

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ekulizumab er et humanisert monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistoff produsert i NS0 cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

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

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Natrium (5 mmol per hetteglass), polysorbat 80 (6,6 mg per hetteglass).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, pH 7,0 og osmolalitet på ca. 290–310 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Soliris er indisert til voksne og barn til behandling av:

- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).
Holdepunkter for klinisk effekt er demonstrert hos pasienter med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner (se pkt. 5.1).
- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) (se pkt. 5.1).
- Refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter fra 6 år og eldre som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR) (se pkt. 5.1).

Soliris er indisert til voksne til behandling av:

- Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos pasienter som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Dosering

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne

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

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

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

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

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

Refraktær gMG

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

Pediatriiske pasienter med PNH, atypisk HUS eller refraktær gMG

Pediatriiske pasienter med PNH, atypisk HUS eller refraktær gMG med kroppsvekt ≥ 40 kg behandles med de anbefalte voksendoseringene.

Hos pediatriiske pasienter med PNH, atypisk HUS eller refraktær gMG med kroppsvekt under 40 kg består doseringsregimet for Soliris av:

Pasientens kroppsvekt	Startfase	Vedlikeholdsfase
30 til < 40 kg	600 mg ukentlig de første 2 ukene	900 mg i uke 3, deretter 900 mg hver 2. uke
20 til < 30 kg	600 mg ukentlig de første 2 ukene	600 mg i uke 3, deretter 600 mg hver 2. uke
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 2. uke
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 3. uke

Soliris er ikke undersøkt hos pasienter med PNH eller refraktær gMG som veier mindre enn 40 kg. Dosering av Soliris som skal brukes hos pediatriiske pasienter med PNH eller refraktær gMG som veier mindre enn 40 kg, er identisk med den vektbaserte doseanbefalingen for pediatriiske pasienter med aHUS. Basert på tilgjengelige farmakokinetiske/farmakodynamiske data for pasienter med aHUS og PNH som behandles med Soliris, er dette vektbaserte doseregimet for pediatriiske pasienter forventet å gi en lignende effekt- og sikkerhetsprofil som hos voksne. For pasienter med refraktær gMG som veier mindre enn 40 kg, er dette vektbaserte doseringsregimet også forventet å gi en lignende effekt- og sikkerhetsprofil som hos voksne.

Tilleggsdoser med Soliris er nødvendig ved samtidig plasmaferese (PP), plasmautskiftning (PE) eller infusjon med ferskfrosset plasma (PI) som beskrevet nedenfor:

Type plasmabehandling	Sist benyttede Soliris-dose	Tilleggsdose med Soliris for hver PP/PE/PI-behandling	Tidspunkt for tilleggsdose med Soliris
Plasmaferese eller plasmautskifting	300 mg	300 mg for hver plasmaferese eller plasmautskifting	Innen 60 minutter etter hver plasmaferese eller plasmautskifting
	≥ 600 mg	600 mg for hver plasmaferese eller plasmautskifting	
Infusjon med ferskfrosset plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusjon av ferskfrosset plasma	60 minutter før hver infusjon av ferskfrosset plasma

Forkortelser: PP/PE/PI = plasmaferese/plasmautskifting/plasmainfusjon

Tilleggsdoser med Soliris er nødvendig ved samtidig behandling med intravenøst immunglobulin (IVIg) som beskrevet nedenfor (se også pkt. 4.5):

Sist benyttede Soliris-dose	Tilleggsdose med Soliris	Tidspunkt for tilleggsdose med Soliris
≥ 900 mg	600 mg per IVIg-syklus	Så raskt som mulig etter IVIg-syklus
≤ 600 mg	300 mg per IVIg-syklus	

Forkortelse: IVIg = intravenøst immunglobulin

Overvåking av behandlingen

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

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

Eldre

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Soliris hos barn med refraktær gMG under 6 år har ikke blitt fastslått. Sikkerhet og effekt av Soliris hos barn med NMOSD under 18 år har ikke blitt fastslått.

Administrasjonsmåte

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

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Den fortynnete oppløsningen av Soliris bør gis ved intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1–4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år ved hjelp av

gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnede oppløsningen av Soliris mot lys ved administrering til pasienten.

Pasienter bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av Soliris, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride 2 timer hos voksne og 4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

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

Meningokokkinfeksjon

På bakgrunn av virkningsmekanismen gjør bruk av Soliris pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*). Meningokokksykdom forårsaket av enhver serogruppe kan oppstå. For å redusere infeksjonsrisikoen må alle pasienter vaksineres minst 2 uker før de får Soliris, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med Soliris oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med Soliris før det har gått 2 uker etter at de har fått tetravalent meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Vaksiner mot alle tilgjengelige serogrupper, inkludert A, C, Y, W 135 og B, anbefales for å forebygge vanlige patogene serogrupper av meningokokkbakterien. Pasienter må vaksineres og revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksineringsen.

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

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

risiko ved behandling med Soliris med pasienten og gi dem en pasientveiledning og et pasientkort (se beskrivelse i pakningsvedlegg).

Andre systemiske infeksjoner

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

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

Infusjonsreaksjoner

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

Immunogenitet

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

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

I en placebokontrollert studie av refraktær gMG viste ingen (0/62) av pasientene behandlet med Soliris antistoffrespons mot legemidlet i løpet av de 26 ukene med aktiv behandling, mens det i en forlengelsesstudie av refraktær gMG var totalt 3/117 (2,6 %) som var ADA-positive ved besøk etter baseline. Positive ADA-resultater var forbigående, da positiv titer ikke ble observert ved påfølgende besøk, og det ikke var kliniske funn hos disse pasientene som indikerte en effekt av positive ADA-titer.

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

Immunisering

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

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

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

Antikoagulantibehandling

Behandling med Soliris skal ikke påvirke antikoagulantibehandling.

Immunsuppressiva og antikolinesterasebehandlinger

Refraktær gMG

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

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse

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

Laboratorieovervåking ved PNH

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

Laboratorieovervåking ved atypisk HUS

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

Seponering av behandling ved PNH

Hvis pasienter med PNH seponerer behandling med Soliris, bør disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse. Alvorlig hemolyse påvises ved serumnivåer av LDH over nivået før behandling, sammen med noe av følgende: over 25 % absolutt fall i PNH-klonestørrelse (i fravær av fortykning på grunn av transfusjon) i løpet av en uke eller mindre, hemoglobinnivå < 5 g/dl eller et fall > 4 g/dl i løpet av en uke eller mindre, angina, endret mental status, 50 % økning i serumnivå av kreatinin, eller trombose. Alle pasienter som seponerer Soliris skal overvåkes i minst 8 uker for å påvise alvorlig hemolyse og andre reaksjoner. Dersom det oppstår alvorlig hemolyse etter seponering av Soliris, skal følgende prosedyrer/behandlinger vurderes: blodtransfusjon (pakkede røde blodceller (RBC)) eller utskiftningstransfusjon hvis PNH-RBC er > 50 % av totale RBC ved flowcytometri, antikoagulantia-behandling, kortikosteroider eller gjenopptatt behandling med Soliris. I kliniske PNH-studier seponerte 16 pasienter behandlingsopplegget med Soliris. Alvorlig hemolyse ble ikke observert.

Seponering av behandling ved atypisk HUS

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

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

Ved seponering av Soliris hos pasienter med atypisk HUS skal disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati. Det er mulig at overvåking ikke er tilstrekkelig til å forutsi eller forebygge alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati hos pasienter med atypisk HUS etter seponering av Soliris. Alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati etter seponering kan påvises ved hjelp av (i) enten to av følgende eller gjentatte målinger av én av følgende: en reduksjon i blodplatetall på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller det høyeste blodplatetallet under behandling med Soliris, en økning i serumnivå av kreatinin på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller nadir under behandling med Soliris, eller en økning i serumnivå av LDH på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller nadir under behandling med Soliris, eller (ii) én av følgende: en endring i mental status eller krampeanfall, angina eller dyspné, eller trombose.

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

Seponering av behandling ved refraktær gMG:

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

Seponering av behandling ved NMOSD:

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

Opplæringsmaterieill

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

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Natrium

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske inneholder dette legemidlet 0,88 g natrium per 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 44,0 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Etter fortynning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske inneholder dette legemidlet 0,67 g natrium per 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 33,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 6,6 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass (30 ml hetteglass) som tilsvarer 0,66 mg/kg eller mindre ved maksimal dose for voksne pasienter og pediatriske pasienter med en kroppsvekt over 10 kg og tilsvarer 1,32 mg/kg eller mindre ved maksimal dose for pediatriske pasienter med en kroppsvekt fra 5 til < 10 kg. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på ekulizumabs mulige hemmende effekt på komplementavhengig cytotoxicitet av rituksimab, kan ekulizumab redusere forventet farmakodynamisk effekt av rituksimab.

Plasmautskiftning (PE), plasmaferese (PP), infusjon med ferskfrosset plasma (PI) og intravenøst immunglobulin (IVIg) har vist seg å redusere serumnivået av ekulizumab. En tilleggsdose med ekulizumab er nødvendig. Se pkt. 4.2 for veiledning ved samtidig behandling med PE, PP, PI eller IVIg.

Samtidig bruk av ekulizumab og intravenøst immunglobulin (IVIg) kan redusere effekten av ekulizumab. Det skal overvåkes nøye for redusert effekt av ekulizumab.

Samtidig bruk av ekulizumab og neonatale Fc-reseptor (FcRn)-blokkere kan redusere den systemiske eksponeringen og effekten av ekulizumab. Det skal overvåkes nøye for redusert effekt av ekulizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

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

Graviditet

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

Studier på dyr er ikke utført med ekulizumab med hensyn på reproduksjonstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

Amming

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

Fertilitet

Ingen spesifikke fertilitetsstudier med ekulizumab har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet fra 33 kliniske studier som inkluderte 1555 pasienter eksponert for ekulizumab i populasjoner med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD. Den vanligste bivirkningen var hodepine (forekom hovedsakelig i startfasen av doseringen), og den alvorligste bivirkningen var meningokokkinfeksjon.

Bivirkningstabell

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

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

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

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeal smerte	Dyspné, epistakse, irritasjon i svelget, nasal kongestion, rhinoré		
Gastrointestin ale sykdommer		Diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter	Konstipasjon, dyspepsi, abdominal distensjon	Gastroøsofageal reflukssykdom, gingival smerte	
Sykdommer i lever og galleveier			Økt alaninamino- transferase, økt aspartatamino- transferase, økt gammaglutamyl- transferase	Gulsott	Lever-skade ^d
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, pruritus, alopesi	Urtikaria, erytem, petekkier, hyperhidrose, tørr hud, dermatitt	Depigmentering av hud	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter	Muskelspasmer, skjelettsmerter, ryggsmerter, nakkesmerter	Trismus, hevelse i ledd	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon, dysuri, hematuri		
Lidelser i kjønnsorgane r og brystsykdom mer			Spontan penisereksjon	Menstruasjons- forstyrrelser	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjo nsstedet		Pyreksi, fatigue, influenta- lignende sykdom	Ødem, ubehag i brystet, asteni, smerter i brystet, smerter på infusjonsstedet, frysninger	Ekstravasasjon, parestesi på infusjonsstedet, varmefølelse	
Undersøkelser			Redusert hematokrit, reduert hemoglobin	Positiv Coombs test ^e	
Skader, forgiftninger og komplikasjo ner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelate rt reaksjon			

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

*Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

^a Abscess inkluderer følgende grupper av PT-er (foretrukne termer): Abscess i ekstremitet, kolonabscess, nyreabscess, subkutan abscess, tannabscess, leverabscess, perirektal abscess, rektal abscess.

^b Meningokokkinfeksjon inkluderer følgende grupper av PT-er (foretrukne termer): Meningokokkinfeksjon meningokokksepsis, meningokokkmeningitt.

^c Bivirkninger identifisert i rapporter etter markedsføring

^d Frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I alle de kliniske studiene var den mest alvorlige bivirkningen meningokokksepsis, som er en vanlig manifestasjon av meningokokkinfeksjoner hos pasienter som behandles med Soliris (se pkt. 4.4). Andre tilfeller av *Neisseria*-arter er rapportert, inkludert sepsis med *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* uspesifisert.

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

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

Hos pediatriske pasienter med refraktær gMG (i alderen 12 år opp til 18 år) inkludert i studie ECU-MG-303, så sikkerhetsprofilen ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne pasienter med refraktær gMG.

Eldre populasjon

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

Pasienter med andre sykdommer

Sikkerhetsdata fra andre kliniske studier

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

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i noen av de kliniske studiene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Komplementhemmere, ATC-kode: L04AJ01

Soliris er et rekombinant, humanisert monoklonalt IgG_{2/4k}-antistoff som bindes til humant C5-komplementprotein og hemmer aktivering av det terminale komplement. Soliris-antistoffet inneholder humane konstante regioner og komplementærbestemmende regioner fra mus som er festet på den humane rammen av variable regioner av lette og tunge kjeder. Soliris består av to tunge kjeder med 448 aminosyrer og to lette kjeder med 214 aminosyrer og har en molekylvekt på ca. 148 kDa.

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

Virkningsmekanisme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Sikkerhet og effekt av Soliris hos PNH-pasienter med hemolyse ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 26 ukers studie (C04-001). PNH-pasienter ble også behandlet med Soliris i en enarmet 52 ukers studie (C04-002) og i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Pasientene fikk meningokokkvaksinering før de fikk Soliris. I alle studiene var dosen av ekulizumab 600 mg hver 7.±2 dager i 4 uker, etterfulgt av 900 mg hver 7.±2 dager senere, og deretter 900 mg hver 14.±2 dager ut studieperioden. Soliris ble gitt som en intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter). Det ble også startet opp en ikke-intervensjons observasjonsstudie med et register over pasienter med PNH (M07-001), for å karakterisere den naturlige PNH-historien hos ubehandlede pasienter samt klinisk resultat i løpet av behandlingen med Soliris.

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

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

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

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

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

Tabell 3: Effekresultater i C04-001 og C04-002

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

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

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

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

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

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

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

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

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

¹ Ved «data cut-off» (20. april 2012)² C008-002-studien: 3 pasienter fikk ESA som ble seponert etter oppstart med ekulizumab³ C008-003-studien: 8 pasienter fikk ESA som ble seponert hos 3 av disse under behandlingen med ekulizumab

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

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

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

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

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

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

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

¹ Ved "data cut-off" (4. september 2012), med median behandlingsvarighet med Soliris på 50 uker (område: 13 uker til 86 uker).

Lengre behandlingsvarighet med Soliris (median 52 uker i området fra 15 til 126 uker) ble forbundet med økt forekomst av klinisk viktige forbedringer hos voksne pasienter med atypisk HUS. Ved behandling med Soliris i mer enn 26 uker oppnådde ytterligere tre pasienter (63 % av det totale antall pasienter) fullstendig TMA-respons, og ytterligere fire pasienter (98 % av det totale antall pasienter) oppnådde hematologisk normalisering. Ved den siste evalueringen hadde 25 av 41 pasienter (61 %) oppnådd eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/minutt/1,73 m² fra baseline.

Refraktær generalisert myasthenia gravis

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

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

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

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

ELLER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

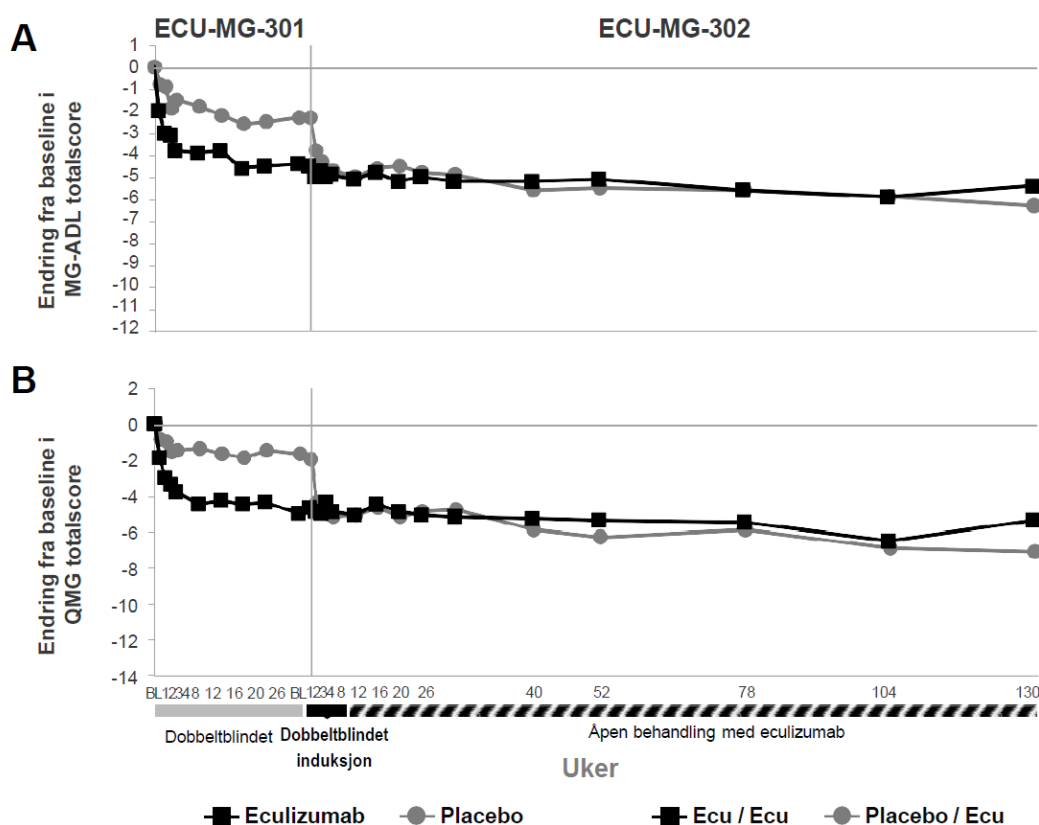
I studie ECU-MG-301 ble en klinisk respondent med hensyn til QMG totalscore definert som å ha minst en 5-poengsforbedring. Andelen av kliniske respondenter i uke 26 uten akuttbehandling var 45,2 % for Soliris sammenlignet med 19 % for placebo (p=0,0018).

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

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

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

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



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

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

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

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse

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

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

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

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

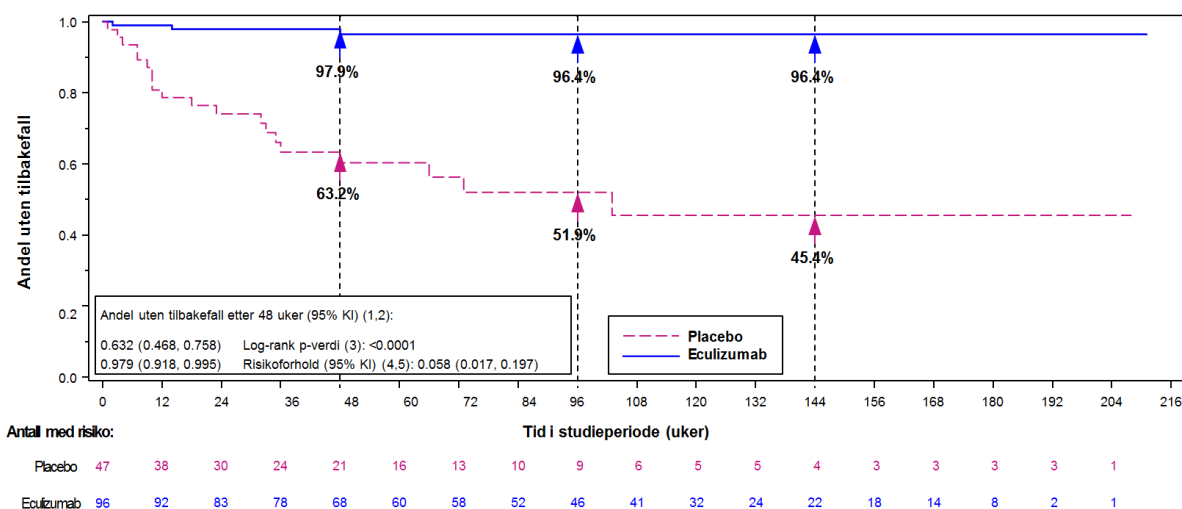
De fleste (90,9 %) pasientene var kvinner. Omtrent halvparten var hvite (49,0 %). Median alder ved første dose med studielegemiddel var 45 år.

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

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

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

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


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

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

Stratifiserte analyser er basert på fire randomiseringsstrata:

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

- 1 Basert på Kaplan-Meier produktgrensemetode.
- 2 Basert på komplementær log-log-transformasjon.
- 3 Basert på en stratifisert log-rank-test.
- 4 Basert på en stratifisert Cox proporsjonal risikomodell.
- 5 Walds konfidensintervall.

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

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

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

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

^a Basert på en Poisson-regresjon justert for randomiseringsstrata og historisk ARR i 24 måneder før screening.

Forkortelser: ARR = årlig tilbakefallsrate; KI = konfidensintervall.

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

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

Den endelige analysen av studie ECU-NMO-302 viste en signifikant og klinisk relevant reduksjon i ARR i studien (fastslått av behandlende lege) ved ekulizumabbehandling, basert på median (min, maks) endring (-1,825 [-6,38, 1,02], $p < 0,0001$) fra historisk ARR (24 måneder før screening i studie ECU-NMO-301).

I studie ECU-NMO-302 hadde legene mulighet til å justere bakgrunnsbehandling med immunsuppressiva. Den vanligste endringen i immunsuppressiv behandling var da redusert dose av immunsuppressiv behandling, som forekom hos 21,0 % av pasientene. I tillegg sluttet 15,1 % av pasientene med en IST de sto på.

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

Pediatrik populasjon

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

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

Behandling med ekulizumab med det foreslåtte doseringsregimet hos den pediatriske populasjonen var forbundet med en reduksjon av intravaskulær hemolyse målt som serum LDH-nivå. Det medførte også

en uttalt reduksjon eller eliminasjon av blodtransfusjoner, og en tendens til en samlet bedring av generell funksjon. Effekten av ekulizumabbehandling hos pediatriske PNH-pasienter ser ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter inkludert i de pivotale PNH-studiene (C04-001 og C04-002) (tabell 3 og 14).

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

	Gjennomsnitt (SD)	P-verdi	
		Wilcoxon Signed Rank	Paret t-test
Endring fra baseline til uke 12 i LDH-verdi (E/liter)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/liter Soliris-dag)	-60 634 (72916)	0,0156	0,0350
Endring fra baseline til uke 12 i fritt hemoglobin i plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Endring fra baseline i type III RBC-klonestørrelse (prosent avvikende celler)	1,80 (358,1)		
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™4.0 Generic Core scale (pasienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™4.0 Generic Core scale (foresatte)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ Multidimensional Fatigue (pasienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ Multidimensional Fatigue (foresatte)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

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

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

Tabell 15: Effekteresultater hos pediatriske pasienter som deltok i C09-001r-studien med atypisk HUS

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

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

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

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

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

*En pasient oppnådde forbedring i eGFR etter nyretransplantasjon

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

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

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

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

Pasienter i C10-003-studien med atypisk HUS fikk Soliris i minst 26 uker. Etter at den første 26-ukers behandlingsperioden var fullført, valgte de fleste pasientene å fortsette med kronisk dosering. Etter oppstart av behandling med Soliris ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasienter. Soliris reduserte tegn på komplementmediert TMA-aktivitet, vist ved en økning i gjennomsnittlig blodplatetall fra baseline til 26 uker. Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) blodplatetall økte fra

88 ± 42 x10⁹/liter ved baseline til 281 ± 123 x10⁹/liter etter én uke, og denne effekten ble opprettholdt i 26 uker (gjennomsnittlig blodplatetall (±SD) i uke 26: 293 ± 106 x10⁹/liter). Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret under behandlingen med Soliris. Ni av de 11 pasientene som hadde behov for dialyse ved baseline, hadde ikke lenger behov for dialyse etter studiedag 15 med ekulizumabbehandling. Responsen var tilsvarende i alle aldre fra 5 måneder til 17 år. I C10-003-studien med atypisk HUS var responsen på Soliris tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer eller påviste autoantistoffer mot faktor H.

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

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

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

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

Lengre behandlingsvarighet med Soliris (median 55 uker i området fra 1 dag til 107 uker) ble forbundet med økt forekomst av klinisk viktige forbedringer hos barn og ungdom med atypisk HUS. Ved behandling med Soliris i mer enn 26 uker oppnådde ytterligere én pasient (68 % av det totale antall pasienter) fullstendig TMA-respons, og ytterligere to pasienter (91 % av det totale antall pasienter) oppnådde hematologisk normalisering. Ved den siste evalueringen hadde 19 av 22 pasienter (86 %) oppnådd eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/minutt/1,73 m² fra baseline. Ingen pasienter hadde behov for ny dialyse ved bruk av Soliris.

Refraktær generalisert myasthenia gravis

Totalt 11 pediatriske pasienter med refraktær gMG fikk Soliris i studie ECU-MG-303. Median (område) kroppsvekt hos de behandlede pasientene var 59,7 kg (37,2 til 91,2 kg) ved baseline og median (område) alder var 15 år (12 til 17 år) ved screening. Alle pasienter inkludert i studien var pasienter med refraktær gMG og hadde én eller flere av følgende:

1. Manglende behandlingseffekt ≥ 1 år med minst 1 IST, definert som: (i) Vedvarende svakhet med nedsatt evne til daglige aktiviteter, eller (ii) forverret myasthenia gravis og/eller krise under behandling, eller (iii) intoleranse overfor IST på grunn av bivirkning eller komorbid(e) lidelse(r).
2. Behov for vedlikeholdsbehandling med PE eller IVIg for å kontrollere symptomer (f.eks. pasienter med behov for regelmessig PE eller IVIg for å behandle muskelsvakhet minst hver 3. måned de siste 12 månedene før screening).

Baselinekarakteristika hos de pediatriske pasientene med refraktær gMG inkludert i studie ECU-MG-303, er vist i tabell 19.

Tabell 19: Pasientdemografi og karakteristika i studie ECU-MG-303

	Ekulizumab (n = 11)	
Kvinner	n (%)	9 (81,8 %)
Varighet av MG (tid fra MG-diagnose til dato for første studielegemiddel [år])	Gjennomsnitt (SD) Median (min, maks)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1, 8,8)
Baseline MG-ADL-totalscore	Gjennomsnitt (SD) Median (min, maks)	5,0 (5,25) 4,0 (0, 19)
Baseline QMG-totalscore	Gjennomsnitt (SD) Median (min, maks)	16,7 (5,64) 15,0 (10, 28)
MGFA-klassifisering ved screening	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Pasienter med tidligere MG-forverring, inkludert MG-krise, etter diagnosetidspunktet	n (%)	
Nei		4 (36,4)
Ja		7 (63,6)
Forverring		6 (54,5)
MG-krise		3 (27,3)
Kronisk IVIg-behandling ved studieinkludering	n (%)	
Ja		6 (54,5)
Nei		5 (45,5)
Antall immunsuppressive behandlinger ved baseline	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Pasienter med enhver immunsuppressiv behandling ^a ved baseline n (%)	n (%)	
Kortikosteroider		8 (72,7)
Azatioprin		1 (9,1)
Mykofenolatmofetil		2 (18,2)
Takrolimus		3 (27,3)

^aImmunsuppressive behandlinger inkluderte kortikosteroider, azatioprin, cyklofosfamid, ciklosporin, metotreksat, mykofenolatmofetil eller takrolimus. Ingen pasienter fikk ciklosporin, cyklofosfamid eller metotreksat ved baseline.

Forkortelser: IVIg = intravenøst immunglobulin; maks = maksimum; MG = myasthenia gravis;
 MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; min = minimum; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity;
 SD = standardavvik

Det primære endepunktet for studie ECU-MG-303 var endringen fra baseline i QMG-totalscore over tid, uavhengig av akuttbehandling. Pediatriske pasienter behandlet med Soliris viste statistisk signifikant forbedring fra baseline i QMG-totalscore gjennom hele den primære behandlingsevalueringsperioden på 26 uker. Resultater for primære og sekundære endepunkter i studie ECU-MG-303 er vist i tabell 20.

Effekten av Soliris-behandling hos pediatriske pasienter med refraktær gMG var lik den som ble observert hos voksne pasienter med refraktær gMG inkludert i den pivotale studien ECU-MG-301 (tabell 10).

Tabell 20: Effekresultater i studie ECU-MG-303

Effektendepunkter: Endring i totalscore fra baseline ved uke 26	LS-gjennomsnitt (SEM) 95 % KI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n ^a = 10
MG-ADL-totalscore	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n ^a = 10
MGC-totalscore	-8,8 (1,9) (-12,92, -4,70) n ^a = 10

^an er antall pasienter ved uke 26

Forkortelser: KI = konfidensintervall; LS = minste kvadraters; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile; MGC = Myasthenia Gravis Composite; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity; SEM = standardfeil for gjennomsnittet; VAS = visuell analog skala

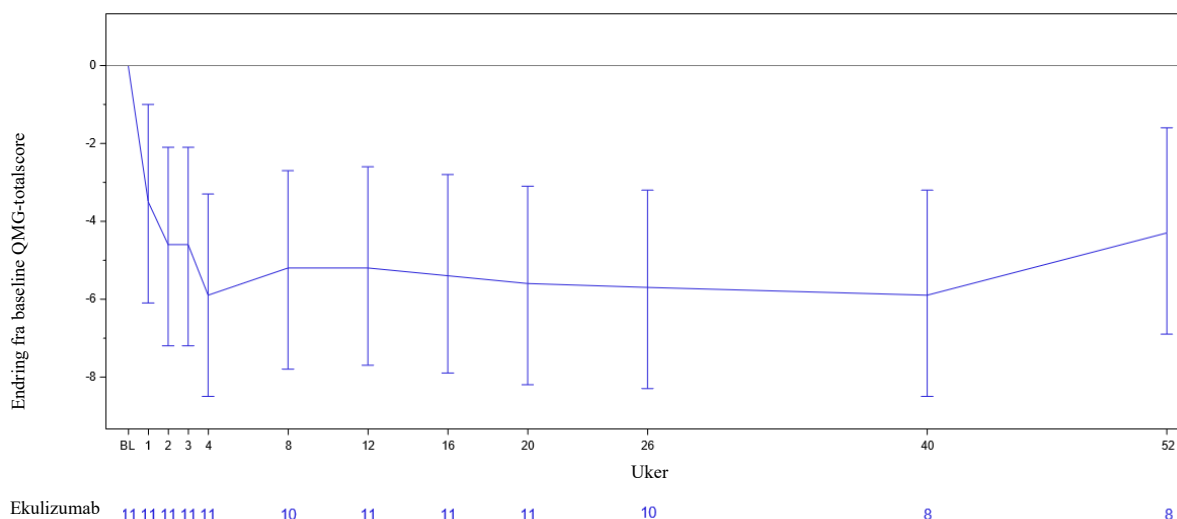
I studie ECU-MG-303 ble klinisk respons i totalscore for henholdsvis QMG og MG-ADL definert som minst henholdsvis en 5-punkts forbedring og en 3-punkts forbedring fra baseline. Andelen kliniske respondere i QMG- og MG-ADL-totalscore ved uke 26, uavhengig av akuttbehandling, var henholdsvis 70 % og 50 %. De 10 pasientene som fullførte sitt studiebesøk i uke 26 oppnådde en bedre status for MGFA Post-Interventional Status (MGFA-PIS) ved uke 26. Syv (70 %) pasienter oppnådde minimal manifestering av refraktær gMG ved uke 26.

Et tilfelle av klinisk forverring (MG-krise) ble observert hos 1 pasient (9,1 %) i løpet av den primære behandlingsevalueringsperioden som krevde akuttbehandling (PE) som ble administrert mellom studiebesøkene i uke 22 og uke 24. Som et resultat og basert på legens avveining hadde ikke denne pasienten QMG, MG-ADL eller andre effektvurderinger etter uke 20, og ble ikke med i forlengelsesperioden. Ytterligere to pasienter opplevde klinisk forverring (MG-krise) under forlengelsesperioden og behøvde akuttbehandling (PE og IVIg for klinisk forverring i ett tilfelle og IVIg og to tilleggsbehandlinger med ekulizumab i det andre tilfellet).

I løpet av hele studieperioden hos pediatriske pasienter med refraktær gMG (studie ECU-MG-303), reduserte 4 av 11 pasienter (36,4 %) sin daglige dose med IST- eller antikolinesterasebehandling grunnet forbedring i MG-symptomer. Én ytterligere pasient (9,1 %) reduserte og økte deretter sin daglige dose under forlengelsesperioden grunnet henholdsvis forbedring og forverring i MG-symptomer, og én pasient startet på en ny kortikosteroidbehandling grunnet forverrede MG-symptomer.

Langsiktig effekt

Alle pasienter som fullførte den primære behandlingsperioden (N=10) ble med i forlengelsesperioden på opptil 208 ukers behandling. Kun to pasienter fullførte forlengelsesperioden. Åtte deltakere forlot studien under forlengelsesperioden, inkludert fire deltakere som gikk over til enten kommersielt tilgjengelig Soliris eller Ultomiris eller gikk over til en annen pågående pediatrik studie for Ultomiris. Pasienter opprettholdt konsistent respons gjennom studien, av en grad som ligner den som ble rapportert under den initielle behandlingsperioden.



Figur 3: Endring fra baseline i QMG-totalscore (LS-gjennomsnitt og 95 % KI) uavhengig av akuttbehandling) under uke 1 til uke 52 ved bruk av en modell med gjentatte måltakinger

Forkortelser; LS = minste kvadraters; KI = konfidensintervall.

Merknad: Baseline er definert som den sist tilgjengelige evalueringsverdien før første infusjon med studielegemiddel.

Merknad: Estimater er basert på MMRM som inkluderte besøksvilkår og baselineverdi.

Gjennomsnitt er lik 0. Det ble brukt en sammensatt symmetrisk kovariansstruktur.

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk og legemiddelmetabolisme

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hos 40 pasienter med PNH ble det brukt en 1-romsmodell for å anslå farmakokinetiske parametre etter gjentatt dosering. Gjennomsnittlig clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/time/kg, gjennomsnittlig

distribusjonsvolum var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid var $11,3 \pm 3,4$ dager. "Steady state" nås etter 4 uker ved bruk av doseringsregime for voksne med PNH.

Hos PNH-pasienter korrelerer farmakodynamisk aktivitet direkte med serumkonsentrasjon av ekulizumab, og opprettholdelse av bunnivåer ≥ 35 mikrogram/ml gir tilnærmet fullstendig blokade av hemolytisk aktivitet hos de fleste PNH-pasienter.

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

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

Ekulizumabs clearance og halveringstid ble også undersøkt under intervensjonene med plasmautskiftning. Plasmautskiftning ga en ca. 50 % reduksjon i konsentrasjonene av ekulizumab etter en 1-times intervensjon og eliminasjonshalveringstiden for ekulizumab ble redusert til 52,4 timer. Tilleggsdosering anbefales ved administrering av Soliris til pasienter med atypisk HUS som får infusjon eller utskiftning av plasma (se pkt. 4.2).

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

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

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

Spesielle populasjoner

Det har ikke blitt utført dedikerte studier for å vurdere farmakokinetikken til Soliris hos spesielle pasientpopulasjoner identifisert ved kjønn, rase, alder (geriatrike) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data innhentet på tvers av studier hos pasienter med PNH, aHUS, gMG og NMOSD, viste at kjønn, rase, alder (geriatrike) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon ikke påvirker farmakokinetikken til ekulizumab.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til ekulizumab ble undersøkt i studie M07-005 hos pediatrike PNH-pasienter (i alderen 11 opp til 18 år), i studie C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003 hos pediatrike aHUS-pasienter (i alderen 2 måneder opp til 18 år) og i studie ECU-MG-303 hos pediatrike pasienter med refraktær gMG (i alderen 12 år og opp til 18 år). Populasjonsfarmakokinetisk analyse viste at for PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, var kroppsvekt en signifikant kovariat som krevde kroppsvektbasert dosering for pediatrike pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Dyrestudier har ikke blitt utført med ekulizumab med hensyn til reproduksjonstoksisitet på grunn av manglende farmakologisk aktivitet hos ikke-humane arter.

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

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

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

Ingen dyrestudier har blitt utført for å vurdere ekulizumabs gentoksisitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumfosfat, monobasisk (E 339)

Natriumfosfat, dibasisk (E 339)

Natriumklorid

Polysorbat 80 (E 433)

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

Pakningsstørrelser med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering skal oppløsningen av Soliris sjekkes visuelt for partikler og misfarging. Oppløsningen skal ikke brukes dersom den har synlige partikler eller misfarging.

Instruksjoner:

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

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

Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.

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

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

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

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

Kast ubrukte rester i hetteglasset.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/393/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juni 2007

Dato for siste fornyelse: 18. juni 2012

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

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

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Storbritannia

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

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

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

Risikohåndteringsplan (RMP)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for opplæringsmateriell, inkludert et pasientkort, med hver enkelt nasjonal myndighet og må implementere slike programmer nasjonalt for å sikre at: Alt helsepersonell som kan forskrive ekulizumab mottar hensiktsmessig opplæringsmateriell. Alle pasienter som får behandling med ekulizumab får et pasientkort. Vaksineringspåminnelser sendes til forskrivere eller farmasøyter som planlegger å forskrive/utlevere Soliris.

Opplæringsmaterialet skal godkjennes av nasjonal myndighet og bør inneholde følgende:

- Preparatomtale
- Pakningsvedlegg
- Veiledning for helsepersonell
- Veiledning til pasienten / foreldre / foresatte
- Pasientkort
- Vaksineringspåminnelser sendes til forskrivere eller farmasøyter som planlegger å forskrive/utlevere Soliris

Opplæringsmaterialet beregnet på helsepersonell skal inneholde følgende:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell

Veiledningen til helsepersonell vedrørende forskrivning skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med ekulizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon og sepsis, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonorré.
- Alle pasienter må overvåkes for tegn på meningokokkinfeksjon.
- Nødvendigheten av at pasientene vaksineres mot *Neisseria meningitidis* to uker før de får ekulizumab, og at de får forebyggende antibiotika. Pasienter må vaksineres og revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksinerings.
- Nødvendigheten av å forklare og forsikre seg om at pasienten /foreldre / omsorgspersoner har forstått:
 - risiko ved ekulizumabbehandling
 - tegn og symptomer på sepsis / alvorlig infeksjon og hva som da må gjøres
 - veiledningen for pasienter/omsorgspersoner og innholdet i disse
 - nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet og å informere alt helsepersonell om at han/hun blir behandlet med ekulizumab
 - kravet om vaksinerings og forebyggende antibiotikabehandling i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksinerings.

Opplæringsmaterialet beregnet på pasienter / foreldre / foresatte skal inneholde:

- Pakningsvedlegg

- Veiledning for pasient / foreldre / foresatte
- Pasientkortet

Veiledningen for pasienter / foreldre / foresatte skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med ekulizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonorré.
- Tegn og symptomer på alvorlig infeksjon og behovet for å få umiddelbar medisinsk hjelp.
- Pasientkortet og nødvendigheten av å ha det på seg og informere alt helsepersonell at de blir behandlet med ekulizumab.
- Viktigheten av meningokokkvaksinering før behandling med ekulizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Pasienten må vaksineres og revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksinering.
- Nødvendigheten av at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med ekulizumab.
- Risikoen for alvorlige trombotisk mikroangiopati-komplikasjoner (ved atypisk HUS) etter seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab, tegn og symptomer på dette, og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab.

Pasientkortet skal inneholde:

- Tegn og symptomer på infeksjon og sepsis.
- Advarsel om å umiddelbart oppsøke legehjelp hvis disse er til stede.
- Bekreftelse på at pasienten får ekulizumab.
- Bekreftelse på at pasienten må vaksineres eller revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksinering.
- Vaksineringsdato og revaksineringsdato skal være angitt på pasientkortet
- Kontaktinformasjon for ytterligere informasjon for helsepersonell.

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eskeetikett

1. LEGEMIDLETS NAVN

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ekulizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

Ekulizumab er et humanisert monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistoff produsert i NS0 cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumklorid, natriumfosfat dibasisk, natriumfosfat monobasisk, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget før bruk.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Etter fortynning bør legemidlet brukes innen 24 timer.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/393/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass til engangsbruk av type I-glass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

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

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Fortynnes før bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 ml (10 mg/ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Soliris 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ekulizumab

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Soliris er og hva det brukes mot

Hva er Soliris

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

Hva brukes Soliris mot

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

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

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

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

Refraktær generalisert myasthenia gravis

Soliris brukes også til behandling av voksne og barn fra 6 år og eldre med en spesiell sykdom som rammer musklene og kalles generalisert myasthenia gravis (gMG). Hos pasienter med gMG kan musklene angripes og skades av immunsystemet, noe som kan gi uttalt muskelsvakhet, nedsatt bevegelighet, åndenød, ekstrem fatigue (tretthet), risiko for aspirasjon (få mat/drikke i luftveiene) og betydelig redusert daglig aktivitet. Soliris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne muskler, slik at muskelsammentrekning bedres, og dermed redusere sykdomssymptomene og sykdommens påvirkning på daglige aktiviteter. Soliris er spesifikt tiltenkt bruk hos pasienter som fortsatt har symptomer til tross for behandling med andre eksisterende MG-behandlinger.

Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse

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

2. Hva du må vite før du bruker Soliris

Bruk ikke Soliris:

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsel vedrørende meningokokkinfeksjon og andre *Neisseria*-infeksjoner

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

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

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har risiko for gonorré.

Symptomer på meningokokkinfeksjon

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

Informert legen omgående hvis du får noen av følgende symptomer:

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

Behandling av meningokokkinfeksjon på reise

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

Infeksjoner

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

Allergiske reaksjoner

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

Barn og ungdom

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

Eldre personer

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

Andre legemidler og Soliris

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

Graviditet, amming og fertilitet

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

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet / Amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Soliris inneholder natrium

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske inneholder dette legemidlet 0,88 g natrium (finnes i bordsalt) i 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 44 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du skal ta hensyn til dette dersom du går på en kontrollert natriumdiett.

Etter fortykning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske inneholder dette legemidlet 0,67 g natrium (finnes i bordsalt) i 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 33,5 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du skal ta hensyn til dette dersom du går på en kontrollert natriumdiett.

Soliris inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 6,6 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass (30 ml hetteglass) som tilsvarer 0,66 mg/kg eller mindre ved maksimal dose for voksne pasienter og pediatriske pasienter med en kroppsvekt over 10 kg og tilsvarer 1,32 mg/kg eller mindre ved maksimal dose for pediatriske pasienter med en kroppsvekt fra 5 til < 10 kg. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du eller barnet ditt har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Soliris

Minst 2 uker før du starter behandling med Soliris, vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjon hvis ikke du har fått det før eller hvis din forrige vaksinerings er for gammel. Hvis barnet ditt er under vaksinasjonsalder eller du ikke er vaksinert minst 2 uker før du starter

behandling med Soliris, vil legen gi deg antibiotika frem til 2 uker etter at du har fått vaksinen for å redusere risikoen for infeksjon.

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

Instrukser for riktig bruk

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

Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av PNH

Hos voksne:

- **Startfase:**
Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris. Hver infusjon består av en dose på 600 mg (2 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25–45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
- **Vedlikeholdsfase:**
 - Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Soliris i en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25–45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
 - Etter den femte uken vil legen gi 900 mg fortynnet Soliris annenhver uke som en langtidsbehandling.

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

Hos voksne:

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

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

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

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

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

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

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

Dersom du får for mye av Soliris

Snakk med legen dersom du mistenker at du utilsiktet har fått en høyere dose av Soliris enn forskrevet.

Dersom du har glemt en avtale for behandling med Soliris

Snakk med legen omgående og se punktet under, "Dersom du avbryter behandling med Soliris", dersom du har glemt en behandlingsavtale.

Dersom du avbryter behandling med Soliris mot PNH

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

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

- betydelig fall i antall røde blodceller (anemi)
- forvirring eller endret oppmerksomhet
- brystmerter eller angina
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

Dersom du avbryter behandling med Soliris mot atypisk HUS

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

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

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

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

Dersom du avbryter behandling med Soliris mot refraktær gMG

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

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

Dersom du avbryter behandling med Soliris mot NMOSD

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

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

- hodepine

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:

- lungebetennelse (pneumoni), vanlig forkjølelse (nasofaryngitt), urinveisinfeksjon
- redusert antall hvite blodceller (leukopeni), nedsatt antall røde blodceller som kan gjøre huden blek og føre til svakhet eller åndenød
- søvnløshet
- svimmelhet, høyt blodtrykk
- infeksjon i øvre luftveier, hoste, smerter i svelget (orofaryngeale smerter), bronkitt, forkjølelsessår (herpes simplex)
- diaré, oppkast, kvalme, magesmerter
- utslett, hårtap (alopeci), kløe i huden (pruritus)
- smerter i ledd (armer og bein), smerter i lemmer (armer og bein)
- feber (pyreksi), kronisk tretthet (fatigue), influensalignende sykdom
- reaksjoner forbundet med infusjonen

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

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

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer:

- soppinfeksjon (aspergillusinfeksjon), leddbetennelse (bakteriell artritt), infeksjon med *Haemophilus*, brennkopper (impetigo), bakteriell seksuelt overførbart sykdom (gonoré)
- hudkreft (melanom), sykdom i beinmargen
- ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse), sammenklumping av celler, unormal blodleveragesfaktor, unormal blodlevring
- sykdom med overaktiv skjoldkjertel (Graves sykdom)
- unormale drømmer
- øyeirritasjon
- blåmerker
- unormal tilbakestrømning av mat fra magesekken, smerter i gommene,
- gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott)
- lidelser med misfarging av huden
- spasmer i muskler i munnen, hovne ledd
- menstruasjonsforstyrrelser
- unormal lekkasje av infundert legemiddel ut av blodåren, unormal følelse på infusjonsstedet, varmekfølelse

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data:

- leverskade

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Soliris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

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

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter fortykning bør legemidlet brukes innen 24 timer.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Soliris

- Virkestoff er ekulizumab (300 mg/30 ml i et hetteglass, tilsvarende 10 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er:
 - natriumfosfat, monobasisk (E 339)
 - natriumfosfat, dibasisk (E 339)
 - natriumklorid
 - polysorbat 80 (E 433) (vegetabilsk opphav)

Oppløsningsvæske: vann til injeksjonsvæsker

- Soliris inneholder natrium og polysorbat 80. Se avsnitt 2.

Hvordan Soliris ser ut og innholdet i pakningen

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

Soliris er en klar og fargeløs oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate
Craigavon BT63 5UA
Storbritannia

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH

Tηλ: +30 210 6871500

Tel: +41 44 457 40 00

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Instruksjoner for helsepersonell Håndtering av Soliris

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1- Hvordan leveres Soliris?

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

2- Før administrering

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

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

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

3- Administrering

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

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

4- Spesiell håndtering og oppbevaring

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

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.