopríni, kýklófosfamíði, kýklósporíni, metótrexati, mýkófenólat mófetíli eða takrólímus. Enginn sjúklingur fékk kýklósporín, kýklófosfamíð eða metótrexat við upphafsgildi.

Skammstafanir: há. = hámark; MG = vöðvaslensfár; MG-ADL = Athafnir daglegs lífs fyrir vöðvaslensfár (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); MGFA = Ameríska stofnunin um vöðvaslensfár (Myasthenia Gravis Foundation of America); lág. = lágmark; QMG = Stig fyrir alvarleika sjúkdóms fyrir magnbundið vöðvaslensfár (Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity); SD = staðalfrávik

Aðalendapunktur rannsóknar ECU-MG-303 var breyting á heildarstigafjölda hvað varðar QMG frá upphafsgildi yfir tímabil óháð björgunarmedferð. Börn sem fengu meðferð með Soliris sýndu fram á tölfræðilega marktækan bata á heildarstigafjölda QMG frá upphafsgildi á 26 vikna aðalmatstímabilinu. Niðurstöður fyrir aðal- og aukaendapunkta í rannsókn ECU-MG-303 má finna í töflu 20.

Verkun Soliris meðferðar hjá börnum með þrálátt gMG var í samræmi við það sem sást hjá fullorðnum sjúklingum með þrálátt gMG sem tóku þátt í lykilrannsókninni ECU-MG-301 (tafla 10).

Tafla 20: Niðurstöður verkunar í rannsókn ECU-MG-303

Endapunktur verkunar: Breyting á heildarstigum frá upphafsgildi í viku 26	Meðaltal minnstu kvaðrata (SEM) 95% CI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40; -3,13) n ^a = 10
MG-ADL heildarstig	-2,3 (0,6) (-3,63; -1,03) n ^a = 10
MGC heildarstig	-8,8 (1,9) (-12,92; -4,70) n ^a = 10

an er fjöldi sjúklinga í viku 26

Skammstafanir: CI = öryggisbil; MG-ADL = Athafnir daglegs lífs fyrir vöðvaslensfár; MGC = Vöðvaslensfár, samsett; QMG = Stig fyrir alvarleika sjúkdóms fyrir magnbundið vöðvaslensfár; SEM = staðalskekkt meðaltal, VAS = sjónrænn mælikvarði

Í rannsókn ECU-MG-303 var klínísk svörun hvað varðar heildarstigafjölda á QMG og MG-ADL skilgreind sem a.m.k. 5 stiga framför og 3 stiga framför frá grunnildi, talið upp í sömu röð. Hlutfall klínískrar svörunar hvað varðar heildarstigafjölda á QMG og MG-ADL í viku 26 óháð björgunarmeðferð var 70% og 50%, talið upp í sömu röð. Sjúklingarnir 10 sem luku heimsóknum sínum í viku 26 náðu framför samkvæmt MGFA-PIS (MGFA Post Interventional Status) í viku 26. Sjö (70%) sjúklingar náðu lágmarks birtingarmynd þráláts gMG í viku 26.

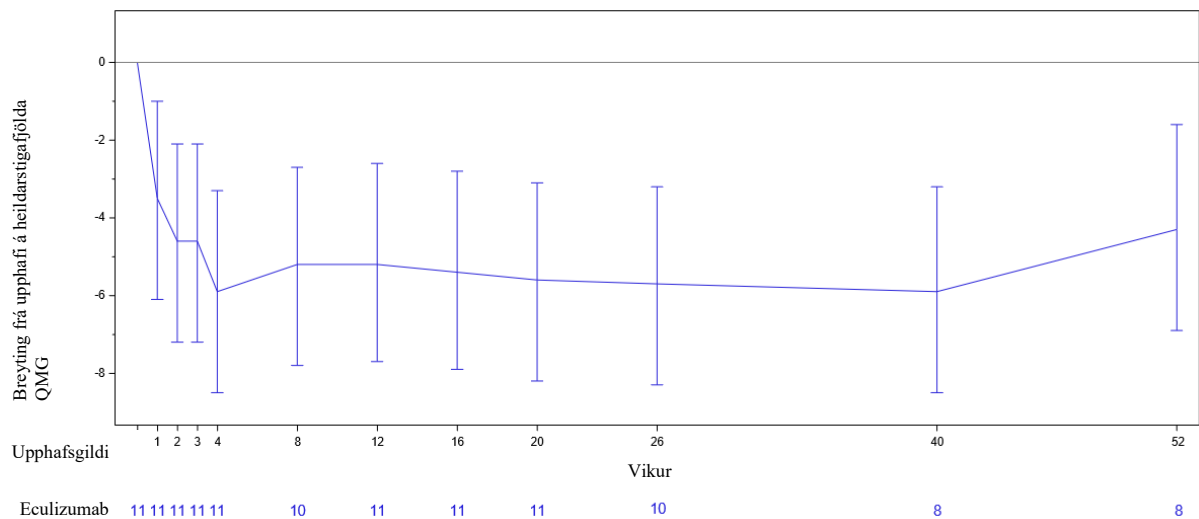
Tilvik klínískrar versnunar (MG kreppa) sást hjá einum sjúklingi (9,1%) á aðalmatstímabilinu sem krafðist björgunarmeðferðar (PE), sem var veitt á milli rannsóknarheimsókna í viku 22 og viku 24. Þar af leiðandi, og vegna ákvörðunar læknisins, var þessi sjúklingur ekki metinn samkvæmt QMG, MG-ADL eða öðru mati á verkun eftir viku 20 og hélt ekki áfram á framlengingartímabilið. Aðrir 2 sjúklingar fengu klíníska versnun (MG kreppu) meðan á framlengingartímabilinu stóð sem krafðist björgunarmeðferðar (PE og IVIg vegna klínískrar versnunar í öðru tilvikinu og IVIg og 2 viðbótarmeðferðir með eculizumabi í hinu tilvikinu).

Á öllu rannsóknartímabilinu hjá börnum með þrálátt gMG (rannsókn ECU-MG-303) var dagskammtur af ónæmisbælandi meðferð eða meðferð með andkólinesterasa minnkaður hjá 4 af 11 sjúklingum (36,4%) vegna minnkandi einkenna vöðvaslensfárs. Einn sjúklingur til viðbótar (9,1%) minnkaði og jók síðan dagskammtinn meðan á framlengingartímabilinu stóð vegna minnkandi og síðan vaxandi einkenna vöðvaslensfárs og 1 sjúklingur byrjaði á nýrri meðferð með barksterum vegna versnandi einkenna vöðvaslensfárs.

Langtímaverkun

Allir sjúklingarnir sem luku aðalmeðferðartímabilinu (N=10) héldu áfram á framlengingartímabilið í allt að 208 vikur af meðferð. Aðeins tveir sjúklingar luku framlengingartímabilinu. Átta sjúklingar hættu í rannsókninni meðan á framlengingartímabilinu stóð, þ.m.t. 4 þátttakendur sem skiptu yfir á annað hvort Soliris eða Ultomiris sem eru á markaði eða yfir í aðra yfirstandandi rannsókn á notkun Ultomiris hjá börnum.

Sjúklingar sýndu viðvarandi svörun allan tímann meðan á rannsókninni stóð og var hún álíka mikil og sú sem greint var frá meðan á upphaflega meðferðartímabilinu stóð.



Mynd 3: Breyting frá upphafsgildum fyrir QMG heildarstig (meðaltal minnstu kvaðrata og 95% öryggisbil) án tillits til björgunarmeðferðar, á tímabilinu frá viku 1 til viku 52 með líkani fyrir endurtekið mat (Repeated Measures Model)

Athugið: Upphafsgildi er skilgreint sem síðasta fyrirbyggjandi matsgildi fyrir fyrsta innrennsli rannsóknarlyfs.

Athugið: Áætluð gildi eru byggð á blönduðu líkani fyrir endurtekið mat (MMRM) sem fól í sér tímasetningu heimsóknna og grunnigildi.

Meðalgildi jafnt og 0. Notast var við blandaða byggingu samhverfu og samdreifni („compound symmetry covariance structure“).

Sjóntaugar- og mænubólga

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Soliris hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á sjóntaugar- og mænubólgu (NMOSD) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf og umbrot lyfja

Umbrot

Mannamótefni verða fyrir innanfrumumeltingu í frumum átfrumnakerfisins. Ecilizumab inniheldur aðeins náttúrulegar aminosýrur og engin virk umbrotsefni eru þekkt. Mannamótefni eru einkum brotin niður með leysikornaensímum og breytt í lítill peptíð og aminosýrur.

Brotthvarf

Engar sérstakar rannsóknir hafa farið fram til að meta leiðir brotthvarfs/útskilnaðar Soliris um lifur, nýru, lungu eða meltingarfæri. Mótefni skiljast ekki út um eðlileg nýru og síast ekki vegna stærðar sinnar.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Hjá 40 sjúklingum með PNH var notað eins hólfs líkan til að áætla lyfjahvarfabreytur eftir gjöf margra skammta. Meðalúthreinsun var $0,31 \pm 0,12$ ml/klst./kg, meðaldreifingarrúmmál var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, og meðalhelmingunartími brotthvarfs var $11,3 \pm 3,4$ dagar. Stöðugt ástand næst eftir 4 vikur þegar notast er við skammtaáætlun fyrir fullorðna með PNH.

Hjá sjúklingum með PNH eru lyfhrif í beinu samhengi við ecilizumabstyrk í sermi, og viðhald lægsta styrks yfir ≥ 35 mÍkróg/ml veldur nærri algjörrri hömlun á rauðalosvirkni hjá meirihluta PNH-sjúklinga.

Önnur þýðisgreining á lyfjahvörfum samkvæmt hefðbundnu 1 hólfs líkani (1 compartmental model) var gerð á upplýsingum um lyfjahvörf við endurtekna skammta frá 37 aHUS sjúklingum sem fengu

meðferð með ráðlögðum skömmtum af Soliris í rannsóknum C08-002A/B og C08-003A/B. Í þessu líkani var úthreinsun Soliris hjá dæmigerðum 70 kg aHUS sjúklingi 0,0139 l/klst. og dreifingarrúmmál var 5,6 l. Brotthvarfshelmingunartíminn var 297 klst. (u.þ.b. 12,4 dagar).

Þetta líkan fyrir lyfjahvörf þýðis var notað fyrir upplýsingar um lyfjahvörf eftir endurtekna skammta hjá 22 börnum með aHUS sem fengu Soliris samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun í aHUS C10-003. Úthreinsun og dreifingarrúmmál Soliris eru háð líkamsþyngd sem er notuð til grundvallar skammtaáætlun fyrir mismunandi hópa sem miðast við þyngd barna (sjá kafla 4.2). Gildi fyrir úthreinsun Soliris hjá börnum með aHUS voru 10,4 ml/klst. hjá þeim sem voru 70 kg, 5,3 hjá þeim sem voru 30 kg og 2,2 hjá börnum sem voru 10 kg. Samsvarandi dreifingarrúmmál var 5,23; 2,76 og 1,21 l. Samsvarandi brotthvarfshelmingunartími hélst nánast óbreyttur á bilinu 349 til 378 klst. (u.þ.b. 14,5 til 15,8 sólarhringar).

Úthreinsun og helmingunartími eculizumabs voru einnig metin meðan á plasmaskiptum stóð. Plasmaskipti leiddu til u.þ.b. 50% minnkunar á þéttni eculizumabs eftir 1 klst. inngríp og brotthvarfshelmingunartími eculizumabs stýttist í 52,4 klst. Viðbótarskömmun er ráðlögð þegar Soliris er gefið aHUS sjúklingum sem fá plasmainnrennsli eða plasmaskipti (sjá kafla 4.2).

Allir sjúklingar sem fengu meðferð með Soliris, skv. ráðleggingum, sýndu skjóta og viðvarandi minnkun á endakomplementvirkni. Hjá aHUS sjúklingum eru bein tengsl á milli virkni lyfhrifa og þéttni eculizumabs í sermi og ef lággildum sem nema um það bil 50-100 míkróg/ml er viðhaldið, leiðir það til nær algerrar hindrunar á virkni endakomplementa hjá öllum aHUS sjúklingum.

Samræmi er á milli lyfjahvarfabreyta hjá sjúklingaþýðum með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu.

Lyfhrif, mæld með þéttni fríræ C5 <0,5 µg/ml, tengjast nær algerrí hindrun á virkni endakomplementa hjá sjúklingum með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu.

Sérstakir sjúklingahópar

Áreiðanlegar rannsóknir hafa ekki verið gerðar til að meta lyfjahvörf Soliris hjá sérstökum sjúklingahópum með tilliti til kyns, kynþáttar, aldurs (aldraðir) eða skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum sem gerð var á gögnum úr öllum rannsóknum á sjúklingum með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu sýndi fram á að hvorki kyn, kynþáttur, aldur (aldraðir) né skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa áhrif á lyfjahvörf eculizumabs.

Börn

Lyfjahvörf eculizumabs voru metin í rannsókn M07-005 hjá sjúklingum með PNH (á aldrinum 11 til yngri en 18 ára), í rannsóknum C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003 hjá börnum með aHUS (á aldrinum 2 mánaða til yngri en 18 ára) og í rannsókn ECU-MG-303 hjá börnum með þrálátt gMG (á aldrinum 12 til yngri en 18 ára). Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að fyrir PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu var líkamsþyngd marktæk skýribreyta sem staðfestir að nauðsynlegt er að byggja skammta handa börnum á líkamsþyngd þeirra.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sértæki eculizumab fyrir C5 í mannasermi hefur verið metið í tveimur *in vitro* rannsóknum.

Víxlviðbragðshæfni eculizumabs í vefjum var metin með því að skoða viðloðun við röð 38 mannavefja. C5 tjáning í röð mannavefja, sem rannsakaðir voru í þessari rannsókn, kemur heim og saman við tilkynnta C5-tjáningu, en tilkynnt hefur verið um C5 í sléttum vöðvum, rákvöðvum og þekjuvef nærlægra nýrnapipla. Ekki hafa komið í ljós nein óvænt vefjavíxlviðbrögð.

Dýrarannsóknir á áhrifum eculizumabs á æxlun hafa ekki verið gerðar vegna skorts á lyfjafræðilegri virkni hjá öðrum tegundum en mönnum.

Við rannsókn á eiturverkun á mýs, sem stóð í 26 vikur með staðgengils mótefni sem beint var að C5 í mýsum, hafði meðferðin engin áhrif á neinar eiturefnakennistærðir sem kannaðar voru. Algjörlega var komið í veg fyrir blóðrauðalos bæði hjá kvenmýsum og karlmýsum.

Ekki komu fram nein meðferðartengd áhrif eða aukaverkanir í eiturefnafræðilegum rannsóknum á æxlun mýsa með hamlandi staðgengils mótefni gegn endakomplementum, sem var notað til að meta öryggi C5 hömlunar með tilliti til æxlunar. Þessar rannsóknir tóku einnig til mats á frjósemi og á þroska snemma á fósturvísisstigi, á eiturverkanir á þroska og á þroska fyrir og eftir got.

Þegar móðir var útsett fyrir mótefninu á stigi líffæramyndunar komu í ljós tvö tilfelli af sjónumisvexti og eitt tilfelli af naflahaul meðal 230 unga mæðra sem voru útsettar fyrir hærri mótefnaskammti (u.þ.b. fjórum sinnum stærri en ráðlögðum hámarksskammti Soliris handa mönnum miðað við samanburð líkamsþyngdar); hins vegar olli útsetningin ekki auknum fósturdauða eða nýburadauða.

Engar rannsóknir á dýrum hafa farið fram til að meta eiturverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif eculizumabs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumfosfat, einbasískt
Natríumfosfat, tvíbasískt
Natríumklóríð
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Þegar lyfið hefur verið þynnt ber að nota það án tafar. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika þess í 24 klst. við 2°C - 8°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Soliris hettuglös í upprunalegum umbúðum má **aðeins taka úr kæli í eitt allt að 3 daga tímabil**. Að þeim tíma liðnum má setja lyfið aftur í kælinn.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

30 ml af þykkni í hettuglasi (glengerð I) með tappa (úr bútýlgúmmí og kísli) og innsigli (úr áli) og tappa sem smella má af (úr pólýprópýleni).

Eitt hettuglas í hverri pakkingu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en Soliris er notað á að skoða útlit lausnarinnar, hvort nokkrar agnir séu í henni eða hún hafi mislitast. Notið ekki ef agnir eða litabreytingar eru til staðar.

Leiðbeiningar

Lyfið skal blandað og þynnt samkvæmt góðri starfsvenju, einkum hvað snertir smitgát.

Dragið allt Soliris-lyfið upp úr hettuglasinu/hettuglösunum með sæfðri sprautu.

Flytjið ráðlagðan skammt yfir í innrennslispokann.

Þynnið Soliris þangað til endanlegur styrkur verður 5 mg/ml með því að setja í innrennslispokann natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyf, lausn eða 5% glúkósalausn í vatni til þynningar.

Lokarúmmál af þynntri lausn, 5 mg/ml, er 60 ml fyrir 300 mg skammta, 120 ml fyrir 600 mg skammta, 180 ml fyrir 900 mg skammta og 240 ml fyrir 1.200 mg skammta. Lausnin á að vera tær og litlaus.

Hristið innrennslispokann með lausninni varlega til að tryggja rækilega blöndun lyfs og þynningarefnis.

Láta ber lausnina ná herbergishita áður en hún er gefin með því að láta hana bíða á staðnum.

Fargið ónotuðum hluta, sem eftir verður í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/393/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20/06/2007

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 18/06/2012

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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
Spánn

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafa ber að semja um eftirlitsháð dreifingarkerfi og fræðsluefni, þar með talið öryggiskort fyrir sjúklinga við yfirvöld í hverju landi og að koma á slíkum áætlunum á landsgrundvelli til að tryggja að:

1. Allt heilbrigðisstarfsfólk sem má ávísa eculizumabi fái viðeigandi fræðsluefni.
2. Allir sjúklingar sem fá meðferð með eculizumabi fái öryggiskort fyrir sjúklinga.
3. Aðeins sé mögulegt að afhenda lyfið ef staðfest hefur verið skriflega að sjúklingur hafi fengið eða muni fá virka meningókokkabólusetningu og varnandi meðferð með sýklalyfjum.
4. Áminningar varðandi bólusetningar séu sendar til þeirra sem ávísa lyfinu.

Yfirvöld í hverju landi skulu samþykkja fræðsluefni og það skal innihalda eftirtalin gögn:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar til lækna varðandi lyfjaávisanir
- Fylgiseðil
- Upplýsingarbæklinga fyrir sjúklinga/foreldra
- Öryggiskort fyrir sjúkling

Leiðbeiningar til lækna varðandi lyfjaávisanir skulu miðast við ábendingar og innihalda eftirfarandi meginskilaboð:

- Meðferð með eculizumabi eykur hættuna á alvarlegri sýkingu og sýklasótt, einkum af völdum *Neisseria meningitidis* og annarra tegunda *Neisseria*, þ.m.t. útbreiddum lekanda.
- Fylgjast skal með einkennum meningókokkasýkingar hjá öllum sjúklingum.
- Nauðsyn þess að bólusetja sjúklinga gegn *Neisseria meningitidis* tveimur vikum áður en þeir fá eculizumab og gefa varnandi sýklalyfjameðferð.
- Kröfuna um að börn séu bólusett gegn pneumókokkum og *Haemophilus influenzae* áður en meðferð með eculizumabi er hafin.
- Veruleg hættu er á sýkingu af völdum *Aspergillus* hjá sjúklingum sem fá meðferð með eculizumabi. Ráðleggja ber heilbrigðisstarfsfólki að fylgjast með áhættuþáttum og einkennum sýkingar af völdum *Aspergillus*. Veita skal hagnýtar upplýsingar til að draga úr hættunni.
- Hættuna á innrennslisviðbrögðum þar með talið bráðaofnæmi og ráðleggingar um eftirlitt eftir innrennsli.
- Hættuna á myndun mótefna fyrir eculizumabi.
- Hættuna á alvarlegu rauðalosi eftir að notkun eculizumabs er hætt eða frestað, mælikvarða um slíkt, nauðsynlegt eftirlit eftir meðferð og tillögur um meðferð (aðeins PNH).

- Hættuna á alvarlegum smáæðakvilla með segamyndun eftir að meðferð með eculizumabi er hætt eða frestað, einkennum hans, eftirliti og meðferð (aðeins aHUS).
- Hættuna á verulegri sjúkdómsversnun eða bakslagi eftir að meðferð með eculizumabi er hætt (þrálátt útbreitt vöðvaslensfár)
- Nauðsyn þess að tryggja að sjúklingar/umönnunaraðilar fái útskýringar og skilji
 - áhættu við meðferð með eculizumabi
 - einkenni sýklasóttar/alvarlegrar sýkingar og hvaða aðgerða þurfi að grípa til
 - leiðbeiningar til sjúklings/umönnunaraðila og innihald þeirra
 - nauðsyn þess að hafa öryggiskortið meðferðis og að láta allt heilbrigðisstarfsfólk vita að hann/hún sé á meðferð með eculizumabi
 - kröfur um bólusetningu og varnandi sýklalyfjameðferð
 - skráningu í sjúkraskrár
- Atriði í PNH og aHUS skráð og hvernig á að skrá sjúklinga inn.

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/foreldra skulu miðast við ábendingar og innihalda eftirfarandi meginskilaboð:

- Meðferð með eculizumabi eykur hættuna á alvarlegri sýkingu, einkum af völdum *Neisseria meningitidis* og annarra tegunda *Neisseria*, þ.m.t. útbreiddum lekanda.
- Einkenni alvarlegrar sýkingar og nauðsyn þess að leita strax læknishjálpar.
- Öryggiskort fyrir sjúklinginn og nauðsyn þess að hafa það meðferðis og láta allt heilbrigðisstarfsfólk vita af eculizumab meðferðinni.
- Mikilvægi bólusetningar gegn meningókokkum fyrir meðferð með eculizumabi og/eða þess að fá varnandi meðferð með sýklalyfjum.
- Nauðsyn þess að börn séu bólusett gegn pneumókokkum og *Haemophilus influenzae* fyrir eculizumabmeðferð.
- Hættuna á innrennslisviðbrögðum við eculizumabi, þar með talið bráðaofnæmi og þörf á klínísku eftirliti eftir innrennslí.
- Hættuna á alvarlegum smáæðakvilla með segamyndun (við aHUS) eftir að meðferð með eculizumabi er hætt/frestað, einkenni hans og ráðleggingar um að leita ráða hjá læknum áður en gjöf eculizumabs er hætt/frestað.
- Hættuna á alvarlegu rauðalosi (við PNH) eftir að gjöf eculizumabs er hætt/frestað, einkenni þess og ráðleggingar um að leita ráða hjá læknum áður en gjöf eculizumabs er hætt/frestað.
- Hættuna á verulegri sjúkdómsversnun eða bakslagi (við þrálátt útbreitt vöðvaslensfár) eftir að gjöf eculizumabs er hætt/frestað og ráðleggingar um að leita ráða hjá læknum áður en gjöf eculizumabs er hætt/frestað.
- Skráningu í PNH og aHUS skrár.

Öryggiskortið fyrir sjúklinga á að greina frá:

- Einkenum sýkingar og sýklasóttar.
- Varúð þess efnis að leita skuli strax til læknis ef ofangreind einkenni eru til staðar.
- Yfirlýsingu um að sjúklingurinn fái meðferð með eculizumabi.
- Upplýsingum um hvar heilbrigðisstarfsmaður getur fengið frekari upplýsingar.

*Markaðsleyfishafinn skal senda læknum sem ávísar lyfinu eða lyfjafræðingum sem afgreiða lyfið árlega áminningu um að lækningurinn/lyfjafræðingurinn þurfi að athuga hvort þörf sé á að (endur)bólusetja viðkomandi sjúkling sem fær eculizumab gegn *Neisseria meningitidis*.*

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Miði á umbúðum

1. HEITI LYFS

Soliris 300 mg innrennslisþykkni, lausn
Eculizumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 30 ml inniheldur 300 mg af eculizumabi (10 mg/ml)

Eculizumab er einstofna mannamótefni IgG_{2/4κ} sem framleitt er í NS0-frumulínu með DNA raðbrigðataækni.

Eftir þynningu er lokastyrkur innrennslislausnar 5 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Natriumklóríð, tvíbasískt fosfat, einbasískt fosfat, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf. Sjá fylgiseðilinn fyrir notkun.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas með 30 ml (10 mg/ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.
Þynnið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP
Eftir þynningu ber að nota lyfið innan 24 klukkustunda.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Handhafi markaðsleyfis:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/07/393/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Einnota hettuglas, gler af gerð I

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Soliris 300 mg innrennslispykkni, lausn
Eculizumab
Til notkunar í bláæð.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Þynnið fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30 ml (10 mg/ml)

6. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Soliris 300 mg innrennslisþykkni, lausn eculizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Soliris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Soliris
3. Hvernig nota á Soliris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Soliris
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Soliris og við hverju það er notað

Hvað er Soliris

Soliris inniheldur virka efnið eculizumab og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast einstofna mótefni. Eculizumab binst og hamlar tilteknu próteini í líkamanum sem veldur bólgu og kemur þannig í veg fyrir að kerfi í líkama þínum ráðist á og eyðileggi viðkvæmar blóðfrumur, nýru, vöðva eða sjóntaug og mænu.

Við hverju er Soliris notað

Blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til

Soliris er notað við meðferð fullorðinna sjúklinga og barna með tiltekna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á blóðkerfið og nefnist blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til (PNH). Hjá sjúklingum með PNH geta rauðu blóðkornin eyðst sem getur valdið lágri blóðkornatalningu (blóðleysi), þreytu, erfiðleikum í daglegu lífi, verkjum, dökku þvagi, mæði, og blóðtöppum. Eculizumab getur hamlað bólguviðbragði líkamans og getu hans til að ráðast á og eyða eigin viðkvæmum PNH-blóðfrumum.

Óðæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni

Soliris er einnig notað við meðferð fullorðinna sjúklinga og barna með ákveðna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á blóð og nýru sem kallast óðæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni (aHUS). Hjá sjúklingum með aHUS geta nýrun og blóðfrumur, þ.m.t. blóðflögur bólgnað sem getur valdið lágum blóðtalningum (blóðflagnafæð og blóðleysi), skertri eða tapaðri nýrnastarfsemi, blóðtappa, þreytu og erfiðleikum við dagleg störf. Eculizumab getur hindrað bólguviðbrögð líkamans og hæfni til að ráðast á og eyðileggja viðkvæmar blóð- og nýrnafrumur.

Þrálátt útbreitt vöðvaslensfár

Soliris er einnig notað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum, 6 ára og eldri, með ákveðna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á vöðvana og kallast útbreitt vöðvaslensfár (generalized Myasthenia Gravis, gMG). Hjá sjúklingum með útbreitt vöðvaslensfár getur ónæmiskerfið ráðist á vöðvana og skemmt þá, sem getur valdið miklum vöðvaslappleika, skertri hreyfigetu, mæði, mikilli þreytu, hættu á ásvelgingu og verulegri skerðingu á athöfnum daglegs lífs. Soliris getur hindrað bólguviðbrögð líkamans og dregið úr vöðvaskemmdum vegna þeirra, og þannig bætt vöðvasamdrátt og dregið úr einkennum sjúkdómsins og áhrifum hans á athafnir daglegs lífs. Soliris er sérstaklega ætlað sjúklingum sem eru með einkenni þrátt fyrir meðferð með öðrum lyfjum sem til eru við vöðvaslensfári.

Sjóntaugar- og mænubólga

Soliris er einnig notað til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með ákveðna tegund af sjúkdómi sem hefur aðallega áhrif á sjóntaug og mænu og kallast sjóntaugar- og mænubólga (e. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)). Ónæmiskerfið ræðst á sjóntaug og mænu hjá sjúklingum með sjóntaugar- og mænubólgu og veldur þar skaða sem getur leitt til blindu í öðru eða báðum augum, slappleika eða lömunar í hand- eða fótleggjum, sársaukafullra krampa, skertrar skynjunar og getur skert daglegar athafnir þeirra verulega. Soliris getur hindrað bólguviðbrögð líkamans og dregið úr sjóntaugar- og mænuskemmdum vegna þeirra, og þannig dregið úr einkennum sjúkdómsins og áhrifum hans á athafnir daglegs lífs.

2. Áður en byrjað er að nota Soliris

Ekki má nota Soliris

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ecilizumabi, próteinum unnum úr músum, öðrum einstofna mótefnum eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur ekki verið bólusett/ur gegn meningókokkasýkingu, nema þú takir sýklalyf til að draga úr hættu á sýkingum þar til 2 vikum eftir að þú fékkst bólusetningu.
- ef þú ert með meningókokkasýkingu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Viðvörðun vegna meningókokkasýkingar og annarra sýkinga af völdum *Neisseria*

Meðferð með Soliris getur dregið úr náttúrulegu viðnámi líkamans gegn sýkingum, einkum tilteknum örverum sem valda meningókokkasýkingu (alvarleg sýking í himnunum sem umlykja heilann og sýklasótt) og öðrum *Neisseria* sýkingum, þar með talið útbreiddri lekandasýkingu.

Hafðu samráð við lækni áður en þú notar Soliris til þess að tryggja að þú fái bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis*, örveru sem veldur meningókokkasýkingu, a.m.k. tveim vikum fyrir upphaf meðferðar, eða að þú takir sýklalyf til að minnka hættu á sýkingum þar til 2 vikum eftir að þú fékkst bólusetningu. Gættu þess að núverandi bólusetning þín gegn meningókokkasýkingu sé virk. Þú verður einnig að gera þér grein fyrir því að ekki er víst að bólusetning komi í veg fyrir þessa tegund sýkingar. Læknirinn kann að ákveða, í samræmi við opinberar ráðleggingar hér á landi, að þú þarfnist frekari ráðstafana til að koma í veg fyrir sýkingu.

Ef þú ert í áhættuhópi fyrir lekandasýkingu skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú notar þetta lyf.

Einkenni meningókokkasýkingar

Vegna þess að mikilvægt er að unnt sé að greina og meðhöndla án tafar tilteknar tegundir sýkinga hjá sjúklingum, sem nota Soliris færðu spjald, sem þú átt að bera á þér, þar sem tilgreind eru auðsæ upphafseinkenni. Spjaldið er nefnt „Öryggisspjald sjúklings“.

Ef þú verður var/vör við eitthvert eftirtalinna einkenna áttu að láta læknum vita án tafar:

- Höfuðverk ásamt ógleði eða uppköstum.
- Höfuðverk ásamt stífleika í hálsi eða stífu baki.
- Sótthita.
- Útbrot.
- Ringlun.
- Verulega vöðvaverki ásamt inflúensulíkum einkennum.
- Ljósnaemi.

Meðferð meningókokkasýkingar á ferðalögum

Ef þú stundar ferðalög á fáförnum slóðum, þar sem þú hefur ekki tök á að hafa samband við læknum eða hefur ekki um tíma tök á því að fá læknishjálp, getur læknirinn gert ráðstafanir til að gefa út, sem forvörn, lyfseðil upp á sýklalyf gegn meningókokkum (*Neisseria meningitidis*) sem þú getur borið á

þér. Ef þú verður var/vör við eitthvert þeirra einkenna, sem tilgreind eru hér að ofan, ættirðu að taka sýklalyfin samkvæmt fyrirmælum læknisins. Hafðu í huga að leita á til læknis svo skjótt sem auðið er, jafnvel þótt þér líði betur eftir að hafa tekið sýklalyfin.

Sýkingar

Láttu lækninn vita, áður en þú byrjar að nota Soliris, ef þú hefur einhverjar sýkingar.

Ofnæmisviðbrögð

Soliris inniheldur prótein. Prótein geta valdið ofnæmisviðbrögðum hjá sumum einstaklingum.

Börn og unglingar

Sjúklinga yngri en 18 ára skal bólusetja gegn *Haemophilus influenzae* og pneumókokkasýkingum.

Eldra fólk

Engra sérstakra varnaðaraðgerða er þörf við meðferð sjúklinga 65 ára og eldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Soliris

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri

Hafa skal í huga notkun öruggrar getnaðarvarnar hjá konum á barneignaraldri til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga / brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Soliris hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Soliris inniheldur natríum

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, inniheldur lyfið 0,88 g af natríum (aðalefnið í matarsalti) í 240 ml við hámarksskammt. Þetta jafngildir 44% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Eftir þynningu með natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyfi, lausn, inniheldur lyfið 0,67 g af natríum (aðalefnið í matarsalti) í 240 ml við hámarksskammt. Þetta jafngildir 33,5% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Soliris inniheldur pólýsorbit 80

Lyfið inniheldur 6,6 mg af pólýsorbiti 80 í hverju hettuglas (30 ml hettuglas) sem jafngildir 0,66 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir fullorðna sjúklinga og börn sem vega meira en 10 kg og jafngildir 1,32 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir börn sem vega 5 til <10 kg. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú/barnið er með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Soliris

Að minnsta kosti tveimur vikum fyrir upphaf meðferðar með Soliris mun læknirinn gefa þér bóluefni gegn meningókokkasýkingu ef það hefur ekki verið gert áður eða ef fyrri bólusetning er ekki lengur virk. Ef barn þitt hefur ekki náð bólusetningaraldri eða ef þú hefur ekki fengið bólusetningu a.m.k. tveimur vikum áður en meðferð með Soliris er hafin, mun læknirinn ávísar sýklalyfjum til að minnka hættuna á sýkingu þar til tveimur vikum eftir bólusetningu.

Læknirinn mun gefa barni þínu sem er yngri en 18 ára bóluefni gegn sýkingum af völdum *Haemophilus influenzae* og pneumókokka samkvæmt ráðleggingum um bólusetningar í hverju landi fyrir hvern aldurshóp.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Um meðferðina sér læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður með því að láta þynnta lausn úr hettuglasinu með Soliris renna gegnum slöngu beint inn í bláæð. Mælt er með því að byrjun meðferðar, sem nefnist upphafsmeðferð, standi í 4 vikur en síðan tekur við viðhaldsmeðferð.

Ef þú notar lyfið gegn PNH

Fyrir fullorðna:

- Upphafsmeðferð:
Einu sinni í viku fyrstu fjórar vikurnar mun læknirinn gefa þér innrennsli þynntrar Soliris-launar í bláæð. Í hverju innrennsli er 600 mg skammtur (tvö 30 ml hettuglös) og tekur það 25-45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).
- Viðhaldsmeðferð:
 - Í fimmtu viku mun læknirinn gefa þér innrennsli þynntrar Soliris-launar í bláæð í skammti sem er 900 mg (þrjú 30 ml hettuglös) og tekur það 25-45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).
 - Eftir fimmtu viku mun læknirinn gefa þér 900 mg af þynntri Soliris-laun á tveggja vikna fresti til langtímameðferðar.

Ef þú notar lyfið gegn aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári eða sjóntaugar- og mænubólgu

Fyrir fullorðna:

- Upphafsmeðferð
Einu sinni í viku fyrstu fjórar vikurnar mun læknirinn gefa þér innrennsli þynntrar Soliris-launar í bláæð. Í hverju innrennsli er 900 mg skammtur (þrjú 30 ml hettuglös) og tekur það 25-45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).
- Viðhaldsmeðferð:
 - Í fimmtu viku mun læknirinn gefa þér innrennsli þynntrar Soliris-launar í bláæð í skammti sem er 1.200 mg (fjögur 30 ml hettuglös) og tekur það 25-45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).
 - Eftir fimmtu viku mun læknirinn gefa þér 1.200 mg af þynntu Soliris á tveggja vikna fresti til langtímameðferðar.

Börn og unglingar með PNH, aHUS eða þrálátt gMG sem vega 40 kg eða meira fá meðferð með sömu skömmtum og fullorðnir.

Börn og unglingar með PNH, aHUS eða þrálátt gMG sem vega minna en 40 kg þurfa lægri skammta sem miðast við líkamsþyngd þeirra. Læknirinn reiknar þetta út.

Fyrir börn og unglinga með PNH og aHUS yngri en 18 ára:

Líkamsþyngd	Upphafsmeðferð	Viðhaldsmeðferð
30 til <40 kg	600 mg einu sinni í viku fyrstu 2 vikurnar	900 mg í viku 3; síðan 900 mg aðra hverja viku

Líkamsþyngd	Upphafsmæðferð	Viðhaldsmæðferð
20 til <30 kg	600 mg einu sinni í viku fyrstu 2 vikurnar	600 mg í viku 3; síðan 600 mg aðra hverja viku
10 til <20 kg	600 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg aðra hverja viku
5 til <10 kg	300 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg þriðju hverja viku

Einstaklingar sem gangast undir plasmaskipti geta þarfnast viðbótarskammta af Soliris.

Eftir hvert innrennsli verður fylgst með þér í u.þ.b. eina klukkustund. Fylgja ber fyrirmælum læknisins nákvæmlega.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef grunur leikur á að stærri skammtur af Soliris en mælt er fyrir um hafi óvart verið gefinn, skal leita ráða hjá læknum.

Ef gleymist að fara og fá Soliris-innrennsli

Ef gleymist að fara og fá innrennsli á að hafa samband við lækinn án tafar og fá leiðbeiningar hans og lesa næsta kafla hér að neðan „Ef hætt er að nota Soliris“.

Ef hætt er að nota Soliris við PNH

Ef hlé verður á notkun Soliris eða hætt er að nota það kann það að valda því að PNH-einkenni komi fljótlega aftur og svæsnari. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættur. Læknirinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér í að minnsta kosti 8 vikur.

Áhættur af því að hætta notkun Soliris eru m.a. þær að aukning verður á eyðingu rauðra blóðkorna sem kann að valda:

- alvarlegri fækkun blóðfrumna (blóðleysi),
- rugli eða andvaraleysi,
- brjóstverkjum eða hjartaöng,
- aukningu á kreatínínstyrk í sermi (nýrnavandamál), eða
- blóðtappa (blóðsega).

Látið lækninn vita ef vart verður eitthvert þessara einkenna.

Ef hætt er að nota Soliris við aHUS

Ef hlé verður á notkun Soliris eða hætt er að nota það kann það að valda því að aHUS-einkenni komi aftur. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættu. Læknirinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Áhætta af því að hætta notkun Soliris er m.a. að bólga í blóðflögum getur aukist, sem getur valdið:

- alvarlegri fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- alvarlegri aukningu á eyðingu rauðra blóðfrumna
- minni þvaglátum (nýrnavandamál)
- hækkun á þéttni kreatíníns í sermi (nýrnavandamál)
- rugli eða breytingum á árvekni
- brjóstverk eða hjartaöng
- mæði eða
- blóðsega (blóðtappa).

Látið lækninn vita ef vart verður við eitthvert þessara einkenna.

Ef hætt er að nota Soliris við þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári

Ef hlé verður á notkun Soliris eða notkun þess er stöðvuð kann það að valda því að einkenni útbreidds vöðvaslensfárs komi aftur. Þú skalt ræða við lækinn áður en þú hættir að nota Soliris. Læknirinn mun ræða um mögulegar afleiðingar við þig og útskýra áhættu. Læknirinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

Ef hætt er að nota Soliris við sjóntaugar- og mænubólgu

Ef hlé verður á notkun Soliris eða notkun þess er stöðvuð kann það að valda því að sjóntaugar- og mænubólgan versni og komi aftur. Þú skalt ræða við lækinn áður en þú hættir að nota Soliris. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Læknirinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlegar aukaverkanir og útskýra áhættu og ávinning af Soliris áður en meðferð hefst.

Alvarlegasta aukaverkunin var sýklasótt af völdum meningókokka.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af einkennum meningókokkasýkingar (sjá kafla 2 Viðvörðun vegna meningókokkasýkingar og annarra sýkinga af völdum *Neisseria*), áttu að láta lækinn vita samstundis.

Ef þú ert ekki viss um hvað átt er við með aukaverkunum hér á eftir, fáðu þá lækinn til að útskýra þær fyrir þér.

Mjög algengar: geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum: höfuðverkur.

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- sýking í lunga (lungnabólga), kvef (nefkoksbólga), sýking í þvágfærum
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), fækkun rauðra blóðfrumna sem getur valdið fölva á húð og máttleysi eða mæði
- svefnleysi
- sundl, hár blóðþrýstingur
- sýking í efri hluta öndunarfæra, hósti, verkur í hálsi (verkir í munni og koki), berkjubólga, áblástur (herpes simplex)
- niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, útbrot, hárlos, kláði í húð
- verkir í liðum (handleggjum og fótleggjum), verkir í útlimum (handleggjum og fótleggjum)
- hiti, þreyta, inflúensulík veikindi
- viðbrögð við innrennslisgjöf

Sjaldgæfar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum:

- alvarleg sýking (sýking af völdum meningókokka), sýklasótt, sýklasóttarlost, veirusýking, sýking í neðri öndunarvegi, iðrakvef (sýking í meltingarfærum), blöðrubólga
- sýking, sveppasýking, graftarmyndun, tegund húðsýkingar (húðbeðsbólga), inflúensa, skútabólga, tannsyking (ígerð), sýking í tannholdi
- tiltölulega fáar blóðflögur í blóðinu (blóðflagnafæð), lág þéttni eitilfrumna sem er sérstök tegund hvítra blóðfrumna (eitilfrumnafæð), að finna fyrir hjartslætti
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli (bráðaofnæmi), ofnæmi
- minnkuð matarlyst

- þunglyndi, kvíði, skapsveiflur, svefntruflanir
- náladoði í hluta líkamans (húðskynstruflanir), skjálfti, bragðskynstruflun, yfirlið
- þokusýn
- eyrnasuð, svimi
- skyndileg og hröð, veruleg hækkun blóðþrýstings, lágur blóðþrýstingur, hitasteypur, bláæðakvilli
- mæði (öndunarörðugleikar), blóðnasir, nefstífla, erting í hálsi, nefrennsli
- bólga í lífhimnu (vefurinn sem umlykur flest líffærin í kviðarholi), hægðatregða, magaóþægindi eftir máltíðir (meltingartruflanir), þaninn kviður
- ofsakláði, roði í húð, húðþurrkur, rauðir eða fjólubláir blettir undir húðinni, aukin svitamyndun, bólga í húð
- sinadráttur, vöðvaverkir, bak- og hálsverkir, beinverkir
- nýrnasjúkdómur, erfiðleikar eða sársauki við þvaglát (þvaglátstregða), blóð í þvagi
- sjálfkrafa ris getnaðarlíms
- bólga (bjúgur), óþægindi fyrir brjósti, þróttleysi, brjóstverkur, verkur á innrennslisstað, hrollur
- hækkun lifrarendíma, minnkun rúmmáls blóðs sem rauðar frumur fylla, minnkun próteins í rauðum frumum sem ber súrefni

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:

- sveppasýking (Aspergillus-sýking), sýking í liðum (liðbólga af völdum baktería), sýking af völdum blóðfíkils (e. *Haemophilus*), kossageit, kynsjúkdómur af völdum bakteríu (lekandi)
- húðkrabbamein (sortuæxli), beinmergskvilli
- eyðilegging rauðra blóðkorna (blóðrauðalos), frumur mynda kekki, óeðlilegur storkuþáttur, óeðlileg blóðstorknun
- sjúkdómur vegna ofvirks skjaldkirtils (Graves-sjúkdómur)
- óeðlilegir draumar
- erting í augum
- marblettir
- óvenjulegt bakflæði fæðu úr maga, verkur í tannholdi
- gulnun húðar og/eða augna (gula)
- sjúkdómur sem felur í sér litabreytingar á húð
- krampi í munnvöðva, bólga í liðum
- tíðatruflanir
- óeðlilegur leki innrennslislyfsins úr æðum, óeðlileg tilfinning á innrennslisstað, hitatilfinning.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Soliris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasi á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Soliris hettuglös í upprunalegum umbúðum má **aðeins taka úr kæli í eitt allt að 3 daga tímabil**. Að þeim tíma liðnum má setja lyfið aftur í kælinn.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir þynningu ber að nota lyfið innan 24 klukkustunda.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislislagirnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Soliris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eculizumab (300 mg/30 ml í hettuglasi sem samsvarar 10 mg/ml).
 - Önnur innihaldsefni eru:
 - natríumfosfat einbasískt
 - natríumfosfat tvíbasískt
 - natríum klóríð
 - pólýsorbit 80 (unnið úr grænmeti).
- Leysir: vatn fyrir stungulyf.
- Soliris inniheldur natríum og pólýsorbit 80. Sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Soliris og pakkningastærðir

Soliris er afgreitt sem innrennislisþykkni, lausn (30 ml í hettuglasi – eitt í hverjum pakka). Soliris er tær og litlaus lausn.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.
Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS
Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>). Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Leiðbeiningar handa heilbrigðisstarfsmönnum sem sjá um meðferð með Soliris

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

1- Hvernig er Soliris afgreitt?

Hvert hettuglas inniheldur 300 mg af virku efni í 30 ml lausn af lyfinu.

2- Áður en lyfið er gefið

Lyfið skal blandað og þynnt samkvæmt góðri starfsvenju, einkum hvað snertir smitgát.

Heilbrigðisstarfsmaður með viðurkennd réttindi skal undirbúa Soliris til gjafar og viðhafa smitgát.

- Skyggna ber Soliris-lausnina til þess að ganga úr skugga um að í henni séu engar agnir og að hún hafi ekki mislitast.
- Dragið það magn af Soliris, sem þörf er fyrir, upp úr hettuglasinu/hettuglösunum með dauðhreinsaðri sprautu.
- Flytjið ráðlagðan skammt yfir í innrennslispokann.
- Þynnið Soliris þangað til endanlegur styrkur verður 5 mg/ml (upphaflegur styrkur deilt með 2) með því að bæta viðeigandi magni af leysi í innrennslispokann. Fyrir 300 mg skammta á að nota 30 ml af Soliris (10 mg/ml) og bæta svo við 30 ml af leysi. Fyrir 600 mg skammta á að nota 60 ml af Soliris og bæta svo við 60 ml af leysi. Fyrir 900 mg skammta á að nota 90 ml af Soliris og bæta svo við 90 ml af leysi. Fyrir 1.200 mg skammta á að nota 120 ml af Soliris og bæta svo við 120 ml af leysi. Endanlegt magn 5 mg/ml þynntrar Soliris-lausnar er 60 ml fyrir 300 mg skammta, 120 ml fyrir 600 mg skammta, 180 ml fyrir 900 mg skammta eða 240 ml fyrir 1.200 mg skammta.
- Leysiefni eru: Natriumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, Natriumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyf, lausn eða 5% glúkósi í vatni.
- Hristið innrennslispokann varlega með lausninni til að tryggja rækilega blöndun lyfs og þynningarefnis.
- Láta ber lausnina ná herbergishita [18°C - 25°C] áður en hún er gefin með því að láta hana bíða í andrúmslofti.
- Þynnta lausn má ekki hita í örbylgjuofni eða með neinum öðrum hitagjafa en andrúmslofti við herbergishita.
- Fargið ónotuðum hluta, sem eftir verður í hettuglasinu.
- Þynntar Soliris-lausnir má geyma við 2°C - 8°C hita í allt að 24 klukkustundir fyrir gjöf.

3- Lyfjagjöf

- Lyfið á ekki að gefa með heildarskammtsinnþælingu í bláæð, hvorki um hliðartengi á innrennslisbúnaði né beint í bláæð.
- Soliris á aðeins að gefa með innrennslis í bláæð.
- Þynnta lausn af Soliris á að gefa með innrennslis í bláæð á 25-45 mín. (35 mín. ± 10 mín.) hjá fullorðnum og 1-4 klst. hjá börnum yngri en 18 ára með frjálsu rennslis, með lyfjadælu eða innrennslisdælu. Ekki er nauðsynlegt að verja Soliris-lausnina fyrir ljósi á meðan hún er gefin sjúklingnum.

Fylgst skal með sjúklingum í eina klukkustund eftir innrennslis. Ef um er að ræða aukaverkun meðan á gjöf Soliris stendur, má hægja á innrennslinu eða stöðva það eftir því sem lækni ákvarðar. Ef hægt er á innrennslinu má heildartími innrennslis ekki vera lengri en tvær klukkustundir hjá fullorðnum og fjórar klukkustundir hjá börnum yngri en 18 ára.

4- Sérstakar ráðstafanir við meðferð og geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Soliris hettuglös í upprunalegum umbúðum má **áðeins taka úr kæli í eitt allt að 3 daga tímabil**. Að þeim tíma liðnum má setja lyfið aftur í kælinn. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasi á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.