

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Soliris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ekulizumab är en humaniserad monoklonal IgG_{2/4κ}-antikropp som producerats i en NS0-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

En 30 ml flaska innehåller 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

Efter spädning är slutkoncentrationen av den lösning som ska användas för infusion 5 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium (5 mmol per flaska), polysorbat 80 (6,6 mg per flaska)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös vätska, pH 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Soliris är avsett för vuxna och barn för behandling av:

- Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH).
Den kliniska nyttan av Soliris har visats hos patienter med hemolys med ett eller flera kliniska symtom som indikerar hög sjukdomsaktivitet, oavsett tidigare transfusioner (se avsnitt 5.1).
- Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) (se avsnitt 5.1).
- Refraktär generaliserad myasthenia gravis (gMG) hos patienter i åldern 6 år och äldre som är positiva för antikroppar mot acetylkolinreceptor (AChR) (se avsnitt 5.1).

Soliris är avsett för vuxna för behandling av:

- Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD) hos patienter som är positiva för antikroppar mot akvaporin-4 (AQP4) och skovvis form av sjukdomen (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Soliris måste administreras av vårdpersonal och under överinseende av en läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hematologiska, njur-, neuromuskulära eller neuro-inflammatoriska sjukdomar.

Infusioner i hemmet kan övervägas för patienter som har tolererat infusionerna på kliniken väl. För att en patient ska kunna få heminfusioner krävs utvärdering och rekommendation av behandlande läkare. Heminfusioner ska utföras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) hos vuxna

Doseringsregimen för vuxna PNH-patienter (≥ 18 år) består av en 4 veckor lång initial fas som följs av en underhållsfas.

- Initialfas: 600 mg Soliris administreras som en 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna.
- Underhållsfas: 900 mg Soliris administreras som en 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion den femte veckan, följt av 900 mg Soliris som 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion var 14:e dag ($\pm$ 2 dagar) (se avsnitt 5.1).

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), refraktär generaliserad myasthenia gravis (gMG) och neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD) hos vuxna

Doseringsregimen för vuxna patienter ($\geq$ 18 år) med aHUS, refraktär gMG och NMOSD består av en 4-veckors initial fas följt av en underhållsfas:

- Initial fas: 900 mg Soliris administreras som en 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna
- Underhållsfas: 1 200 mg Soliris administreras som en 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion den femte veckan, följt av 1 200 mg Soliris som 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion var 14:e dag ($\pm$ 2 dagar) (se avsnitt 5.1).

Refraktär gMG

Tillgängliga data tyder på att kliniskt svar vanligen uppnås efter 12 veckors behandling med Soliris. Utsättning av behandlingen bör övervägas hos patienter som inte visar några tecken på terapeutisk nytta efter 12 veckor.

Pediatrik population med PNH, aHUS eller refraktär gMG

Pediatrika patienter med PNH, aHUS eller refraktär gMG med en kroppsvikt $\geq$ 40 kg behandlas enligt doseringsregimen för vuxna patienter.

Hos pediatrika patienter med PNH, aHUS eller refraktär gMG med en kroppsvikt på under 40 kg, består Soliris-doseringsregimen av:

Patients vikt	Initialfas	Underhållsfas
30 - < 40 kg	600 mg per vecka de första 2 veckorna	900 mg vecka 3; sedan 900 mg varannan vecka
20 - < 30 kg	600 mg per vecka de första 2 veckorna	600 mg vecka 3; sedan 600 mg varannan vecka
10 - < 20 kg	600 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; sedan 300 mg varannan vecka
5 - < 10 kg	300 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; sedan 300 mg var tredje vecka

Soliris har inte studerats hos patienter med PNH eller refraktär gMG som väger under 40 kg. Doseringen av Soliris som ska användas för pediatrika patienter med PNH eller refraktär gMG som väger under 40 kg är identisk med den viktbaserade dosrekommendation som anges för pediatrika patienter med aHUS. Baserat på tillgängliga farmakokinetiska (PK)/farmakodynamiska (PD) data från patienter med aHUS eller PNH som behandlats med Soliris, förväntas denna kroppsviktbaserade dosregim för pediatrika patienter resultera i en effekt- och säkerhetsprofil som motsvarar den för vuxna. Denna kroppsviktbaserade doseringsregim förväntas också resultera i en effekt- och säkerhetsprofil som liknar den för vuxna hos patienter med refraktär gMG som väger under 40 kg.

Kompletterande dosering av Soliris krävs vid samtidig plasmaferes (PF), plasmautbyte (PE) eller infusion av färskfrusen plasma (PI) enligt beskrivningen nedan:

Typ av plasma-behandling	Senaste Soliris dos	Kompletterande Soliris-dos för varje PF/PE/PI-behandling	Tid för kompletterande Soliris-dos
Plasmaferes eller plasmautbyte	300 mg	300 mg för varje plasmaferes- eller plasmautbytes-tillfälle	Inom 60 minuter efter varje plasmaferes eller plasmautbyte

	≥ 600 mg	600 mg för varje plasmaferes- eller plasmautbytes-tillfälle	
Infusion av färskfrusen plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusion av färskfrusen plasma	60 minuter före varje infusion av färskfrusen plasma

Förkortningar: PF/PE/PI = plasmaferes/plasmautbyte/plasmainfusion

En kompletterande Soliris-dos krävs vid samtidig behandling med intravenöst immunglobulin (IVIg) enligt beskrivningen nedan (se även avsnitt 4.5):

Senaste Soliris-dos	Kompletterande Soliris-dos	Tid för kompletterande Soliris-dos
≥ 900 mg	600 mg per IVIg-cykel	Så snart som möjligt efter IVIg-cykel
≥ 600 mg	300 mg per IVIg-cykel	

Förkortning: IVIg = intravenöst immunglobulin

Övervakning av behandling

aHUS-patienter ska följas med avseende på tecken och symtom på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se avsnitt 4.4 aHUS laboratorieövervakning).

Behandling med Soliris rekommenderas vara livslång, om inte avbrytande av behandlingen är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Äldre

Soliris kan administreras till patienter som är 65 år och äldre. Inga rön tyder på att några särskilda försiktighetsmått är nödvändiga vid behandling av äldre – även om erfarenheten av Soliris-behandling av denna patientpopulation ännu är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av Soliris har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Soliris hos barn med refraktär gMG under 6 års ålder har inte fastställts.

Säkerhet och effekt för Soliris hos barn med NMOSD under 18 års ålder har inte fastställts.

Administreringsätt

Administrera inte som en intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion. Soliris ska endast administreras via intravenös infusion enligt beskrivningen nedan.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den spädda lösningen av Soliris ska administreras som intravenös infusion under 25–45 minuter (35 minuter ± 10 minuter) till vuxna och 1–4 timmar till pediatrika patienter under 18 år genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump. Den spädda lösningen av Soliris behöver inte skyddas från ljus under administreringen till patienten.

Patienterna bör övervakas under en timme efter infusionen. Om en oönskad händelse inträffar under administreringen av Soliris kan behandlande läkare avgöra om infusionshastigheten ska sänkas eller

om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks får den totala infusionstiden inte överstiga två timmar hos vuxna och fyra timmar hos pediatrika patienter under 18 år.

Det finns begränsad säkerhetsdata som stödjer infusioner i hemmet, ytterligare försiktighetsåtgärder i hemmet så som tillgänglig akutbehandling för infusionsreaktioner eller anafylaxi rekommenderas. Infusionsreaktioner beskrivs i produktresuméns avsnitt 4.4 och 4.8.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ekulizumab, mot murina proteiner eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Soliris-behandling får inte påbörjas hos patienter (se avsnitt 4.4):

- med pågående *Neisseria meningitidis*-infektion
- som vid tidpunkten i fråga inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis*, om de inte får profylaktisk behandling med lämplig antibiotika tills 2 veckor efter vaccinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Soliris förväntas inte påverka den aplastiska komponenten av anemin hos patienter med PNH.

Meningokockinfektion

På grund av Soliris verkningsmekanism ökar patientens mottaglighet för meningokockinfektion (*Neisseria meningitidis*). Meningokocksjukdom orsakad av vilken serogrupp som helst kan uppstå. För att minska risken för infektion måste alla patienter vaccineras minst 2 veckor innan de får Soliris om inte risken med att fördröja behandlingen med Soliris överväger riskerna av att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som påbörjar behandling med Soliris mindre än 2 veckor efter att ha fått tetravalent meningokockvaccin måste behandlas med lämpligt antibiotika-profylax tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y och W 135 rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker. Vaccin mot serogrupp B rekommenderas också då det finns att tillgå. Patienter måste vaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering.

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare. Detta kan resultera i att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD, kan uppleva ökade tecken och symtom av sin underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH), TMA (aHUS), MG med exacerbationer (refraktär gMG) eller recidiv (NMOSD). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Det finns risk för att vaccinering inte räcker för att förhindra meningokockinfektion. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella agens. Fall av allvarlig eller livshotande meningokockinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med Soliris. Sepsis är ett vanligt tecken på meningokockinfektion hos patienter som behandlas med Soliris (se avsnitt 4.8). Alla patienter ska följas med avseende på tidiga tecken på meningokockinfektion, bedömas omedelbart om misstanke föreligger om infektion, och behandlas med lämplig antibiotika vid behov. Patienterna ska informeras om dessa symtom och de åtgärder som ska vidtas för att omedelbart söka vård. Läkaren måste diskutera fördelar och risker med Soliris-behandlingen med patienterna och ge dem en informationsbroschyr och ett patientsäkerhetskort. (Se bipacksedeln för en beskrivning.)

Andra systemiska infektioner

På grund av Soliris verkningsmekanism ska Soliris administreras med försiktighet till patienter med aktiva systemiska infektioner. Patienternas infektionskänslighet kan öka, särskilt för *Neisseria* och kapslade bakterier. Det har inrapporterats allvarliga infektioner orsakade av *Neisseria*-arter (andra än *Neisseria meningitidis*), inklusive disseminerade gonokockinfektioner. Patienterna ska få information från bipacksedeln för att öka deras medvetenhet om potentiellt allvarliga infektioner och tecken och symtom på sådana. Läkaren ska ge patienterna råd om förebyggande av gonorré.

Infusionsreaktioner

Soliris kan vid administrering ge upphov till infusionsreaktioner eller immunogenicitet som kan leda till allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi). I kliniska studier fick 1 (0,9 %) patient med refraktär gMG en infusionsreaktion som ledde till att Soliris-behandlingen måste avbrytas. Inga pediatrika patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD har drabbats av någon infusionsreaktion som har inneburit att Soliris-behandlingen måste avbrytas. Soliris-administrering ska avbrytas för alla patienter som upplever allvarliga infusionsreaktioner och lämplig medicinsk behandling ska sättas in.

Immunogenicitet

Antikroppssvar har i sällsynta fall påvisats hos Soliris-behandlade patienter i alla kliniska studier. I placebokontrollerade studier av PNH rapporterades lågt antikroppssvar med frekvensen 3,4 %, vilket är ungefär som för placebo (4,8 %).

Hos aHUS-patienter som behandlades med Soliris påvisades antikroppar mot Soliris hos 3/100 (3 %) i den ECL-överbyggande formatanalysen. 1/100 (1 %) aHUS-patienter hade låga positiva värden för neutraliserande antikroppar.

I en placebokontrollerad studie av refraktär gMG visade inga (0/62) av de Soliris-behandlade patienterna antikroppssvar mot läkemedel under den aktiva behandlingen på 26 veckor, medan totalt 3/117 (2,6 %) i förlängningsstudien av refraktär gMG var positiva för ADA vid något besök efter baslinjen. Positiva ADA-resultat verkade vara övergående eftersom inga positiva titrar sågs vid efterföljande besök. Inga kliniska fynd förelåg hos dessa patienter som kunde tyda på en effekt av positiva ADA-titrar.

I en placebokontrollerad studie av NMOSD uppvisade 2/95 (2,1 %) av patienterna som behandlades med Soliris antikroppar mot läkemedlet efter baslinjen. Båda patienterna var negativa för neutraliserande antikroppar. Positiva ADA-prover hade låg titer och var övergående. Ingen korrelation har observerats mellan antikropsutveckling och klinisk respons eller biverkningar.

Immunisering

Innan Soliris-behandling inleds rekommenderas det att patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD påbörjar immuniseringar enligt gällande immuniseringsriktlinjer. Dessutom måste alla patienter vaccineras mot meningokockinfektioner minst 2 veckor innan de får Soliris om inte risken med att fördröja behandlingen med Soliris överväger riskerna av att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som påbörjar behandling med Soliris mindre än 2 veckor efter att ha fått tetravalent meningokockvaccin måste få behandling med lämplig antibiotika profylaktiskt tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y och W 135 rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker. Vaccin mot serogrupp B rekommenderas också (se meningokockinfektion) då det finns att tillgå.

Patienter yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner och strikt följa det nationella vaccinationsprogrammets rekommendationer för varje åldersgrupp.

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare och resultera i att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD, kan uppleva ökade tecken och symtom av sin underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH), TMA (aHUS), MG med

exacerbationer (refraktär gMG) eller recidiv (NMOSD). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Behandling med antikoagulantia

Behandling med Soliris ska inte påverka användning av antikoagulantia.

Behandlingar med immunhämmande och antikolinesterasmedel

Refraktär gMG

När behandlingar med immunhämmande och antikolinesterasmedel minskas eller avbryts ska patienterna övervakas noga för tecken på sjukdomsexacerbation.

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd

När behandling med immunhämmande medel minskas eller avbryts ska patienterna övervakas noga avseende tecken och symtom på eventuellt recidiv i NMOSD.

PNH laboratorieövervakning

PNH-patienter ska följas med avseende på tecken och symtom på intravaskulär hemolys, inbegripet kontroll av laktatdehydrogenashalter (LDH-halter) i serum. PNH-patienter som får Soliris-behandling ska på motsvarande sätt följas för tecken på intravaskulär hemolys genom mätning av LDH-halterna. De kan behöva dosjustering inom ramen för det rekommenderade 14±2-dagars doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

aHUS laboratorieövervakning

aHUS-patienter som får Soliris-behandling ska följas med avseende på trombotisk mikroangiopati (TMA) genom att mäta trombocyter, serum LDH och serumkreatinin och kan behöva dosjustering inom ramen för det rekommenderade 14±2-dagars doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

Behandlingsavbrott för PNH

Ifall PNH-patienter avbryter behandlingen med Soliris ska de följas noga med avseende på tecken och symtom på allvarlig intravaskulär hemolys. Allvarlig hemolys identifieras genom LDH-halter i serum som överstiger halten före behandling, tillsammans med något av följande: en minskning i absoluta tal som överstiger 25 % av PNH-klonens storlek (utan utspädning på grund av transfusion) på en vecka eller mindre; en hemoglobinkoncentration på <5 g/dl eller en minskning på >4 g/dl på en vecka eller mindre; angina; förändringar av patientens mentala status; en ökning av serumkreatinin på 50 %; trombos. Alla patienter som avbryter Soliris-behandling ska följas i minst 8 veckor med avseende på svår hemolys och andra reaktioner.

Om svår hemolys uppträder efter det att en patient har avbrutit behandling med Soliris ska följande förfaranden/behandlingar övervägas: blodtransfusion (koncentrerade röda blodkroppar) eller utbytetransfusion om PNH-blodkropparna utgör >50 % av alla röda blodkroppar enligt flödescytometri; antikoagulationsbehandling; kortikosteroider; återinsättning av Soliris. I kliniska PNH-studier avbröt 16 patienter behandlingen med Soliris. Ingen allvarlig hemolys observerades.

Behandlingsavbrott för aHUS

Trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer har observerats så tidigt som 4 veckor och upp till 127 veckor efter avbrytande av behandlingen med Soliris hos vissa patienter. Behandlingsavbrott ska endast övervägas om det är medicinskt motiverat.

I kliniska aHUS-studier avbröt 61 patienter (21 pediatrika patienter) behandlingen med Soliris med en median uppföljningsperiod på 24 veckor. Femton allvarliga trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer observerades hos 12 patienter efter behandlingsavbrott och 2 allvarliga

TMA-komplikationer förekom hos ytterligare 2 patienter som fick en reducerad dosering av Soliris som gick utanför det godkända doseringsintervallet (se avsnitt 4.2). Allvarliga TMA-komplikationer förekom hos patienter oavsett om de hade en identifierad genetisk mutation, högrisk polymorfism eller auto-antikroppar. Ytterligare allvarliga medicinska komplikationer förekom hos dessa patienter inklusive allvarlig försämring av njurfunktionen, sjukdomsrelaterad sjukhusvistelse och progression till terminal njursjukdom som kräver dialys. Trots återinsättning av Soliris efter utsättandet uppstod progression till terminal njursjukdom hos en patient.

Om aHUS-patienter avbryter behandlingen med Soliris ska de följas noga för tecken och symtom på allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer. Övervakning kan vara otillräckligt för att förutsäga eller förhindra allvarliga trombotiska mikroangiopati-komplikationer hos patienter med aHUS efter utsättande av Soliris.

Svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer efter utsättande kan identifieras genom (i) två eller upprepade mätningar av något av följande: en minskning i trombocytantal på 25 % eller mer jämfört med antingen baslinjevärdet eller högsta trombocyttallet vid Soliris-behandlingen; en ökning av serumkreatinin med 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta nivå under behandling med Soliris, eller en ökning av serum LDH på 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta nivå under Soliris-behandlingen, eller (ii) något av följande: en förändring i mental status eller kramper, kärlkramp eller dyspné, eller trombos.

Om allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer uppstår efter utsättande av Soliris, överväg återinsättande av behandling med Soliris, understödjande behandling med plasmaterapi (PE/PI), eller lämpliga organspecifika stödjande åtgärder, inklusive njurunderstödjande behandling med dialys, andningshjälp med mekanisk ventilation eller antikoagulantia.

Behandlingsavbrott för refraktär gMG

Användning av Soliris i behandlingen av refraktär gMG har endast studerats i den kroniska administreringsmiljön. Patienter som avbryter behandlingen med Soliris ska övervakas noga för tecken och symtom på sjukdomsexacerbation.

Behandlingsavbrott för NMOSD

Användning av Soliris i behandlingen av NMOSD har endast studerats vid långtidsadministrering och effekten av att sätta ut Soliris har inte klarlagts. Patienter som avbryter behandlingen med Soliris ska övervakas nog avseende tecken och symtom på eventuellt recidiv i NMOSD.

Utbildningsmaterial

Alla läkare som avser att förskriva Soliris måste vara insatt i ”Läkarens guide till Soliris behandling”. Läkaren måste diskutera fördelar och risker med Soliris-behandlingen med patienterna och ge dem en informationsbroschyr och ett patientsäkerhetskort.

Patienterna ska informeras att om de får feber, huvudvärk tillsammans med feber och/eller nackstelhet eller ljuskänslighet ska de omedelbart söka vård eftersom dessa tecken kan tyda på meningokockinfektion.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska innehåller det 0,88 g natrium per 240 ml vid den högsta dosen, motsvarande 44,0 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska innehåller det 0,67 g natrium per 240 ml vid den högsta dosen, motsvarande 33,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 6,6 mg polysorbat 80 per flaska (30 ml-flaska) vilket motsvarar 0,66 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för vuxna patienter och pediatrika patienter med en kroppsvikt över 10 kg. Detta motsvarar 1,32 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för pediatrika patienter med en kroppsvikt på 5 till < 10 kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Beroende på den potentiella hämmande effekten av ekulizumab på rituximabs komplementberoende cytotoxicitet kan ekulizumab eventuellt minska rituximabs förväntade farmakodynamiska effekter.

Plasmautbyte (PE), plasmaferes (PP), infusion av färskfrusen plasma (PI) och intravenöst immunglobulin (IVIg) har visat sig minska ekulizumabnivåerna i serum. En kompletterande dos av ekulizumab krävs i dessa fall. Se avsnitt 4.2 för vägledning vid samtidig behandling med PE, PF, PI eller IVIg.

Samtidig användning av ekulizumab och intravenöst immunglobulin (IVIg) kan minska effekten av ekulizumab. Övervaka patienten noga avseende eventuell minskad effekt av ekulizumab.

Samtidig användning av ekulizumab och neonatala Fc-receptorblockerare (FcRn) kan sänka den systemiska exponeringen och minska effekten av ekulizumab. Övervaka patienten noga avseende eventuell minskad effekt av ekulizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av tillförlitlig preventivmetod för att förhindra graviditet under behandlingen och upp till 5 månader efter avslutad behandling med ekulizumab bör övervägas till fertila kvinnor.

Graviditet

Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor som behandlas med ekulizumab. Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som exponerats för ekulizumab (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon ökad risk för fostermissbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. På grund av avsaknaden av välkontrollerade studier kvarstår dock osäkerheter. Därför rekommenderas en individuell riskanalys före och under behandling med ekulizumab till gravida kvinnor. Om sådan behandling anses nödvändig under graviditet rekommenderas noggrann övervakning av moder och foster enligt lokala riktlinjer.

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med ekulizumab (se avsnitt 5.3).

Det är känt att humana IgG passerar placentabariären, vilket innebär att ekulizumab potentiellt kan orsaka hämning av terminalt komplement i fostercirkulationen. Därför ska Soliris endast ges till gravida kvinnor om det finns ett klart behov.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom begränsade tillgängliga data tyder på att ekulizumab inte utsöndras i bröstmjolk. På grund av begränsningarna i tillgängliga data bör utvecklings- och hälsomässiga fördelar med amning övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av ekulizumab och eventuella ogynnsamma effekter på det ammade barnet relaterade till ekulizumab eller till det underliggande tillståndet hos modern.

Fertilitet

Ingen specifik studie på ekulizumab kring fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Soliris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Stödjande säkerhetsdata erhöles från 33 kliniska studier som inkluderade 1 555 patienter exponerade för ekulizumab i populationer med komplementmedierad sjukdom, inklusive PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD. Den vanligaste biverkningen var huvudvärk (förekom huvudsakligen under den första behandlingstiden) och den allvarligaste biverkningen var meningokockinfektion.

Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som observerats vid spontanrapportering och vid avslutade kliniska prövningar med ekulizumab, inklusive studier av PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD. Biverkningar som rapporterades med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) är listade efter organsystem och föredragen term. Inom varje frekvensgrupp listas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Rapporterade biverkningar i kliniska prövningar med ekulizumab, vilka inkluderat patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD, samt från erfarenheter efter godkännandet för försäljning

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
Infektioner och infestationer		Lunginflammation, övre luftvägsinfektion, bronkit, nasofaryngit, urinvägsinfektion, oral herpes	Meningokockinfektion ^b , sepsis, septisk chock, peritonit, nedre luftvägsinfektion, svampinfektion, virusinfektion, abscess ^a , cellulit, influensa, gastrointestinal infektion, cystit, infektion, sinuit, gingivit	Aspergillusinfektion ^c , bakteriell artrit ^c , urogenital gonokockinfektion, <i>Haemophilus</i> -infektion, impetigo
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cyster och polyper)				Malignt melanom, myelodysplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, anemi	Trombocytopeni, lymfopeni	Hemolys*, onormal koagulationsfaktor, agglutination av röda blodkroppar, koagulopati
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner	

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Endokrina systemet				Graves sjukdom
Metabolism och nutrition			Nedsatt aptit	
Psykiatriska tillstånd		Insomni	Depression, oro, humörsvängningar, sömnstörningar	Onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Parestesi, tremor, dysgeusi, synkope	
Ögon			Dimsyn	Konjunktival irritation
Öron och balansorgan			Tinnitus, yrsel	
Hjärtat			Palpitationer	
Blodkärl		Hypertoni	Accelererad hypertoni, hypotoni, värmevallningar, kärlproblem	Hematom
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum		Hosta, orofaryngeal smärta	Dyspné, epistaxis, halsirritation, nästäppa, rinorré	
Magtarmkanalen		Diarré, kräkning, illamående, buksmärta	Förstoppning, dyspepsi, utspänd buk	Gastroesofagal refluxsjukdom, gingival smärta
Lever och gallvägar				Gulsot
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda, alopeci	Urtikaria, erytem, petekier, hyperhidros, torr hud, dermatit	Depigmentering
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter	Muskelspasmer, skelettsmärta, ryggsmärta, nacksmärta	Trismus, ledsvullnad
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion, dysuri, hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Spontan penil erektion	Menstruationsrubbningar
Allmänna symtom och/eller symtomvid administreringsstället		Pyrexia, trötthet, influensa-liknande sjukdomsbesvär	Ödem, obehagskänsla i bröstet, asteni, bröstsmärtor, smärta vid infusionsstället, frossa	Extravasering, parestesi vid infusionsstället, värmekänsla

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Undersökningar och provtagningar			Förhöjt ALAT och ASAT, förhöjt gammaglutamyl-transpeptidas, minskning av hematokrit, minskning av hemoglobin	Positivt Coombs test ^c
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterade reaktioner		

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

*Se avsnittet "Beskrivning av vissa biverkningar".

^aAbscess inkluderar följande grupper av rekommenderade termer: abscess i extremitet, kolonabscess, njurabscess, subkutan abscess, tandabscess, leverabscess, perirektal abscess, rektal abscess.

^bMeningokockinfektion inkluderar följande grupper av rekommenderade termer: meningokockinfektion, meningokocksepsis, meningokockmeningit.

^cBiverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av vissa biverkningar

I alla kliniska studier var den allvarligaste biverkningen meningokocksepsis, som är en vanlig presentation av meningokockinfektion hos patienter som behandlas med Soliris (se avsnitt 4.4). Andra fall med *Neisseria*-arter har rapporterats inklusive sepsis orsakad av *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, ospecificerad *Neisseria* -spp.

Antikroppar mot Soliris upptäcktes hos 2 % av PNH-patienter med användning av ELISA-analys, hos 3 % av patienterna med aHUS och hos 2 % av patienterna med NMOSD med användning av ECL-överbryggande formatanalys. I placebokontrollerade studier av refraktär gMG observerades inga antikroppar mot läkemedel. Liksom för alla proteiner finns en risk för immunogenicitet.

Fall av hemolys har rapporterats vid missad eller försenad dos av Soliris i kliniska prövningar med PNH-patienter (se även avsnitt 4.4).

Fall av trombotiska mikroangiopati-komplikationer har rapporterats vid behandling i kliniska prövningar med aHUS-patienter där Solirisdosen hoppats över eller givits för sent (se även avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Hos barn och tonåringar med PNH (i åldern 11 år till yngre än 18 år) som inkluderades i den pediatrika PNH-studien M07-005, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna PNH-patienter. Den vanligaste biverkningen som rapporterades hos pediatrika patienter var huvudvärk.

Hos pediatrika patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) som inkluderades i aHUS-studier C08-002, C08-003, C09-001r och C10-003, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna med aHUS. Säkerhetsprofilen hos olika pediatrika åldersundergrupper verkade vara lika.

Hos pediatriiska patienter med refraktär gMG (i åldern 12 till yngre än 18 år) som ingick i studie ECU-MG-303 verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna patienter med refraktär gMG.

Äldre patienter

Inga övergripande skillnader i säkerhet rapporterades mellan äldre (> 65 år) och yngre patienter med refraktär gMG (< 65 år) (se avsnitt 5.1).

Patienter med andra sjukdomar

Säkerhetsdata från andra kliniska studier

Stödjande säkerhetsdata erhöles från 12 avslutade kliniska studier som inkluderade 934 patienter som exponerades för ekulizumab i andra sjukdomspopulationer än PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD. En ovaccinerad patient med diagnosen idiopatisk membranös glomerulonefropati ingick som drabbades av meningokockmeningit. Biverkningar som rapporterats hos patienter med andra sjukdomar än PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD var liknande de som rapporterats hos patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD (se tabell 1 ovan). Inga specifika biverkningar har framkommit i dessa kliniska studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i någon av de kliniska studierna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: komplementhämmare, ATC-kod: L04AJ01

Soliris är en rekombinant humaniserad monoklonal IgG_{2/4k}-antikropp som binder till humant C5-komplementprotein och hämmar aktiveringen av terminalt komplement. Soliris-antikroppen innehåller humana konstanta regioner och murina komplementaritetsbestämmande regioner som är ympade på det humana ramverket av variabla regioner från lätta och tunga kedjor. Soliris består av två tunga kedjor med 448 aminosyror och två lätta kedjor med 214 aminosyror och har en molekylvikt på cirka 148 kDa.

Soliris framställs i ett expressionssystem som utgörs av en murin myelomcellinje (NS0-cellinje) och renas genom affinitets- och jonbyteskromatografi. Tillverkningsprocessen för bulkläkemedelssubstansen inbegriper också specifik virusinaktivering och borttagningssteg.

Verkningsmekanism

Ekulizumab, det aktiva innehållsämnet i Soliris, är en hämmare av terminalt komplement som binder specifikt till komplementprotein C5 med hög affinitet och därigenom blockerar dess klyvning till C5a och C5b, vilket förhindrar att det terminala komplementkomplexet C5b-9 bildas. Ekulizumab bevarar de tidiga komponenter i komplementaktiveringen som är nödvändiga för opsonisering av mikroorganismer och clearance av immunkomplex.

Hos PNH-patienter blockeras den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed den komplement-medierade intravaskulära hemolysen vid behandling med Soliris.

Hos de flesta PNH-patienter är serumkoncentrationer av ekulizumab på omkring 35 mikrogram/ml tillräckligt för en i princip fullständig hämning av terminal komplement-medierad intravaskulär hemolys.

Hos PNH-patienter gav kronisk administrering av Soliris en snabb och ihållande minskning av den komplement-medierade hemolysaktiviteten.

Hos aHUS-patienter blockeras med Solirisbehandling den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed komplement-medierad trombotisk mikroangiopati.

Alla patienter som behandlats med Soliris enligt rekommendationerna visade på snabb och varaktig minskning av terminal komplementaktivitet. Hos alla aHUS patienter var serumkoncentration av ekulizumab på cirka 50–100 mikrogram/ml tillräcklig för i princip fullständig hämning av terminal komplement-aktivitet.

Hos aHUS-patienter resulterade kronisk administrering av Soliris i en snabb och varaktig minskning av komplement-medierad trombotisk mikroangiopati.

Hos patienter med refraktär gMG orsakar okontrollerad terminal komplementaktivering membranattackkomplex (MAC)-beroende lys och C5a-beroende inflammation runt den neuromuskulära förbindelsen (NMJ) som leder till rubbning i den neuromuskulära transmissionen. Kronisk administrering av Soliris resulterar i omedelbar, fullständig och ihållande hämning av terminal komplementaktivitet (serumkoncentrationer av ekulizumab ≥ 116 mikrogram/ml).

Hos patienter med NMOSD leder okontrollerad terminal komplementaktivering orsakad av antikroppar mot AQP4 bildande av MAC- och C5a-beroende inflammation, vilket leder till nekros av astrocyter och ökad permeabilitet genom blodhjärnbarriären, liksom död bland omgivande oligodendrocyter och neuron. Kronisk administrering av Soliris resulterar i omedelbar, fullständig och ihållande hämning av terminal komplementaktivitet (serumkoncentrationer av ekulizumab ≥ 116 mikrogram/ml).

Klinisk effekt och säkerhet

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Soliris säkerhet och effekt vid behandling av PNH-patienter med hemolys undersöktes i en 26 veckor lång, randomiserad, placebokontrollerad dubbelblindstudie (C04-001). PNH-patienter behandlades också med Soliris i en 52 veckor lång enarmad studie (C04-002), samt i en långtidsstudie som var en förlängningsstudie (E05-001). Patienterna fick meningokockvaccin innan de fick Soliris. I alla studierna var dosen av ekulizumab 600 mg var 7:e dag ± 2 dagar i 4 veckor, följt av 900 mg 7 ± 2 dagar senare och därefter med 900 mg var 14:e dag ± 2 dagar under hela studiens gång. Soliris administrerades som en intravenös infusion under 25–45 minuter (35 minuter ± 10 minuter). En icke-interventionell observationsregistrering hos patienter med PNH (M07-001) initierades även för att karakterisera det naturliga förloppet av PNH hos obehandlade patienter och det kliniska utfallet under behandling med Soliris.

I studien C04-001 (TRIUMPH) randomiserades PNH-patienter med minst 4 transfusioner under de föregående 12 månaderna, med minst 10 % PNH-celler (verifierat med flödescytometri) och med ett trombocytvärde på minst 100 000/mikroliter till antingen Soliris (n = 43) eller placebo (n = 44). Före randomiseringen genomgick alla patienter en initial observationsperiod för att bekräfta behovet av transfusion med röda blodkroppar och för att identifiera den hemoglobinkoncentration ("börvärdet") som skulle definiera varje patients hemoglobinstabilisering och transfusionsutfall. Hemoglobinbörvärdet var lägre än eller lika med 9 g/dl hos patienter med symtom och mindre än eller lika med 7 g/dl hos patienter utan symtom. Primära effektmått för effekt var hemoglobinstabilisering (patienter som bibehöll en hemoglobinkoncentration över hemoglobinbörvärdet och inte fick några transfusioner av röda blodkroppar under hela 26-veckorsperioden) och behovet av blodtransfusioner. Trötthet och hälsorelaterad livskvalitet var relevanta sekundära effektmått. Hemolysen övervakades i huvudsak genom mätning av LDH-serumhalter, och andelen PNH-blodkroppar följdes genom

flödescytometri. Patienter som fick antikoagulantia och systemiska kortikosteroider vid baslinjen fick fortsätta denna medicinerig. Huvudbaslinjeegenskaper balanserades (se tabell 2).

I C04-002-studien utan kontroll (SHEPHERD) fick PNH-patienter med minst en transfusion under de föregående 24 månaderna och minst 30 000 trombocyter/mikroliter Soliris under en 52-veckorsperiod. Samtidig medicinering inbegrep läkemedel mot trombos hos 63 % av patienterna och systemiska kortikosteroider hos 40 % av patienterna. Baslineegenskaperna visas i tabell 2.

Tabell 2: Patientdemografi och patientegenskaper i C04-001 och C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	Soliris N = 97
Medelålder (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kön – kvinnor (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Historik för aplastisk anemi eller MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidig behandling med antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidig behandling med steroider/immunosuppressorer (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Avbruten behandling	10	2	1
Enheter röda blodkroppar under föregående 12 månader (median (kv1, kv3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Medel-Hgb-halt (g/dl) vid börvärde (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH-halter före behandling (median, E/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Fritt hemoglobin vid baslinjen (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH-studien hade patienter som behandlades med Soliris signifikant lägre ($p < 0,001$) hemolys, vilket gav en förbättring av anemin som visade sig som ökad hemoglobinstabilisering och minskat behov av transfusioner med röda blodkroppar jämfört med placebobehandlade patienter (se tabell 3). Dessa effekter observerades hos patienter i var och en av de tre transfusionsstrata för röda blodkroppar som fastställdes före studien (4–14 enheter, 15–25 enheter, >25 enheter). Efter 3 veckors behandling med Soliris rapporterade patienterna minskad trötthet och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet. På grund av studiens storlek och varaktighet kunde Soliris effekt på tromboshändelser inte bestämmas. I SHEPHERD-studien fullföljde 96 av 97 rekryterade patienter studien (en patient dog efter en tromboshändelse). En minskning av den intravaskulära hemolysen, mätt som LDH-serumhalter, bibehölls under behandlingsperioden och resulterade i att transfusion kunde undvikas i större utsträckning, samt ett minskat behov av transfusion med röda blodkroppar och minskad trötthet. Se tabell 3.

Tabell 3: Effektutfall i C04-001 och C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Soliris N = 43	P-värde	Soliris N = 97	P-värde
Procentandel patienter med stabiliserade hemoglobinhalt vid studiens slut	0	49	< 0,001	Inte tillgängligt	
Enheter röda blodkroppar för transfusion under behandling (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Ingen transfusion under behandlingen (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-halter vid studiens slut (median, E/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC för LDH vid studiens slut (median, E/l x dag)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Fritt hemoglobin vid studiens slut (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (effektstorlek)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Resultat från studien C04-002 hänför sig till jämförelser före och efter studien.

Av de 195 patienter som kom från C04-001, C04-002 och andra inledande studier rekryterades Soliris-behandlade PNH-patienter till en långtidsförlängningsstudie (E05-001). Alla patienter bibehöll en minskad intravaskulär hemolys under en sammanlagd exponeringstid för Soliris på från 10 till 54 månader. Färre tromboshändelser inträffade med Soliris-behandling än under samma tidsperiod före behandling. Detta visades dock i kliniska studier utan kontroll.

PNH-registret (M07-001) användes för att utvärdera effekten av Soliris hos PNH-patienter utan tidigare RBC-transfusion. Dessa patienter hade en hög sjukdomsaktivitet som definierades av ökad hemolys ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) samt förekomst av ett eller flera relaterade kliniska symtom: trötthet, hemoglobinuri, buksmärta, andnöd (dyspné), anemi (hemoglobin $< 100 \text{ g/l}$), allvarlig vaskulär händelse (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion.

I PNH-registret sågs patienter som behandlades med Soliris ha en reducerad hemolys samt associerade symtom. Vid 6 månader hade patienter som behandlades med Soliris utan tidigare RBC-transfusioner signifikant ($p < 0,001$) reducerade LDH-nivåer (median LDH 305 U/l; tabell 4). Vidare erhöll 74 % av patienterna som inte fått transfusion tidigare och som behandlades med Soliris kliniskt meningsfulla förbättringar av FACIT-Fatiguepoäng (dvs. en ökning med 4 poäng eller mer) och 84 % av EORTC-Fatiguepoäng (dvs. en minskning med 10 poäng eller mer).

Tabell 4: Effektivitetsmått (LDH-nivå och FACIT-Fatigue) hos patienter med PNH utan tidigare transfusion i M07-001

	M07-001
Parameter	Soliris Utan transfusion
LDH-nivå vid baslinje (median, U/l)	N = 43 1447
LDH-nivå vid 6 månader (median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatiguepoäng vid baslinje (median)	N = 25 32
FACIT-Fatiguepoäng vid senaste tillgängliga mätningen (median)	N = 31 44

FACIT-Fatigue mäts i skalan 0–52, där högre värden indikerar mindre trötthet

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Data från 100 patienter i fyra prospektiva kontrollerade studier, tre hos vuxna och ungdomar (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), en hos pediatrika patienter och ungdomar (C10-003) och 30 patienter i en retrospektiv studie (C09-001r) användes för att utvärdera effekten av Soliris vid behandling av aHUS.

Studie C08-002A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter i den tidiga fasen av aHUS med tecken på klinisk trombotisk mikroangiopati påvisad med trombocytantal $\leq 150 \times 10^9/l$ trots plasmaterapi (PT), och LDH och serumkreatinin över övre normalgränsen. Studie C08-003A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter som en längre tid haft aHUS utan synbara tecken på klinisk trombotisk mikroangiopatisk manifestation och behandlas med kronisk plasmaterapi (≥ 1 PT-behandling varannan vecka och inte mer än 3 PT-behandlingar/vecka under minst 8 veckor innan den första dosen). Patienter i båda prospektiva studierna behandlades med Soliris i 26 veckor och de flesta patienterna ingick i en långtids öppen förlängningsstudie. Alla patienterna som inkluderades i båda prospektiva studierna hade en ADAMTS-13 nivå över 5 %.

Patienterna fick antingen vaccinering mot meningokocker före Solirisbehandlingen eller förebyggande behandling med lämplig antibiotika i 2 veckor efter vaccinationen. I samtliga studier var dosen av Soliris till vuxna och ungdomar med aHUS 900 mg var 7 ± 2 dagar i 4 veckor, följt av 1 200 mg 7 ± 2 dagar senare, därefter 1200 mg var 14 ± 2 dagar så länge studien pågick. Soliris administrerades som en intravenös infusion under 35 minuter. Doseringsregimen hos barn och ungdomar som vägde mindre än 40 kg baserades på farmakokinetisk (PK) simulering, som identifierade rekommenderad dos och baserades på kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Primärt effektmått var förändringen av antalet trombocyter från utgångsvärdet i studien C08-002A/B och frihet från trombotisk mikroangiopatisk (TMA) händelse i studien C08-003A/B. Ytterligare effektmått var antal TMA-behandlingar, hematologisk normalisering, komplett TMA svar, förändringar i LDH, njurfunktion och livskvalitet. Frihet från TMA-händelser definierades som frånvaro under minst 12 veckor av följande: minskning i trombocytantal på > 25 % från baslinjen, PT och ny dialys. TMA-behandlingar definierades som PT eller ny dialys. Hematologisk normalisering definierades som normalisering av trombocytantalet och LDH-nivåer som kvarstod i ≥ 2 på varandra följande mätningar i ≥ 4 veckor. Komplet TMA svar definierades som hematologisk normalisering och en ≥ 25 % minskning av serumkreatinin som kvarstod i ≥ 2 på varandra följande mätningar i ≥ 4 veckor.

Baslinjevärden visas i tabell 5.

Tabell 5: Demografiska patientdata och egenskaper ifrån C08-002A/B och C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
Tid från första diagnos till screening angivet i månader, median (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tid från pågående klinisk TMA-manifestation till screening angivet i månader, median (min, max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Antal PT-behandlingstillfällen för pågående klinisk TMA-manifestation, median (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Antal PT-behandlingstillfällen inom 7 dagar innan första dosen av ekulizumab, median (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Baslinje trombocyter ($\times 10^9/l$), medeltal (SD)	109 (32)	228 (78)
Baslinje LDH (E/l), medeltal (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienter utan identifierad mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patienter i aHUS-studien C08-002A/B fick Soliris i minst 26 veckor. Efter att den inledande 26 veckor långa behandlingsperioden avslutats fortsatte de flesta patienterna att få Soliris genom att anmäla sig till en förlängningsstudie. I aHUS-studien C08-002A/B, var mediantiden för Soliris-behandlingen cirka 100 veckor (intervall: 2 veckor till 145 veckor).

En minskning av terminal komplementaktivitet och en ökning av trombocyterna i förhållande till utgångsläget observerades efter insättande av Solirisbehandling. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos samtliga patienter efter påbörjandet av Solirisbehandling. Tabell 6 sammanfattar effektresultaten från aHUS Studien C08-002A/B. Alla effektmåttvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare två patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av normalisering av LDH (1 patient) och sänkt serumkreatinin (2 patienter), när behandlingen pågått i mer än 26 veckor.

Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades och bibehölls under Soliris-behandling. Fyra av fem patienter som behövde dialys vid inträdet i studien kunde avbryta sin dialys under hela Solirisbehandling och en patient utvecklade nytt dialysbehov. Patienterna rapporterade förbättrad hälsorelaterad livskvalitet (QoL).

I aHUS-studien C08-002A/B, sågs liknande effekter med Solirisbehandling som hos patienter med eller utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner.

Patienterna i aHUS-studien C08-003A/B fick Soliris i minst 26 veckor. Efter slutförandet av den inledande 26 veckor långa behandlingsperioden fortsatte de flesta patienter att få Soliris genom att anmäla sig till en fortsättningsstudie. I aHUS-studien C08-003A/B var mediandurationen av Soliris-behandling cirka 114 veckor (intervall: 26 till 129 veckor). Tabell 6 sammanfattar effektresultaten för aHUS studien C08-003A/B.

I aHUS-studien C08-003A/B observerades liknande effekter med Solirisbehandling som hos patienter med och utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos samtliga patienter efter påbörjande av Solirisbehandling. Alla effektmåttvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare sex patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av sänkt serumkreatinin när behandlingen pågått i mer än 26 veckor. Ingen patient behövde ny dialys med Soliris. Njurfunktionen, mätt som median eGFR, ökade under Soliris-behandlingen.

Tabell 6: Effektnresultat från prospektiva aHUS-studier C08-002A/B och C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹
Normalisering av trombocytantalet				
Alla patienter, n (%) (95 % CI)	14 (82) (57–96)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Patienter med avvikande baslinje, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
TMA-händelsefri, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
TMA-intervention				
Dagligen före ekulizumab, median (min, max)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Dagligen under ekulizumab, median (min, max)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
P-värde	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001
CKD-förbättring av ≥1 steg, n (%) (95 % CI)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFR-förändring ml/min/1,73 m ² : median (intervall)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR-förbättring ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95 % CI)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Förändring av Hb >20 g/L, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Hematologisk normalisering, n (%) (95 % CI)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Fullständigt TMA-svar, n (%) (95 % CI)	11(65) (38–86)	13(76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11(55) (32–77)

¹. Vid data cut-off (20 april 2012)² Studie C08-002: 3 patienter fick ESA som avbröts efter insättning av ekulizumab³ Studie C08-003: 8 patienter fick ESA som avbröts hos 3 patienter vid ekulizumabterapi

aHUS-studie C10-004 omfattade 41 patienter som uppvisade tecken på trombotiska mikroangiopati-komplikationer (TMA). För att kvalificeras för rekrytering, skulle patienterna ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum och serumkreatinin över högsta gränsen för normalvärdet, utan behov av kronisk dialys. Medianpatientens ålder var 35 (intervall: 18 till 80 år). Alla rekryterade patienter i aHUS-studie C10-004 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtio procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 35 patienter fick PE/PI före ekulizumab. Tabell 7 sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen hos patienter rekryterade till aHUS C10-004.

Tabell 7: Egenskaper vid baslinjen hos patienter inregistrerade i aHUS-studie C10-004

Parameter	aHUS-studie C10-004 N = 41
Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Trombocytantal vid baslinjen ($\times 10^9/L$), median (min, max)	125 (16; 332)
LDH (U/L) vid baslinjen, median (min, max)	375 (131; 3318)

eGFR (ml/min/1,73m ²) vid baslinjen, median (min, max)	10 (6; 53)
--	------------

Patienter i aHUS-studie C10-004 fick Soliris under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats, valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling.

Minskning av terminal komplementaktivitet och förhöjda trombocyter i förhållande till baslinjen observerades efter behandlingsstart med Soliris. Soliris minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visas genom en ökning i medelvärdet för trombocytantalet från baseline till 26 veckor. I aHUS C10-004 ökade medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet från $119 \pm 66 \times 10^9/L$ vid baseline till $200 \pm 84 \times 10^9/L$ på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet vid vecka 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Njurfunktion, mätt som eGFR, förbättrades under Soliris-behandling. 20 av de 24 patienterna som fick dialys vid baslinjen kunde avbryta dialysen under behandling med Soliris. Tabell 8 sammanfattar effektresultaten för aHUS-studie C10-004.

Tabell 8: Effekresultat för prospektiva aHUS-studie C10-004

Effektparameter	aHUS-studie C10-004 (N = 41) Vid 26 veckor
Förändring i trombocytantal vid vecka 26 ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematologisk normalisering, n (%)	36 (88)
Medianvaraktighet av hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	46 (10, 74)
Fullständigt TMA-svar, n (%)	23 (56)
Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹	42 (6, 74)
TMA-händelsefri status, n (%)	37 (90)
95 % CI	77; 97
Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall)	
Före ekulizumab	0,63 (0, 1,38)
Under ekulizumabbehandling	0 (0, 0,58)

¹ Till data cut-off (4 september 2012), med en median-varaktighet av Soliris-behandling på 50 veckor (intervall: 13 veckor till 86 veckor).

Längre tids behandling med Soliris (median 52 veckor med ett intervall från 15 till 126 veckor) associerades med en ökad grad av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos vuxna patienter med aHUS. När Soliris behandlingen fortsatte i mer än 26 veckor fick ytterligare tre patienter (63 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och ytterligare fyra patienter (98 % av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 25 av 41 patienter (61 %) förbättrat eGFR till ≥ 15 ml/min/1,73 m² från baslinjen.

Refraktär generaliserad myasthenia gravis

Data från 139 patienter i två prospektiva kontrollerade studier (studierna C08-001 och ECU-MG-301) och en öppen förlängningsprövning (studie ECU-MG-302) användes för att utvärdera effekten för Soliris vid behandling av patienter med refraktär gMG.

Studien ECU-MG (REGAIN) var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3 under 26 veckor av Soliris på patienter där tidigare behandlingar misslyckats och patienterna hade kvarstående symtom. Etthundraarton (118) av de 125 (94 %) patienterna fullföljde behandlingsperioden på 26 veckor och 117 (94 %) patienter skrevs därefter in i studie ECU-MG-302, en öppen multicenterförlängningsstudie av säkerhet och effekt under lång tid, i vilken alla patienter fick Soliris-behandling.

I studie ECU-MG-301 randomiserades gMG-patienter med ett positivt serologitest för anti-AChR-

antikroppar, klinisk klassificering av MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) i klass II till IV och en totalpoäng för MG-ADL på ≥ 6 , antingen till Soliris (n = 62) eller placebo (n = 63). Alla patienter som ingick i prövningen var patienter med refraktär gMG och uppfyllde följande fördefinierade kriterier:

1) Misslyckad behandling under minst ett år med 2 eller fler immunhämmande behandlingar (antingen i kombination eller som monoterapi), dvs. patienter med fortsatt försämring av vardagsaktiviteter trots immunhämmande behandlingar

ELLER

2) Minst en misslyckad immunhämmande behandling och har behövt kroniskt plasmautbyte eller IVIg för att kontrollera symtomen, dvs. patienter som har behövt regelbundet plasmautbyte eller IVIg för behandling av muskelsvaghet minst var tredje månad under de senaste 12 månaderna.

Patienterna fick meningokockvaccination innan behandling med Soliris sattes in eller fick profylaxbehandling med lämplig antibiotika tills 2 veckor efter vaccinationen. I studierna ECU-MG-301 och ECU-MG-302 var Solaris-dosen till vuxna patienter med refraktär gMG 900 mg var 7 ± 2 dagar under 4 veckor, följt av 1 200 mg vid vecka 5 ± 2 dagar, därefter 1 200 mg var 14 ± 2 dagar under studietiden. Soliris administrerades som en intravenös transfusion under 35 minuter.

Tabell 9 visar egenskaperna vid baslinjen för patienter med refraktär gMG som ingick i studie ECU-MG-301.

Tabell 9: Patientdemografi och egenskaper i studie ECU-MG-301

	Soliris (n = 62)	Placebo (n = 63)
Ålder vid MG-diagnos (år), Medel (min, max)	38,0 (5,9, 70,8)	38,1 (7,7, 78,0)
Kvinna, n (%)	41 (66,1)	41 (65,1)
Varaktighet för MG (år), Medel (min, max)	9,9 (1,3; 29,7)	9,2 (1,0; 33,8)
MG-ADL-poäng vid baslinjen		
Medel (SD)	10,5 (3,06)	9,9 (2,58)
Median	10,0	9,0
QMG-poäng vid baslinjen		
Medel (SD)	17,3 (5,10)	16,9 (5,56)
Median	17,0	16,0
≥ 3 tidigare immunhämmande behandlingar* efter diagnos, n (%)	31 (50,0)	34 (54,0)
Antal patienter med tidigare exacerbationer efter diagnos, n (%)	46 (74,2)	52 (82,5)
Antal patienter med tidigare MG-kris efter diagnos, n (%)	13 (21,0)	10 (15,9)
Eventuell tidigare andningsstöd efter diagnos, n (%)	15 (24,2)	14 (22,2)
Eventuell tidigare intubering efter diagnos (MGFA klass V), n (%)	11 (17,7)	9 (14,3)

* Immunhämmande medel inkluderar, men är inte begränsade till, kortikosteroider, azatioprin, mykofenolat, metotrexat, cyklosporin, takrolimus, eller cyklofosamid.

Det primära effektmåttet för studie ECU-MG-301 var förändringen från baslinjen av den totala poängen för MG-skalan för vardagsaktiviteter (MG-ADL – ett patientrapporterat mått som validerades genom totalpoäng för gMG) vid vecka 26. Primäranalysen av MG-ADL var en Worst-Rank ANCOVA med en medelpoäng på 56,6 poäng för Soliris och 68,3 poäng för placebogrupperna baserat på 125

studiepatienter ($p = 0,0698$).

Det huvudsakliga sekundära effektmåttet var förändring från baslinjen av den totala poängen vid vecka 26 enligt det kvantitativa poängsystemet för MG (QMG – ett läkarrapporterat utfallsmått som validerats i gMG). Den primära analysen av QMG var Worst Rank ANCOVA med en poäng på 54,7 för Soliris och 70,7 för placebo baserat på 125 studiepatienter ($p = 0,0129$).

Effektmåtten för de förspecifierade upprepade mätanalyserna för de primära och sekundära effektmåtten finns i tabell 10.

Tabell 10: ECU-MG-301 Förändringar i effektmått från baslinjen till vecka 26

Effektmått: total poängförändring från baslinjen vid vecka 26	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Soliris-förändring i förhållande till placebo – LS medelskillnad (95 % CI)	p-värde (med analys av upprepade mätningar)
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 = Standardfel för medel-KI = konfidensintervall MGC = Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL-15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15

I studie ECU-MG-301 definierades ett kliniskt svar i totalpoängen för MG-ADL som en förbättring med minst 3 poäng. Andelen med kliniskt svar vid vecka 26 utan akuta behandlingar var 59,7 % med Soliris-behandling jämfört med 39,7 % med placebo ($p = 0,0229$).

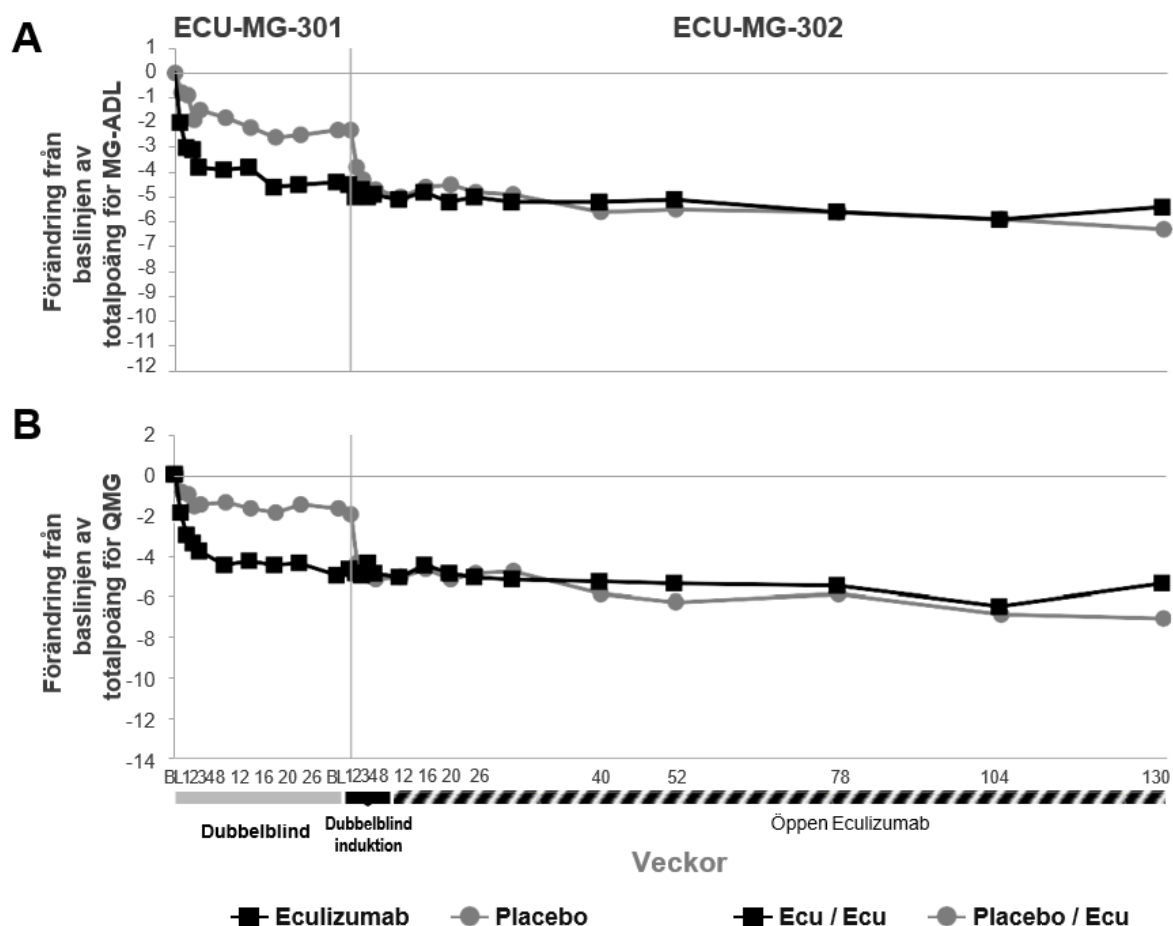
I studie ECU-MG-301 definierades ett kliniskt svar i totalpoängen för QMG som minst 5 poängs förbättring. Andelen kliniskt svarande vid vecka 26 utan akut behandling var 45,2 % med Soliris-behandling jämfört med 19 % med placebo ($p = 0,0018$).

Tabell 11 visar en översikt över de patienter som rapporterat klinisk försämring och patienter som behövde akut behandling under de 26 veckorna.

Tabell 11: Klinisk försämring och akut behandling i ECU-MG-301

Variabel	Statistik	Placebo (N = 63)	Soliris (N = 62)
Totalt antal patienter som rapporterade klinisk försämring	n (%)	15 (23,8)	6 (9,7)
Totalt antal patienter som behövde akut behandling	n (%)	12 (19,0)	6 (9,7)

Av de 125 patienter som rekryterades till ECU-MG-301, skrevs 117 patienter därefter in i en långtidsförlängningsstudie (studie ECU-MG-302), i vilken alla fick Soliris. Patienter som tidigare behandlats med Soliris i studie ECU-MG-301 fortsatte att uppvisa kvarstående effekt av Soliris för samtliga värden (MG-ADL, QMG, MGC och MG-QoL15) under ytterligare 130 veckors behandling med ekulizumab i studie ECU-MG-302. Hos patienterna som fick placebo i studie ECU-MG-301 (placebo/ekulizumab-armen i studie ECU-MG-302) inträffade förbättringen efter insättning av ekulizumab och kvarstod i mer än 130 veckor i studie ECU-MG-302. I figur 1 visas förändringen från baslinjen av MG-ADL (A) och QMG (B) efter 26 veckors behandling i studie ECU-MG-301 och 130 veckors behandling (n=80 patienter) i studie ECU-MG-302.



Figur 1: Medelförändringar från baslinjen av MG-ADL (1A) och QMG (1B) under studierna ECU-MG-301 och ECU-MG-302

I studie ECU-MG-302 hade läkarna möjlighet att justera bakgrundsbehandlingar med immunhämmande medel. Under dessa förhållanden minskade 65,0 % av patienterna sin dagliga dos av minst 1 immunhämmande medel och 43,6 % av patienterna slutade med en pågående immunhämmande behandling. Det vanligaste skälet till ändring av den immunhämmande behandlingen var förbättrade MG-symtom.

Tjugotvå (22) (17,6 %) äldre patienter (>65 år) med refraktär gMG behandlades med Soliris i de kliniska prövningarna. Inga väsentliga åldersrelaterade skillnader av säkerhet och effekt observerades.

Neuromyelitis optica spektrumtillstånd

Data från 143 patienter i en kontrollerad studie (studie ECU-NMO-301) och från 119 patienter som fortsatte i en öppen förlängningsprövning (studie ECU-NMO-302) användes för att utvärdera effekten och säkerheten för Soliris vid behandling av patienter med NMOSD.

Studie ECU-NMO-301 var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad multicenterstudie av Soliris i fas 3, på patienter med NMOSD.

I studie ECU-NMO-301 randomiserades patienter med NMOSD som hade positivt serologiskt test avseende antikroppar mot AQP4, anamnes på minst två recidiv under de senaste 12 månaderna eller tre recidiv under de senaste 24 månaderna, varav minst ett under de 12 månaderna före screening, samt ≤ 7 poäng på skalan Expanded Disability Status Scale (EDSS), i förhållandet 2:1 till antingen Soliris (n=96) eller placebo (n=47). Bakgrundsbehandling med immunhämmande medel i stabil dos var tillåten under studien, med undantag av rituximab och mitoxantron.

Patienterna fick antingen meningokockvaccin minst 2 veckor innan behandlingen med Soliris inleddes, eller profylaktisk behandling med lämpliga antibiotika tills det gått 2 veckor efter vaccination. I det kliniska utvecklingsprogrammet för ekulizumab vid NMOSD var Solirisdosen till vuxna patienter med NMOSD 900 mg var 7:e $\pm$ 2 dagar i 4 veckor, följt av 1 200 mg vid vecka 5 $\pm$ 2 dagar, därefter 1 200 mg var 14:e $\pm$ 2 dagar under hela studietiden. Soliris gavs som intravenös infusion under 35 minuter.

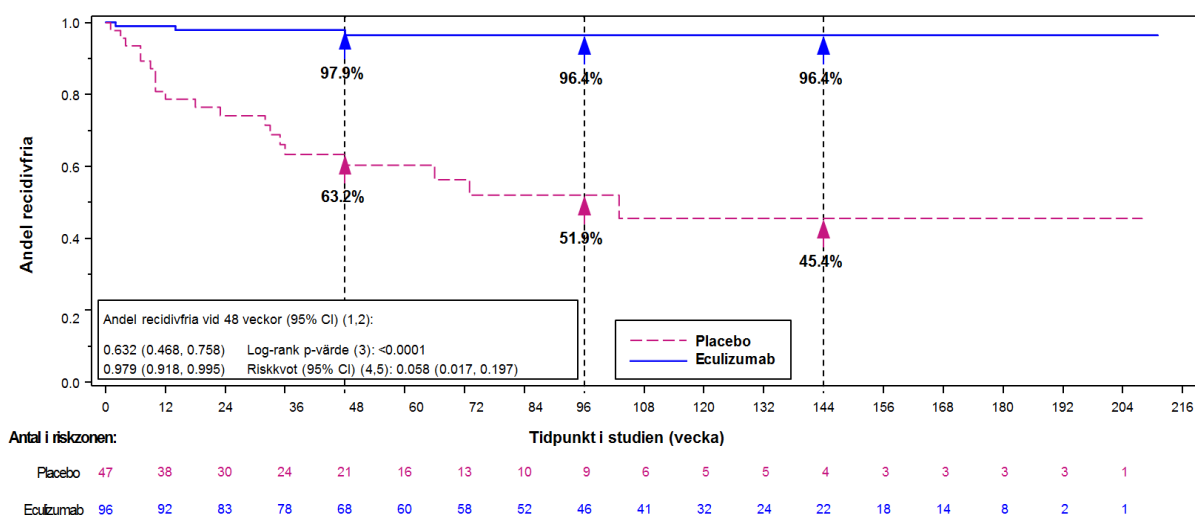
Majoriteten (90,9 %) av patienterna var kvinnor. Ungefär hälften var kaukasier (49,0 %). Medianåldern vid den första dosen studieläkemedel var 45 år.

Tabell 12: Sjukdomsanamnes och baslinjsegenskaper för patienterna i studie ECU-NMO-301

Variabel	Statistik	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)	Totalt (N = 143)
NMOSD-anamnes				
Ålder vid första kliniska presentation av NMOSD (år)	Medel (SD)	38,5 (14,98)	35,8 (14,03)	36,6 (14,35)
	Median	38,0	35,5	36,0
	Min; Max	12, 73	5, 66	5, 73
Tid från första kliniska presentationen av NMOSD till första dosen studie-läkemedel (år)	Medel (SD)	6,601 (6,5863)	8,156 (8,5792)	7,645 (7,9894)
	Median	3,760	5,030	4,800
	Min; Max	0,51; 29,10	0,41; 44,85	0,41; 44,85
Historisk annualiserad recidivfrekvens under 24 månader före screening	Medel (SD)	2,07 (1,037)	1,94 (0,896)	1,99 (0,943)
	Median	1,92	1,85	1,92
	Min; Max	1,0; 6,4	1,0; 5,7	1,0; 6,4
Baslinjsegenskaper				
EDSS-poäng vid baslinjen	Medel (SD)	4,26 (1,510)	4,15 (1,646)	4,18 (1,598)
	Median	4,00	4,00	4,00
	Min; Max	1,0; 6,5	1,0; 7,0	1,0; 7,0
Ingen immun-hämmare vid baslinjen	n (%)	13 (27,7)	21 (21,9)	34 (23,8)

Förkortningar: Annualiserade recidivfrekvensen (ARR); EDSS = Expanded Disability Status Scale; Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica spektrumtillstånd; SD = standardavvikelse.

Primärt effektmått i studie ECU-NMO-301 var tid till första recidiv under studien, fastställt av en oberoende kommitté som var blindad för behandlingen. En signifikant effekt på tid till första fastställda recidiv under studien observerades för ekulizumab i jämförelse med placebo (relativ riskreduktion 94 %; riskkvot 0,058; $p < 0,0001$) (figur 2). Patienter behandlade med Soliris fick motsvarande förbättring av tid till första fastställda recidiv under studien, med eller utan samtidig IST-behandling.



Figur 2: Överlevnad enligt Kaplan-Meier-estimat för tid till första fastställda recidiv i studie ECU-NMO-301 – hela analysgruppen

Observera: Patienter som inte hade något fastställt recidiv under studien censurerades när studieperioden var slut.

Stratifierade analyser baseras på fyra randomiseringsstrata:

(i) lågt EDSS vid randomisering ($\leq 2,0$), (ii) högt EDSS ($\geq 2,5$ till ≤ 7) och behandlingsnaiv vid randomisering, (iii) högt EDSS ($\geq 2,5$ till ≤ 7) och fortsatt med samma immunhämmare (en eller flera) sedan sista recidivet vid randomisering, (iv) högt EDSS ($\geq 2,5$ till ≤ 7) och förändring av (en eller flera) immunhämmare sedan sista recidivet vid randomisering.

1 Baserat på Kaplan-Meier-skattning.

2 Baserat på komplementär log-log-transformation.

3 Baserat på stratifierat log-ranktest.

4 Baserat på stratifierad Cox-modell med proportionell risk.

5 Wald konfidensintervall.

Förkortningar: KI = konfidensintervall; EDSS = Expanded Disability Status Scale

Kvoten för den fastställda annualiserade recidivfrekvensen (ARR) under studien (95 % CI) för ekulizumab jämfört med placebo var 0,045 (0,013; 0,151), vilket motsvarar 95,5 % relativ minskning av fastställd ARR under studien för patienter behandlade med ekulizumab jämfört med placebo ($p < 0,0001$) (tabell 13).

Tabell 13: Fastställd annualiserad recidivfrekvens i studie ECU-NMO-301 – hela analysgruppen

Variabel	Statistik	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)
Totalt antal recidiv	Summa	21	3
Totalt antal patientår i studieperioden	n	52,41	171,32
Justerad fastställd ARR ^a	Frekvens	0,350	0,016
	95 % KI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Behandlingseffekt ^a	Frekvenskvot (ekulizumab/placebo)	...	0,045
	95 % KI	...	0,013; 0,151
	p-värde	...	<0,0001

^a Baserat på Poissonregression justerad för randomiseringsstrata och historisk ARR i 24 månader före screening.

Förkortningar: ARR = annualiserad recidivfrekvens; KI = konfidensintervall.

I jämförelse med placebobehandlade patienter hade patienter som behandlades med Soliris minskade annualiserade frekvenser av sjukhusinläggning (0,04 för Soliris och 0,31 för placebo), av intravenös kortikosteroidbehandling för akuta recidiv (0,07 för Soliris och 0,42 för placebo) samt av plasmautbyte (0,02 för Soliris och 0,19 för placebo).

Fördelningen av förändringar från baslinjen till studiens slut för andra sekundära effektmått var till fördel för ekulizumabbehandling jämfört med placebo för samtliga neurologiska funktionsnedsättningar (EDSS-poäng [$p=0,0597$] och mRS [nominellt $p=0,0154$]), funktionsnedsättning (HAI [nominellt $p=0,0002$]) och livskvalitet (EQ-5D VAS [nominellt $p=0,0309$] och EQ-5D-index [nominellt $p=0,0077$]).

Den slutliga analysen av studie ECU-NMO-302 visar på en signifikant och kliniskt meningsfull minskning av ARR under studien (bedömd av behandlande läkare) för ekulizumabbehandling, baserat på medianförändring (min; max) (-1,825 [-6,38; 1,02], $p<0,0001$) av historiskt ARR (24 månader före screening i studie ECU-NMO-301).

I studie ECU-NMO-302 hade läkarna möjlighet att justera bakgrundsbehandlingar med immunhämmande medel. Under dessa förhållanden var den vanligaste förändringen av den immunhämmande behandlingen en sänkning av dosen, vilket gällde 21,0 % av patienterna. Ytterligare 15,1 % av patienterna slutade med en pågående immunhämmande behandling.

Soliris (ekulizumab) har inte studerats för behandling av akut recidiv hos NMOSD-patienter.

Pediatrik population

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Totalt 7 pediatrika PNH patienter, med en medianvikt på 57,2 kg (i intervallet 48,6 till 69,8 kg), behandlades med Soliris i studien M07-005.

Behandling med ekulizumab enligt föreslagen doseringsregim i pediatrik population förknippades med en minskning av intravaskulär hemolys, mätt som LDH-halt i serum. Det resulterade också i en markant minskning eller elimination av blodtransfusioner, och en trend mot generell förbättring av allmänna funktioner. Effekten av ekulizumab-behandling hos pediatrika PNH patienter verkar vara överensstämmande med den som observerats i vuxna PNH patienter som deltagit i de pivotala kliniska PNH studierna (C04-001 och C04-002) (tabell 3 och 14).

Tabell 14: Effektnesultat från den pediatrika PNH studien M07-005

	Medelvärde (SD)	P-värde	
		Wilcoxon Signed Rank	Parade t-test
Förändring från baslinjen av LDH-halt vid 12 veckor (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC för LDH (E/l x dag)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Förändring från baslinjen av fritt hemoglobin vid 12 veckor (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Förändring från baslinjen på storleken av typ III RBC-klonen (Procent avvikande celler)	1,80 (358,1)		
Förändring från baslinjen av PedsQL TM 4.0 Generic Core scale vid 12 veckor (patienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Förändring från baslinjen av PedsQL TM 4.0 Generic Core scale vid 12 veckor (föräldrar)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737

	Medelvärde (SD)	P-värde	
		Wilcoxon Signed Rank	Parade t-test
Förändring från baslinjen av PedsQL™ Multidimensional Fatigue vid 12 veckor (patienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Förändring från baslinjen av PedsQL™ Multidimensional Fatigue vid 12 veckor (föräldrar)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Totalt 15 pediatrika patienter (i åldern 2 månader till 12 år) fick Soliris i aHUS-studien C09-001r. 47 % av patienterna hade en identifierad komplementreglerande faktormutation eller auto-antikroppar. Mediantiden från aHUS diagnos till första dosen av Soliris var 14 månader (intervall <1 till 110 månader). Mediantiden från nuvarande trombotisk mikroangiopati-manifestation till första dosen av Soliris var 1 månad (intervall < 1 till 16 månader). Mediantiden för Soliris-behandling var 16 veckor (variationsvidd 4–70 veckor) för barn < 2 år (n = 5) och 31 veckor (intervall 19 till 63 veckor) för barn 2 till < 12 år (n = 10).

Effektresultat tycktes generellt överensstämma för dessa barn med vad som observerades hos patienter inskrivna i de pivotala aHUS-studierna C08-002 och C08-003 (tabell 6). Inga pediatrika patienter behövde ny dialys under behandlingen med Soliris.

Tabell 15: Effektresultat hos pediatrika patienter i studie C09-001r

Effektparameter	< 2 år (n=5)	2 till < 12 år (n=10)	< 12 år (n=15)
Patienter med normalisering av trombocytantal, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fullständigt TMA-svar, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dagliga TMA-behandlingar, median (intervall) Innan ekulizumab Vid ekulizumab-behandling	1 (0; 2) < 1 (0; <1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	< 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Patienter med eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hos pediatrika patienter med kortvarig pågående svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA), som bekräftats före ekulizumabbehandlingen, kontrollerades TMA och njurfunktionen förbättrades (tabell 15).

Hos pediatrika patienter som under länge tid haft svår klinisk TMA som bekräftats före ekulizumabbehandlingen kontrollerades TMA. Njurfunktionen hade dock inte förändrats på grund av tidigare förekomst av obotliga njurskador (tabell 16).

Tabell 16: Effektresultat hos pediatrika patienter i studie C09-001r efter duration av aktuell svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA)

	Duration av pågående svår klinisk TMA-manifestation	
	< 2 månader N = 10 (%)	> 2 månader N = 5 (%)
Normalisering av trombocytantalet	9 (90)	5 (100)
TMA-händelsefri, status	8 (80)	3 (60)
Fullständigt TMA-svar	7 (70)	0

	Duration av pågående svår klinisk TMA-manifestation	
	< 2 månader N = 10 (%)	> 2 månader N = 5 (%)
eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*En patient visade eGFR-förbättring efter njurtransplantation

Totalt 22 pediatrika patienter och ungdomar (i åldern 5 månader till 17 år) fick Soliris under aHUS-studie C10-003.

I studie C10-003 skulle patienterna som ingick i studien ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum över högsta gränsen för normalvärdet och serumkreatininnivå ≥ 97 percentil för ålder, utan behov av kronisk dialys. Medianpatientens ålder var 6,5 år (intervall: 5 månader till 17 år). Patienter som var inregistrerade i aHUS C10-003 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtio procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 10 patienter fick PE/PI före ekulizumab. Tabell 17 sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen hos patienter rekryterade till aHUS C10-003.

Tabell 17: Egenskaper vid baseline hos pediatrika patienter och ungdomar inregistrerade i aHUS-studie C10-003

Parameter	1 månad till < 12 år (N= 18)	Alla patienter (N = 22)
Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Trombocytantal vid baslinjen ($\times 10^9/L$), median (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH vid baslinjen (U/L), median (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR vid baslinjen (ml/min/1,73 m ²), median (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patienter i aHUS C10-003 fick Soliris under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos alla patienter efter behandlingsstart med Soliris. Soliris minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visades genom en ökning i medelvärde för trombocytantalet vid baslinjen till 26 veckor. Medelvärde ($\pm$ SD) för trombocytantalet ökade från $88 \pm 42 \times 10^9/L$ vid baslinjen till $281 \pm 123 \times 10^9/l$ på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärde ($\pm$ SD) för trombocytantalet vid vecka 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades under Soliris-behandling. Nio av de 11 patienterna som fick dialys vid baslinjen behövde inte längre dialys vid studiedag 15 med ekulizumab-behandling. Svaren var liknande över alla åldrar från 5 månader till 17 år. Svaren på Soliris i aHUS C10-003 var liknande hos patienter med eller utan identifierade genmutationer som kodar komplementära regulatorfaktorproteiner eller autoantikroppar för faktor H.

Tabell 18 sammanfattar effektresultaten för aHUS C10-003.

Tabell 18: Effektergebnat för prospektiva aHUS-studie C10-003

Effektparameter	1 månad till < 12 år (N = 18) Vid 26 veckor	Alla patienter (N = 22) Vid 26 veckor
Fullständig hematologisk normalisering, n (%) Medianvaraktighet av fullständig hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Fullständigt TMA-svar, n (%) Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
TMA-händelsefri status, n (%) 95 % CI	17 (94) Inte tillgängligt	21 (96) 77; 99
Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall) Före ekulizumabbehandling, median Under ekulizumabbehandling, median	Inte tillgängligt Inte tillgängligt	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Förändring i eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) vid 26 veckor, median (intervall)	64 (0,146)	58 (0; 146)
CKD-förbättring med ≥ 1 steg, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI-händelsefri status, n (%) Ny dialyshändelsefri status, n (%) 95 % CI	16 (89) 18 (100) Inte tillgängligt	20 (91) 22 (100) 85;100

¹ Vid data cut-off (12 oktober 2012), med en median-varaktighet av Soliris behandling på 44 veckor (intervall: 1 dos till 88 veckor).

Längre tids behandling med Soliris (median 55 veckor med ett intervall från 1 dag till 107 veckor) associerades med en ökad hastighet av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos pediatrika patienter och ungdomar med aHUS. När Soliris-behandling pågick i mer än 26 veckor fick ytterligare en patient (68 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och ytterligare två patienter (91 % av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 19 av 22 patienter (86 %) förbättrat eGFR till ≥ 15 ml/min/1,73 m² från baslinjen. Ingen patient behövde ny dialys med Soliris.

Refraktär generaliserad myasthenia gravis

Totalt 11 patienter med refraktär gMG fick Soliris i studie ECU-MG-303. Medianvärdet (intervall) för kroppsvikt hos de behandlade patienterna var 59,7 kg (37,2 till 91,2 kg) vid baslinjen och medianvärdet (intervall) för ålder var 15 år (12 till 17 år) vid screening. Alla patienter som ingick i studien var patienter med refraktär gMG som uppfyllde ett eller flera av följande kriterier:

1. Misslyckad behandling ≥ 1 år med minst 1 IST, definierat som: (i) kvarstående svaghet med nedsatt förmåga att utföra vardagsaktiviteter, eller (ii) exacerbation av myasthenia gravis och/eller kris under pågående behandling, eller (iii) intolerans mot IST-behandlingar på grund av biverkning eller ett eller flera komorbida tillstånd.
2. Behövt underhållsbehandling med PE eller IVIg för att kontrollera symtomen (dvs. patienter som behövt regelbunden PE eller IVIg för behandling av muskelsvaghet minst var 3:e månad under de senaste 12 månaderna före screening).

Karakteristika vid baslinjen för pediatrika patienter med refraktär gMG som deltog i studie ECU-MG-303 beskrivs i tabell 19.

Tabell 19: Patientdemografi och patientegenskaper i studie ECU-MG-303

	Ekulizumab (n = 11)	
Kvinnor	n (%)	9 (81,8 %)
Varaktighet för MG (tid från MG-diagnos till första datum för studieläkemedel [år])	Medel (SD) Median (min, max)	3,99 (2,909) 2,90 (0,1; 8,8)
Total MG-ADL-poäng vid baslinjen	Medel (SD) Median (min, max)	5,0 (5,25) 4,0 (0; 19)
Total QMG-poäng vid baslinjen	Medel (SD) Median (min, max)	16,7 (5,64) 15,0 (10; 28)
MGFA-klassifikation vid screening	n (%)	
IIa		2 (18,2)
IIb		3 (27,3)
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		3 (27,3)
IVb		0
Patienter med tidigare MG-exacerbation inklusive MG-kris efter diagnos	n (%)	
Nej		4 (36,4)
Ja		7 (63,6)
Exacerbation		6 (54,5)
MG-kris		3 (27,3)
Kronisk IVIg-behandling vid baslinjen	n (%)	
Ja		6 (54,5)
Nej		5 (45,5)
Antal immunsuppressiva behandlingar vid baslinjen	n (%)	
0		2 (18,2)
1		4 (36,4)
2		5 (45,5)
Patienter med någon immunsuppressiv behandling ^a vid baslinjen n (%)	n (%)	
Kortikosteroider		8 (72,7)
Azatioprin		1 (9,1)
Mykofenolatmofetil		2 (18,2)
Takrolimus		3 (27,3)

^aImmunosuppressiva behandlingar omfattade kortikosteroider, azatioprin, cyklofosfamid, ciklosporin, metotrexat, mykofenolatmofetil eller takrolimus. Ingen patient fick ciklosporin, cyklofosfamid eller metotrexat vid baslinjen.

Förkortningar: IVIg = intravenöst immunglobulin; max = maximum; 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 = standardavvikelse

Det primära effektmåttet i studie ECU-MG-303 var förändringen från baslinjen i totalpoängen för QMG över tid, oavsett akut behandling. Pediatriska patienter som behandlades med Soliris visade en statistiskt signifikant förbättring från baslinjen i totalpoäng för QMG under hela behandlingsperioden

för primär utvärdering på 26 veckor. Resultaten för de primära och sekundära effektmåten i studie ECU-MG-303 visas i tabell 20.

Effekten av Soliris-behandling hos pediatrika patienter med refraktär gMG överensstämde med den som observerats hos vuxna patienter med refraktär gMG som ingick i den pivotala studien ECU-MG-301 (tabell 10).

Tabell 20: Effekttutfall i studie ECU-MG-303

Effektmått Förändring av totalpoäng från baslinjen vecka 26	LS-medel (SEM) 95 % KI
QMG	-5,8 (1,2) (-8,40, -3,13) n ^a = 10
Totalpoäng för MG-ADL	-2,3 (0,6) (-3,63, -1,03) n ^a = 10
Totalpoäng för MGC	-8,8 (1,9) (-12,92, -4,70) n ^a = 10

^an är antalet patienter vecka 26

Förkortningar: KI = konfidensintervall; LS = minsta kvadrat; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile; MGC = Myasthenia Gravis Composite; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis score for disease severity; SEM = standardfel för medelvärde; VAS = visuell analog skala

I studie ECU-MG-303 definierades kliniskt svar i totalpoängen för QMG och MG-ADL som en förbättring med minst 5 poäng respektive 3 poäng från baslinjen. Andelen patienter med kliniskt svar i totalpoängen för QMG och MG-ADL vecka 26 oavsett akut behandling var 70 % respektive 50 %. 10 patienter som fullföljde sitt besök vecka 26 uppnådde förbättrad status för MGFA Post-Interventional Status (MGFA-PIS) vecka 26. Sju (70 %) patienter uppnådde minimal manifestation av refraktär gMG vecka 26.

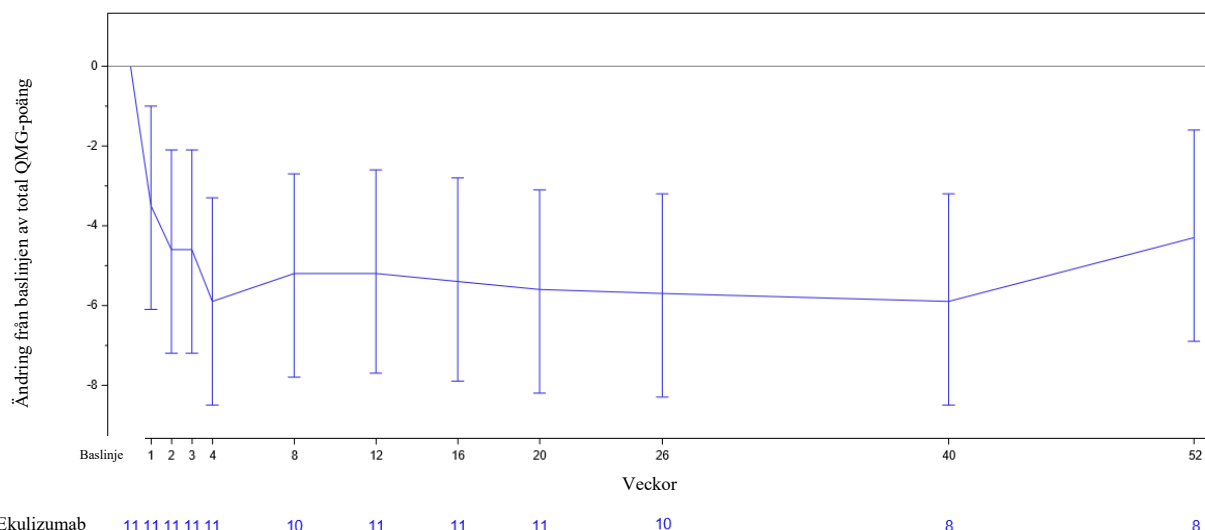
En händelse med klinisk försämring (MG-kris) som krävde akut behandling (PE) observerades hos 1 patient (9,1 %) under behandlingsperioden för primär utvärdering. Den akuta behandlingen administrerades mellan studiebesöken vecka 22 och vecka 24. Som ett resultat av detta och baserat på läkarens beslut bedömdes inte denna patient avseende QMG, MG-ADL eller andra effekter efter vecka 20 och deltog inte i förlängningsperioden. Ytterligare 2 patienter upplevde klinisk försämring (MG-kris) under förlängningsperioden som krävde akut behandling (PE och IVIg för det ena fallet av klinisk försämring och IVIg och 2 tilläggsbehandlingar med ekulizumab för det andra fallet).

Under hela studieperioden för pediatrika patienter med refraktär gMG (studie ECU-MG-303) minskade 4 av 11 patienter (36,4 %) sin dagliga dos av IST- eller antikolinesterasbehandling till följd av förbättrade MG-symtom. Ytterligare en patient (9,1 %) minskade först och ökade därefter sin dagliga dos under förlängningsperioden till följd av förbättrade respektive försämrade MG-symtom. En patient startade en ny kortikosteroidbehandling till följd av försämrade MG-symtom.

Långtidseffekt

Alla patienter som fullföljde den primära behandlingsperioden (N = 10) fortsatte med förlängningsperioden i upp till 208 behandlingsveckor. Endast två patienter fullföljde förlängningsperioden. Åtta deltagare lämnade studien under förlängningsperioden; av dessa övergick fyra deltagare till antingen kommersiellt tillgänglig Soliris eller Ultomiris eller övergick till en annan pågående Ultomiris-studie på barn.

Patienterna bibehöll konsekvent sitt svar under studien, vilket hade liknande omfattning som det svar som rapporterats under den initiala behandlingsperioden.



Figur 3: Ändring från baslinjen av total QMG-poäng (LS-medel och 95 % CI) oavsett akut behandling) under vecka 1 till vecka 52 med användning av en modell med upprepade mätningar

Förkortningar: LS = minsta kvadrat; KI = konfidensintervall.

Observera: Baslinje definieras som det senast tillgängliga bedömningsvärdet före den första infusionen med studieläkemedel.

Observera: Uppskattningar baseras på MMRM som inkluderade besöksförhållanden och baslinjevärde.

Medel är lika med 0. En kovariansstruktur med sammansatt symmetri användes.

Neuromyelitis optica spektrumtillstånd

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Soliris för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av NMOSD (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik och läkemedelsmetabolism

Metabolism

Humana antikroppar genomgår endocytotisk nedbrytning i cellerna i det retikuloendoteliala systemet. Ekulizumab innehåller endast naturligt förekommande aminosyror och har inga kända aktiva metaboliter. Humana antikroppar kataboliseras huvudsakligen av lysosomala enzymer till små peptider och aminosyror.

Eliminering

Inga specifika studier har gjorts för att klarlägga utsöndrings-/elimineringsvägarna för Soliris via lever, njurar, lungor eller mag-tarmsystem. Antikroppar utsöndras inte i normala njurar och kan inte filtreras av njurarna på grund av sin storlek.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Hos 40 patienter med PNH användes en 1-kompartimentmodell för att uppskatta de farmakokinetiska parametrarna efter flera doser. Medelvärde för clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/timme/kg, medelvärdet för distributionsvolymen var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg och medelvärdet för halveringstiden för eliminering var $11,3 \pm 3,4$ dagar. Jämviktsläget uppnås efter 4 veckor med doseringsregimen för vuxna med PNH.

Hos PNH-patienter korrelerar farmakodynamisk aktivitet direkt med serumkoncentrationerna av ekulizumab och upprätthållande av tröskelvärden ≥ 35 mikrogram/ml ger i princip fullständig blockering av den hemolytiska aktiviteten hos huvuddelen av PNH-patienterna.

En andra populationsfarmakokinetisk analys med standard 1-kompartiment-modell genomfördes med flerdos PK-data från 37 aHUS-patienter som fick den rekommenderade Solirisbehandlingen från studierna C08-002A/B och C08-003A/B. I den modellen var clearance för Soliris för en standard aHUS-patient som väger 70 kg 0,0139 l/timme och distributionsvolymen var 5,6 l. Eliminationshalveringstiden var 297 timmar (ca 12,4 dagar).

Den andra populationens PK-modell tillämpades på PK-data för flera doser från 22 pediatrika patienter med aHUS som fick den rekommenderade regimen med Soliris i aHUS C10-003. Clearance och volymfördelning av Soliris är viktberoende, vilket ligger till grund för en viktbestämd dosregim hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Clearancevärden för Soliris hos pediatrika patienter med aHUS var 10,4, 5,3 och 2,2 ml/h med en kroppsvikt på 70, 30 och 10 kg och de motsvarande värdena för volymfördelning var 5,23, 2,76 och 1,21 l. Den motsvarande halveringstiden för eliminering var nästan oförändrad inom ett intervall på 349 till 378 h (cirka 14,5 till 15,8 dagar).

Clearance och halveringstiden för ekulizumab utvärderades också under plasmautbytesinterventioner. Plasmautbyte resulterade i en ca 50 % nedgång i ekulizumabkoncentrationer efter en 1 timmes intervention och eliminationshalveringstiden av ekulizumab reducerades till 52,4 timmar. Kompletterande dosering rekommenderas när Soliris ges till aHUS-patienter som får plasmainfusion eller utbyte (se avsnitt 4.2).

Alla aHUS-patienter behandlade med Soliris enligt rekommendationerna visade snabb och varaktig minskning av terminal komplement-aktivitet. Hos aHUS-patienter korrelerar den farmakodynamiska aktiviteten direkt med ekulizumabs serumkoncentrationer och vidmakthållande av dalvärden på över 50 mikrogram/ml resulterar i princip i fullständig blockering av terminal komplementaktivitet hos alla aHUS-patienter.

PK-parametrarna är enhetliga för PNH-, aHUS-, refraktär gMG- och NMOSD-populationerna.

Farmakodynamisk aktivitet som uppmäts vid fria C5-koncentrationer på $< 0,5$ ug/ml korrelerar med väsentligen fullständig blockad av terminal komplementaktivitet hos patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD.

Speciella populationer

Inga dedikerade studier har gjorts för att klarlägga farmakokinetiken för Soliris till speciella patientpopulationer identifierade genom kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion. Populationsfarmakokinetiska (PopPK-)analyser av data som samlats in i studier av PNH-, aHUS-, gMG- och NMOSD-patienter visade att kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion inte påverkar PK för ekulizumab.

Pediatrik population

Ekulizumabs farmakokinetik utvärderades i studie M07-005 hos pediatrika PNH patienter (i åldrarna 11 till yngre än 18 år) i studie C08-002, C08-003, C09-001r och C10-003 hos pediatrika patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) och i studie ECU-MG-303 hos pediatrika patienter med refraktär gMG (i åldern 12 år till yngre än 18 år) visade PopPK-analys att för PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD var kroppsvikt en signifikant kovariabel som krävde kroppsviktsbaserad dosering för pediatrika patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ekulizumabs specificitet för C5 i humant serum bedömdes i två *in vitro*-studier.

Ekulizumabs vävnadskorsreaktivitet bedömdes genom bestämning av bindningen till en panel med 38 humana vävnader. C5-expressionen i den humana vävnadspanel som testades i denna studie överensstämmer med publicerade rapporter om C5-expression, eftersom C5 har rapporterats i glatt muskulatur, tvärstrimmig muskulatur och proximalt tubulärt njurepitel. Ingen oväntad vävnadskorsreaktivitet observerades.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med ekulizumab på grund av avsaknad av farmakologisk aktivitet hos icke-humana arter.

I en 26-veckors toxicitetsstudie som genomfördes på mus med en surrogatantikropp riktad mot murint C5 påverkade behandlingen ingen av de toxicitetsparametrar som mättes. Under studien blockerades den hemolytiska aktiviteten effektivt i både hon- och hanmöss.

Inga tydligt behandlingsrelaterade effekter eller biverkningar observerades under reproduktionstoxikologiska studier på möss med en surrogatantikropp för hämning av terminalt komplement, som användes för att bedöma reproduktionssäkerheten för C5-blockad. Dessa studier inkluderade bedömning av fertilitet och tidig embryonal utveckling, utvecklingstoxicitet samt pre- och postnatal utveckling.

När modern exponerades för antikroppen under organogenesen observerades två fall av retinal dysplasi och ett fall av navelbräck hos 230 avkommor födda av mödrar som hade exponerats för den högre antikropps-dosen (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade humana dosen av Soliris, baserat på en jämförelse av kroppsvikt). Exponeringen ökade dock inte missfallsfrekvensen eller neonataldödligheten.

Inga djurstudier har gjorts för att utvärdera ekulizumabs gentoxiska och carcinogena potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Monobasiskt natriumfosfat
Dibasiskt natriumfosfat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

Efter spädning ska läkemedlet användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet har dock visats under 24 timmar vid 2°C–8°C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Flaskor med Soliris i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 3 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml koncentrat i injektionsflaska (typ I-glas) med gummipropp (silikonerat butylgummi) och en försegling (aluminium) med snäpplock (polypropylen).

Förpackningsstorleken är en flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering ska Soliris-lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Läkemedlet får inte användas om det innehåller partiklar eller är missfärgat.

Instruktioner

Rekonstituering och spädning ska göras i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik.

Dra upp den totala mängden Soliris ur flaskan eller flaskorna med en steril spruta.

Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.

Späd Soliris till en slutkoncentration på 5 mg/ml genom tillsats till infusionspåsen med användning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska eller 5 % dextros i vatten som spädningsvätska.

Slutvolymen för en lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för dosen 300 mg, 120 ml för dosen 600 mg, 180 ml för dosen 900 mg, och 240 ml för dosen 1 200 mg. Lösningen ska vara klar och färglös.

Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda lösningen för att säkerställa att produkten och spädningsvätskan blandas ordentligt.

Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur före administrering.

Kasta eventuella rester i flaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/393/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 juni 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 18 juni 2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med nationell behörig myndighet om detaljerna för ett kontrollerat distributionssystem och utbildningsmaterial inklusive ett patientsäkerhetskort, samt genomföra sådana program nationellt för att säkerställa följande:

1. All vårdpersonal som kan komma att förskriva ekulizumab erhåller lämpligt utbildningsmaterial.
2. Alla patienter som behandlas med ekulizumab erhåller ett patientsäkerhetskort.
3. Distribution av läkemedlet endast är möjlig efter skriftlig bekräftelse att patienten har vaccinerats eller kommer att vaccineras mot meningokocker och får antibiotika-profylax.
4. Påminnelser om vaccination skickas ut till förskrivare.

Utbildningsmaterialet ska vara överenskommet med nationell behörig myndighet och ska innehålla följande:

- Produktresumé
- Förskrivningsguide
- Bipacksedel
- Informationsbroschyr till patienter/föräldrar
- Patientsäkerhetskort

Förskrivningsguiden ska vara indikationsspecifik och innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med ekulizumab ökar risken för svår infektion och sepsis, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis* och andra *Neisseria*-arter, inklusive disseminerad gonorré.
- Alla patienter måste följas med avseende på tecken på meningokockinfektion.
- Kravet att patienter ska vara vaccinerade mot *Neisseria meningitidis* två veckor innan insättande av ekulizumab och behandlas med antibiotika-profylax.
- Kravet att vaccinera barn mot pneumokockinfektioner och *Haemophilus influenzae* innan insättande av ekulizumab.
- Det finns en betydande risk för Aspergillusinfektion hos patienter som behandlas med ekulizumab. Hälso- och sjukvårdspersonal bör rådask leta efter riskfaktorer och tecken och symtom på Aspergillusinfektion. Praktiska råd bör inkluderas för att minska risken.
- Risken för infusionsreaktioner inklusive anafylaxi, samt råd kring övervakning efter infusionen.
- Risken för att utveckla antikroppar mot ekulizumab.

- Risken för svår hemolys efter utsättande av ekulizumab-behandling och uppskjuten dosering, dess kriterier, kraven på övervakning efter behandlingen och föreslagen hantering (endast PNH).
- Risken för allvarliga trombotisk mikroangiopati (TMA)-komplikationer efter utsättande av ekulizumab-behandling och uppskjuten dosering, dess tecken, symtom, övervakning och hantering (endast aHUS).
- Risk för avsevärd sjukdomsexacerbation eller utsättande av ekulizumab (refraktär gMG)
- Behovet att förklara följande för patienter/föräldrar och försäkra sig om att de förstått:
 - riskerna med behandling med ekulizumab
 - tecken och symtom på sepsis/svår infektion och vad man ska göra
 - informationsbroschyrer till patienter/vårdnadshavare och innehållet i dessa
 - behovet av att alltid bära med sig patientsäkerhetskortet och att tala om för all vårdpersonal att man behandlas med ekulizumab
 - kravet på vaccinationer och antibiotikaproylax innan behandling påbörjas
 - deltagande i registerstudier
- Detaljerna kring PNH- respektive aHUS-registren och hur man inkluderar patienter i dessa.

Informationsbroschyren till patienter/vårdnadshavare ska vara indikationsspecifik och innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med ekulizumab ökar risken för svåra infektioner, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis* och andra *Neisseria*-arter, inklusive disseminerad gonorré.
- Tecken och symtom på svår infektion och behovet av att omedelbart söka medicinsk vård.
- Patientsäkerhetskortet och behovet att bära med sig detta och berätta för all vårdpersonal som man kommer i kontakt med att man behandlas med ekulizumab.
- Vikten av att vaccineras mot meningokock-infektioner innan behandling med ekulizumab påbörjas och/eller behandlas med antibiotika-profylax.
- Kravet att vaccinera barn mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner innan behandling med ekulizumab påbörjas.
- Risken för infusionsreaktioner med ekulizumab, inklusive anafylaxi, och behovet av medicinsk övervakning efter infusionen.
- Risk för svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer (vid aHUS) efter avslutad behandling/uppskjutande av ekulizumab-administrering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av ekulizumab.
- Risk för allvarlig hemolys (vid PNH) efter avslutad behandling/uppskjutande av ekulizumab-administrering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av ekulizumab.
- Risk för avsevärd sjukdomsexacerbation eller återfall (vid refraktär gMG) efter avbrott/uppskjutna administreringar av ekulizumab och rekommendation att rådfråga förskrivaren innan administreringar av ekulizumab avslutas/skjuts upp.
- Deltagande i registerstudierna för PNH respektive aHUS.

Patientsäkerhetskortet ska innehålla:

- Tecken och symtom på infektion och sepsis
- Uppmaning att omedelbart söka medicinsk vård om ovanstående uppträder
- Information om att patienten behandlas med ekulizumab
- Information om vart vårdpersonal kan vända sig för att få ytterligare upplysningar

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska årligen skicka påminnelser till förskrivare eller apotekspersonal som förskrivit/lämnat ut ekulizumab, för att påminna förskrivare/apotekspersonal om att kontrollera om (åter-) vaccination mot *Neisseria meningitidis* behövs hos dennes patienter som står på ekulizumab.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Soliris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ekulizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flaska med 30 ml innehåller 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

Ekulizumab är en humaniserad monoklonal IgG_{2/4} k-antikropp som produceras i en NS0-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

Efter spädning är slutkoncentrationen i lösningen för infusion 5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natrium i form av natriumklorid, dibasiskt natriumfosfat, monobasiskt natriumfosfat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 flaska med 30 ml (10 mg/ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning.
Ska spädas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Efter spädning ska läkemedelsprodukten användas inom 24 timmar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Innehavare av godkännande för försäljning:
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/393/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA AV GLAS, TYP I FÖR ENGÅNGSBRUK

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Soliris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ekulizumab
För intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Ska spädas före användning.
Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

30 ml (10 mg/ml)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Soliris 300 mg, koncentrat till infusionsvätska, lösning ekulizumab

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

1. Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
2. Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
3. Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
4. Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Soliris är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Soliris
3. Hur du använder Soliris
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Soliris ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Soliris är och vad det används för

Vad är Soliris

Soliris innehåller det aktiva innehållsämnet ekulizumab och det hör till en läkemedelsklass som kallas monoklonala antikroppar. Ekulizumab binder till och hämmar ett visst protein i kroppen som orsakar inflammation och förhindrar på så sätt kroppen från att angripa och förstöra känsliga blodkroppar, njurar, muskel- och synnerver samt ryggmärg.

Vad används Soliris för

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Soliris används för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och som kallas paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH kan de röda blodkropparna förstöras, vilket kan leda till lågt blodvärde (anemi), trötthet, funktionssvårigheter, smärta, mörkfärgad urin, andfäddhet och blodproppsbildning. Ekulizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar, och därmed kroppens förmåga att angripa och förstöra de egna känsliga PNH-blodkropparna.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Soliris används också för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och njurarna, som kallas atypiskt Hemolytiskt Uremiskt Syndrom (aHUS). Hos patienter med aHUS kan njurar och blodkroppar inklusive trombocyter bli inflammerade, vilket kan leda till låga blodvärden (trombocytopeni och anemi), nedsatt eller förlorad njurfunktion, blodpropp, trötthet och funktionssvårigheter. Ekulizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar och dess förmåga att angripa och förstöra de egna känsliga blodkropparna och njurcellerna.

Refraktär generaliserad myasthenia gravis

Soliris används även till vuxna patienter och barn från 6 års ålder som har en viss typ av sjukdom som påverkar musklerna och kallas generaliserad myasthenia gravis (gMG). Hos patienter med gMG angrips musklerna och skadas av immunsystemet vilket kan leda till uttalad muskelsvaghet, försämrad rörlighet, andnöd, extrem trötthet, risk för aspiration samt markant försämring av vardagsaktiviteter. Soliris kan blockera kroppens inflammationssvar och dess förmåga att angripa och förstöra musklernas förmåga för att förbättra muskelsammandragning, vilket minskar symtomen på sjukdomen och

sjukdomens inverkan på vardagsaktiviteter. Soliris är särskilt avsett för patienter som fortfarande har symtom trots behandling med andra existerande MG-behandlingar.

Neuromyelitis optica spektrumtillstånd

Soliris används även för att behandla vuxna med en viss typ av sjukdom som främst drabbar synnerverna och ryggmärgen och kallas neuromyelitis optica spektrumtillstånd (NMOSD). Hos patienter med NMOSD angrips synnerverna och ryggmärgen och skadas av immunsystemet, vilket kan leda till blindhet på det ena eller båda ögonen, svaghet eller förlamning i armar eller ben, smärtsamma kramper, förlorad känsel, samt markant försämring av förmågan att utföra aktiviteter i det dagliga livet. Soliris kan blockera kroppens inflammationssvar och dess förmåga att angripa och förstöra de egna synnerverna och ryggmärgen, vilket minskar symtomen på sjukdomen och sjukdomens inverkan på vardagsaktiviteter.

2. Vad du behöver veta innan du använder Soliris

Använd inte Soliris

- om du är allergisk mot ekulizumab, musproteiner, andra monoklonala antikroppar eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion såvida du inte tar antibiotika 2 veckor efter vaccinationen för att minska risken för infektion.
- om du har en meningokockinfektion.

Varningar och försiktighet

Varning gällande meningokock- och andra *Neisseria*-infektioner

Solirisbehandlingen kan försämra din naturliga motståndskraft mot infektioner, särskilt mot vissa organismer som orsakar meningokockinfektion (allvarlig hjärnhinneinflammation och sepsis) och andra *Neisseria*-infektioner, inklusive disseminerad gonorré.

Kontakta din läkare innan du tar Soliris för att vara säker på att du vaccineras mot *Neisseria meningitidis*, en organism som orsakar meningokockinfektion, minst 2 veckor innan du börjar behandlingen, eller att du tar antibiotika för att minska risken för infektion tills att 2 veckor har passerat efter vaccinationen. Försäkra dig om att din senaste meningokockvaccination fortfarande skyddar mot infektion. Du bör också vara medveten om att vaccination inte alltid förhindrar den här typen av infektion. I enlighet med nationella rekommendationer kan din läkare överväga om det i ditt fall behövs ytterligare åtgärder för att förhindra infektion.

Om du löper risk för gonorré, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Symtom på meningokockinfektion

Eftersom det är viktigt att snabbt identifiera och behandla vissa typer av infektioner hos patienter som får Soliris kommer du att få ett kort som du ska bära med dig, med en lista på särskilt viktiga symtom. Detta kort är märkt "Patientsäkerhetskort".

Om du upplever något av följande symtom bör du omedelbart informera din läkare:

- huvudvärk med illamående och kräkningar
- huvudvärk tillsammans med stelhet i nacke eller rygg
- feber
- hudutslag
- förvirring
- svår muskelsmärta i kombination med influensaliknande symtom
- ljuskänslighet

Behandling av meningokockinfektion i samband med resor

Om du är på resa i otillgängliga områden där du inte kan kontakta läkare eller där du inte kan få snabb medicinsk behandling kan din läkare som en förebyggande åtgärd skriva ut ett recept på ett antibiotikapreparat mot *Neisseria meningitidis* som du kan ha med dig. Om du upplever något av de symtom som listas ovan ska du ta antibiotikamedicinen enligt anvisningarna. Du bör tänka på att kontakta en läkare så snart som möjligt, även om du känner dig bättre efter att ha tagit antibiotika.

Infektioner

Innan du tar Soliris, informera din läkare om du lider av några infektioner.

Allergiska reaktioner

Soliris innehåller ett protein, och proteiner kan ge allergiska reaktioner hos vissa människor.

Barn och ungdomar

Patienter som är yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner.

Äldre

Det behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder för behandling av patienter som är 65 år och äldre.

Andra läkemedel och Soliris

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Kvinnor som kan bli gravida

Användning av säkra preventivmedel under behandlingen och upp till 5 månader efter behandlingen bör övervägas för kvinnor som kan bli gravida.

Graviditet/amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Soliris har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Soliris innehåller natrium

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska innehåller det 0,88 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 240 ml vid den högsta dosen. Detta motsvarar 44 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta ska beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska innehåller det 0,67 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 240 ml vid den högsta dosen. Detta motsvarar 33,5 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta ska beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

Soliris innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 6,6 mg polysorbat 80 per flaska (30 ml-flaska) vilket motsvarar 0,66 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för vuxna patienter och pediatrika patienter med en kroppsvikt över 10 kg. Detta motsvarar 1,32 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för pediatrika patienter med en kroppsvikt på 5 till < 10 kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du/ditt barn har några kända allergier.

3. Hur du använder Soliris

Minst 2 veckor innan du påbörjar behandlingen med Soliris kommer din läkare att vaccinera dig mot meningokockinfektion om du inte är vaccinerad sedan tidigare, eller om vaccinet inte längre skyddar. Om ditt barn är under åldersgränsen för vaccination eller om du inte har vaccinerats minst 2 veckor innan du påbörjar behandling med Soliris kommer din läkare att förskriva antibiotika för att minska risken för infektion tills 2 veckor efter att du har vaccinerats.

Din läkare kommer att vaccinera barn under 18 år mot *Haemophilus influenzae* och pneumokocker enligt nationella rekommendationer för varje åldersgrupp.

Anvisningar för rätt användning

Läkare eller annan vårdpersonal kommer att behandla dig med Soliris. Soliris ges som en intravenös infusion (dropp). Enligt rekommendationen ska den inledande fasen av behandlingen, den så kallade initialfasen, pågå i 4 veckor och sedan följas av en underhållsfas.

Vid behandling av PNH

För vuxna:

- Initialfas:
Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris. Varje infusion består av en dos på 600 mg (2 flaskor à 30 ml) och tar cirka 25–45 minuter (35 minuter $\pm$ 10 minuter).
- Underhållsfas:
 - Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris med en dos på 900mg (3 flaskor à 30 ml) under 25–45 minuter (35 minuter $\pm$ 10 minuter).
 - Efter den femte veckan kommer du att få 900 mg spädd Soliris varannan vecka som långtidsbehandling.

Vid behandling mot aHUS, refraktär gMG eller NMOSD

För vuxna:

- Initial fas:
Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris. Varje infusion består av en dos på 900 mg (3 flaskor à 30 ml) och tar cirka 25–45 minuter (35 minuter $\pm$ 10 minuter).
- Underhållsfas:
 - Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd Soliris med en dos på 1 200 mg (4 flaskor à 30 ml) under 25–45 minuter (35 minuter $\pm$ 10 minuter).
 - Efter den femte veckan kommer du att få upp till 1 200 mg spädd Soliris varannan vecka som långtidsbehandling.

Barn och ungdomar med PNH, aHUS eller refraktär gMG som väger 40 kg eller mer får samma dos som vuxna.

Barn och ungdomar med PNH, aHUS eller refraktär gMG som väger mindre än 40 kg behöver en lägre dos baserat på deras kroppsvikt. Din läkare räknar ut den.

För barn och ungdomar med PNH eller aHUS som är under 18 år:

Kroppsvikt	Initialfas	Underhållsfas
30 till < 40 kg	600 mg per vecka de första två veckorna	900 mg vecka 3; därefter 900 mg varannan vecka
20 till < 30 kg	600 mg per vecka de första två veckorna	600 mg vecka 3; därefter 600 mg varannan vecka
10 till < 20 kg	600 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; därefter 300 mg varannan vecka

Kroppsvikt	Initialfas	Underhållsfas
5 till < 10 kg	300 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; därefter 300 mg var tredje vecka

Personer som genomgår plasmautbyte kan få ytterligare doser av Soliris.

Efter varje infusion kommer du att övervakas under cirka en timme. Följ noga läkarens instruktioner.

Om du har fått för stor mängd av Soliris

Om du misstänker att du av misstag har fått en högre dos Soliris än den rekommenderade ska du kontakta din läkare för rådgivning.

Om du glömmer en tid när du ska få Soliris

Om du glömmer en tid ska du omedelbart kontakta din läkare för rådgivning och läsa avsnittet nedan ”Om du slutar att använda Soliris”.

Om du slutar att använda Soliris vid behandling av PNH

Om du avbryter eller slutar med Soliris-behandlingen kan dina PNH-symtom komma tillbaka och vara allvarligare. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant under minst 8 veckor.

Riskerna med att sluta ta Soliris är bland annat en ökad nedbrytning av dina röda blodkroppar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- Bröstmärta eller kärlkramp
- En ökning av kreatininnivån i serum (njurproblem)
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symtom ska du kontakta läkare.

Om du slutar att använda Soliris vid behandling av aHUS

Om du avbryter eller slutar med Soliris-behandlingen kan dina aHUS-symtom komma tillbaka. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant.

Riskerna med att sluta ta Soliris är bland annat en ökad risk för inflammation i dina blodplättar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- En väsentlig ökning av förstörelse av röda blodkroppar
- Minskad urinmängd (problem med njurarna)
- En ökning av serumkreatininnivån (njurproblem)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- Bröstmärta eller kärlkramp
- Andnöd eller
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symtom ska du kontakta läkare.

Om du slutar att använda Soliris vid behandling av refraktär gMG

Om du avbryter eller slutar med Soliris-behandlingen kan dina gMG-symtom komma tillbaka. Tala med din läkare innan du slutar använda Soliris. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant.

Om du slutar att använda Soliris vid behandling av NMOSD

Om du avbryter eller slutar med Soliris-behandlingen kan din NMOSD förvärras och du kan få återfall. Tala med din läkare innan du slutar använda Soliris. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De biverkningar som orsakas av Soliris är vanligen lindriga eller medelsvåra. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna och nyttan med Soliris innan du börjar med behandlingen.

Den mest allvarliga biverkningen var meningokock-sepsis.

Kontakta omedelbart läkare om du upplever några symtom på meningokockinfektion (se avsnitt 2, Varning gällande meningokock- och andra *Neisseria*-infektioner).

Om du är osäker på vad biverkningarna nedan innebär ska du be din läkare förklara.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer): huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- lunginflammation (pneumoni), förkylning (nasofaryngit), urinvägsinfektion
- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni), minskning av röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka svaghet och andnöd
- oförmåga att sova
- yrsel, högt blodtryck
- infektion i övre luftvägarna, hosta, smärta i halsen, bronkit, munsår (herpes simplex)
- diarré, kräkningar, illamående, smärta i buken, hudutslag, håravfall (alopeci), klåda (pruritus)
- ledsmärter (armar och ben), smärta i armar och ben
- feber, trötthetskänsla, influensaliknande sjukdomsbesvär
- infusionsrelaterad reaktion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allvarlig infektion (meningokockinfektion), sepsis, septisk chock, virusinfektion, nedre luftvägsinfektion, maginfluensa (magtarminfektion), blåskatarr
- infektion, svampinfektion, ansamling av var (varböld), hudinfektion (cellulit), influensa, bihåleinflammation, tandinfektion (abscess), infektion i tandköttet
- relativt få trombocyter i blodet (trombocytopeni), låg halt av lymfocyter (en viss sorts vita blodkroppar, lymfopeni), hjärtklappning
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svårigheter med andning eller yrsel (anafylaktisk reaktion), överkänslighet
- aptitlöshet
- depression, oro, humörsvängningar, sömnstörning
- stickningar i delar av kroppen, skakningar, smakstörningar, svimning
- dimsyn
- öronsusningar, yrsel
- plötslig och snabb utveckling av extremt högt blodtryck, lågt blodtryck, värmevallningar, kärlsjukdomar
- dyspné (svårigheter att andas), näsblödning, nästäppa, halsirritation, rinnsnuva (rinorré)
- bukhinneinflammation (peritonit), förstoppning, obehagskänsla i magen efter måltid (dyspepsi) utspänd buk
- nässelfeber, rodnad, torr hud, röda eller lila fläckar under huden, ökad svettning, hudinflammation
- muskelkramper, muskelsmärta, smärta i rygg och nacke, skelettsmärta
- njursjukdom, svårigheter eller smärta vid urinering, blod i urinen
- spontan erektion

- svullnad (ödem), obehagskänsla i bröstet, svaghetskänsla (asteni), bröstsmärta, smärta vid infusionsstället, frossbrytningar
- förhöjning av leverenzymvärden, låg andel röda blodkroppar av blodets totala volym, minskning av syretransporterande protein i röda blodkropparna

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- svampinfektion (Aspergillus-infektion), infektion i lederna (bakteriell artrit), *Haemophilus*-infektion, svinkoppor, bakteriellt överförbar sexuell sjukdom (gonorré)
- hudtumör (melanom), benmärgssjukdom
- minskning i antalet röda blodkroppar, cellansamling, onormal blodkoaguleringsfaktor, onormal blodkoagulering
- sjukdom orsakad av överproduktion hos sköldkörteln (Graves sjukdom)
- onormala drömmar
- ögonirritation
- blåmärken
- sura uppstötningar, smärta i tandköttet
- gulfärgning av hud och/eller ögon (gulsot)
- missfärgning av huden
- kramp i ansiktets muskler, ledsvullnad
- menstruationsrubbingar
- onormalt läckage av infusionsläkemedel från ven, onormal känsla vid infusionsstället, värmekänsla.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Soliris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Flaskor med Soliris i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 3 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter spädning ska produkten användas inom 24 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ekulizumab 10 mg/ml (300 mg/30 ml i en flaska).
- Övriga innehållsämnen är

- monobasiskt natriumfosfat
 - dibasiskt natriumfosfat
 - natriumklorid
 - polysorbat 80 (vegetabiliskt ursprung).
- Spädningsvätska: vatten för injektionsvätskor

- Soliris innehåller natrium och polysorbat 80. Se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Soliris är ett koncentrat för injektionsvätska (30 ml i en injektionsflaska – förpackningsstorleken är 1 injektionsflaska).

Soliris är en klar och färglös lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Norge

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.

Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS

Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH

Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em

Portugal

Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB

Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +46 0 8 557 727 50

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Anvisningar för vårdpersonal som handhar Soliris

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

1 – Hur levereras Soliris

Varje injektionsflaska med Soliris innehåller 300 mg aktivt innehållsämne i 30 ml produktlösning.

2 – Före administrering

Rekonstituering och spädning ska göras enligt god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik. Soliris ska beredas för administrering av kvalificerad vårdpersonal som använder aseptisk teknik.

- Kontrollera att Soliris-lösningen inte innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Dra upp rätt mängd Soliris ur injektionsflaskan eller -flaskorna med en steril spruta.
- Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.
- Späd Soliris till en slutkoncentration på 5 mg/ml (ursprungskoncentrationen dividerat med 2) genom att tillsätta lämplig mängd spädningsvätska till infusionspåsen. 300 mg-doser bereds med 30 ml Soliris (10 mg/ml) och 30 ml spädningsvätska. 600 mg-doser bereds med 60 ml Soliris och tillsats av 60 ml spädningsvätska. 900 mg-doser bereds med 90 ml Soliris och tillsats av 90 ml spädningsvätska. 1 200 mg-doser bereds med 120 ml Soliris och tillsats av 120 ml spädningsvätska. Slutvolymen av en Soliris-lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för 300 mg, 120 ml för 600 mg-doser, 180 ml för 900 mg-doser och 240 ml för 1 200 mg-doser.
- Spädningsvätska är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 % injektionsvätska) eller 5 % dextros i vatten.
- Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda Soliris-lösningen så att läkemedlet och spädningsvätska blandas ordentligt.
- Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur (18°C–25°C) före administrering.
- Den spädda lösningen får inte värmas i en mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla än rummets temperatur
- Kasta eventuella rester i flaskan.
- Spädda lösningar av Soliris kan förvaras vid 2°C–8°C i upp till 24 timmar före administrering.

3 – Administrering

- Administrera inte Soliris som intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.
- Soliris ska endast administreras genom intravenös infusion.
- Den spädda Soliris-lösningen ska administreras genom intravenös infusion under 25 till 45 minuter (35 minuter ± 10 minuter) hos vuxna och 1–4 timmar hos pediatrika patienter under 18 år genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump. Den spädda Soliris-lösningen behöver inte skyddas mot ljus under administreringen till patienten.

Patienten ska övervakas under en timme efter infusionen. Om biverkan inträffar under administrering av Soliris kan den behandlande läkaren välja om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks får den totala infusionstiden inte överstiga 2 timmar hos vuxna och 4 timmar för pediatrika patienter under 18 år.

4 – Särskilt handhavande och förvaring

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Flaskor med Soliris i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 3 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Använd inte produkten efter det utgångsdatum som finns stämplat på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.