

Soliris

M R EF

Alexion Pharma

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml
(Klar och färglös vätska)

Selektiva immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Ekulizumab

ATC-kod:

L04AJ01

Läkemedel från Alexion Pharma omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 14 augusti 2023.

Indikationer

Soliris är avsett för vuxna och barn för behandling av:

- Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH).

Data som visar den kliniska nyttan av Soliris har visats hos patienter med hemolys och ett eller flera kliniska symtom som indikerar hög sjukdomsaktivitet, oavsett tidigare transfusioner (se avsnitt Farmakodynamik).

- Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) (se avsnitt Farmakodynamik).
- Refraktär generaliserad myasthenia gravis (gMG) hos patienter i åldern 6 år och äldre som är positiva för antikroppar mot acetylkolinreceptor (AChR) (se avsnitt Farmakodynamik).

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 sjukdom (se avsnitt Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Soliris-behandling får inte påbörjas hos patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet):

- 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.

Dosering

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 Farmakodynamik).

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

Doseringsregimen för vuxna patienter (≥ 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 Farmakodynamik).

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

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

Hos pediatriska 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	

Patients vikt	Initialfas	Underhållsfas
		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. Till patienter med refraktär gMG som väger under 40 kg förväntas även denna kroppsviktbaserade doseringsregim resultera i en effekt- och säkerhetsprofil som liknar den för vuxna.

Soliris har inte studerats hos pediatrika patienter med NMOSD.

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	Tidpunkt 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 Interaktioner):

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 Varningar och försiktighet aHUS laboratorieövervakning).

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

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 Farmakodynamik).

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.

Administreringssätt

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 Hållbarhet, förvaring och hantering.

Den spädda lösningen av Soliris ska administreras som intravenös infusion under 25-45 minuter (35 minuter $\pm$ 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 avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsbeteckning 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, då det finns att tillgå, rekommenderas också. 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 deras 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 meningokockinfektioner hos patienter som behandlas med Soliris (se avsnitt Biverkningar). 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 söka vård omedelbart. 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-överbryggande 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 antikroppsutveckling 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, då det finns att tillgå, rekommenderas också (se meningokockinfektion).

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 genom mätning av LDH-halterna och 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 på 50 % av serumkreatininet; 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/behandlingsåtgärder övervägas: blodtransfusion (koncentrerade röda blodkroppar) eller utbytestransfusion 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 pediatriiska patienter) behandlingen med Soliris med en median follow-up period 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 Dosering). 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 förekom 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 utgångsvärdet eller högsta trombocyttallet vid ekulizumabbehandlingen; en ökning av serumkreatinin med 25 % eller mer jämfört med utgångsvärdet eller lägsta nivå under

behandling med ekulizumab, eller en ökning av serum LDH på 25 % eller mer jämfört med utgångsvärdet eller lägsta nivå under ekulizumabbehandlingen, eller (ii) en 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 noga 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.

Natriuminnehåll

När detta läkemedel har spätts 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 spätts 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).

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.

Plasmutbyte (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 Dosering 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.

Graviditet

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 fostermisbildningar 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 Prekliniska uppgifter).

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Stödande 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, sinusit, gingivit	Aspergillusinfektion ^c , bakteriell artrit ^c , urogenital gonokockinfektion, <i>Haemophilus influenzae</i> -infektion, impetigo

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (inkl. cystor 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	
Endokrina systemet				Basedows sjukdom
Metabolism och nutrition			Nedsatt aptit	
Psykiatriska tillstånd		Insomni	Depression, oro, humörsvingningar,	Onormala drömmar

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
			sömnstörningar	
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, rinnoré	
Magtarmkanalen		Diarré, kräkning, illamående, buksmärta	Förstoppning, dyspepsi, utspänd buk	Gastroesofagial refluxsjukdom

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
				kdom, gingival smärta
Lever och gallvägar				Gulsot
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda, alopeci	Urtikaria, erytem, petekier, hyperhidros, torr hud, dermatit	Hudpigmentering
Muskuloskeletalsystemet och bindväv		Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter	Muskelspasmer, skelettsmärta, ryggsmärta, nacksmärta	Trismus, ledsvullnad
Njurar- och urinvägars			Nedsatt njurfunktion, dysuri, hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Spontan penil erektion	Menstruationsrubbingar
Allmänna symtom och/eller		Pyrexia, trötthet, influensalikn	Ödem, obehagskänsla i bröstet, a	Extravaserin g, parestesi vid

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)
symtomvid administrerings-stället		ande sjukdomsbesvär	steni, bröstsmärtor, smärta vid infusionsstället, frossa	infusionsstället, värmekänsla
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 24.1.

*Se avsnittet "Beskrivning av vissa biverkningar".

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

^bMeningokockinfektion inkluderar följande grupper av rekommenderade termer: meningokockinfektion, meningokocksepsis, meningokockmeningit, *Neisseria*-infektion.

^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 Varningar och försiktighet).

Andra fall av *Neisseria*-arter har rapporterats inklusive sepsis orsakad av *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, ospecificerade *Neisseria*-arter.

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Pediatriisk population

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

Hos pediatriiska 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 pediatriiska 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.

Soliris har inte studerats hos pediatriiska patienter med NMOSD.

Äldre patienter

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

Patienter med andra sjukdomar

Säkerhetsdata från andra kliniska studier

Stödande 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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

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 komplementproteinet 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 hemolys medierad terminalt komplement. Hos PNH-patienter gav kronisk administrering av Soliris en snabb och ihållande minskning av den komplementmedierade 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 medicinering. 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

	C04-001		C04-002
Parameter	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 stereoider/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-Hbg-halt (g/dl) vid börvärde (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A

	C04-001		C04-002
LDH-halter före behandling (median, E/l)	2234,5	2032,0	2051,0
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, ett minskat behov av transfusion med röda blodkroppar och minskad trötthet. Se tabell 3.

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

	C04-001			C04-002*	
	Placebo (N=44)	Soliris (N=43)	P-värde	Soliris (N=97)	P-värde

Procentan del patienter med stabilisera de hemoglobi nhalter vid studiens slut	0	49	<0,001	N/A	
Enheter rö da blodkropp ar för tran sfusion un der behandlin g (median)	10	0	<0,001	0	<0,001
Ingen tran sfusion un der behandlin gen (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH-halter vid studiens slut (median, E/l)	2167	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 hemo globin vid studiens slut (median, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT trötthet (effektstorl ek)		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 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 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 utgångsläge (median, U/l)	N = 43 1447
LDH-nivå vid 6 månader (median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatiguepoäng vid utgångsläge (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 mikroangiopati 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 dos en). 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 dos en 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 var baserad på kroppsvikt (se avsnitt Dosering).

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 endpoints 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 utgångsvärdet, 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 $\geq 25\%$ minskning av serumkreatinin som kvarstod i ≥ 2 på varandra följande mätningar i ≥ 4 veckor.

Utgångsvärde 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)

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris N = 17	Soliris N = 20
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)
Utgångsvärde trombocyter ($\times 10^9/l$), medeltal (SD)	109 (32)	228 (78)
Utgångsvärde 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 behandlingsperiod 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 Solirisbehandlingen 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 effektmåttsvärden 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 krävde ny dialys med Soliris. Njurfunktionen, mätt som median eGFR, ökade under Soliris-behandlingen.

Tabell 6: Effektresultat 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 trombocyntalet				
Alla patienter, n (%) (95 % CI)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
Patienter med avvikande utgångsläge, n/n (%)				
TMA händelsefri, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA behandlingar				
Dagligen före-ekulizu mab, 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-ekuliz umab, 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 : me	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
dian (intervall)				
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 ekulizumab

³ 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 inregistrering, 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 inregistrerade patienter i aHUS-studie C10-004 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtioen 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 från baseline hos patienter inregistrerade i aHUS C10-004.

Tabell 7: Egenskaper vid baseline 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 baseline ($\times 10^9/L$), median (min, max)	125 (16; 332)
LDH (U/L) vid baseline, median (min, max)	375 (131; 3318)

Parameter	aHUS-studie C10-004 N = 41
eGFR (ml/min/1,73m ²) vid baseline, 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 baseline 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 baseline kunde avbryta dialysen under behandling med Soliris. Tabell 8 sammanfattar effektresultaten för aHUS-studie C10-004.

Tabell 8: Effektresultat 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)

Effektparameter	aHUS-studie C10-004 (N = 41) Vid 26 veckor
Hematologisk normalisering, n (%)	36 (88) 46 (10, 74)
Medianvaraktighet av hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	
Fullständigt TMA-svar, n (%)	23 (56)
Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹	42 (6, 74)
TMA-händelsefritt 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)

¹Till 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 behandling fortsatte i mer än 26 veckor fick ytterligare tre patienter (63 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och fyra ytterligare 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 baseline.

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 aktiviteter i det dagliga livet trots immunhämmande behandlingar

ELLER

2) Minst en misslyckad immunhämmande behandling och har behövt kronisk plasmaersättning eller IVIg för att kontrollera symtomen, dvs. patienter som har behövt regelbunden plasmaersättning 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 utgångspunkten 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 cyklofosfamid.

Det primära effektmåttet för studie ECU-MG-301 var förändringen från baslinjen av den totala poängen för MG-skalan för aktiviteter i dagliga livet (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 poängföränd ring från baslinjen vid vecka 26	Soliris (n=62) (SEM)	Placebo (n=63) (SEM)	Soliris-föränd ring i förhållande till placebo — L	p-värde (med analys av upprepade mätningar)
---	---	---	---	--

			S medelskillnad (95 % CI)	
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-CI = konfidensintervall MGC = Myasthenia Gravis Composite, MG-QoL-15 = Myasthenia Gravis Quality of Life 15

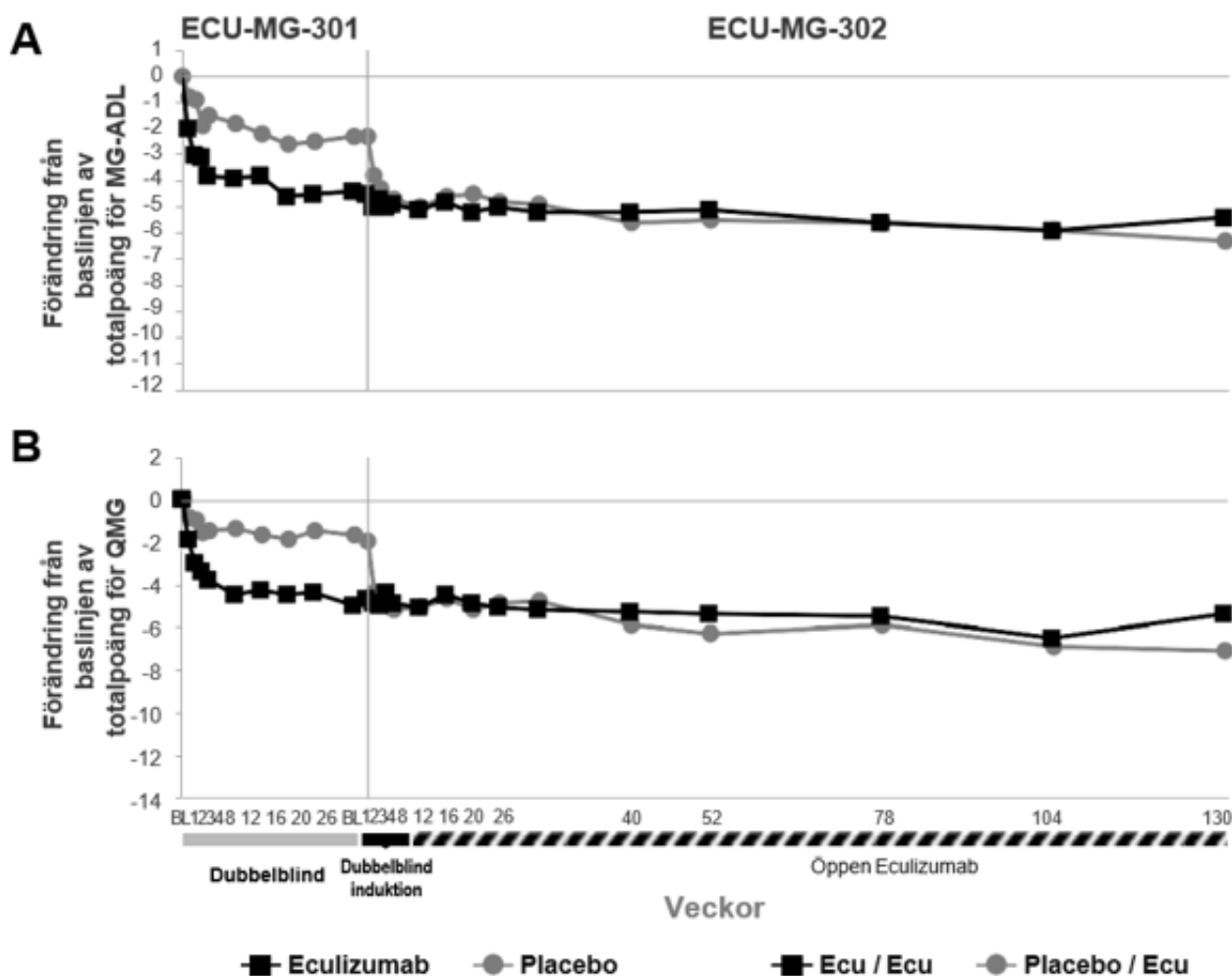
I studie ECU-MG-301 definierades ett kliniskt svar i totalpoängen för MG-ADL som en förbättring med minst 3 poäng. Andelen med kliniskt svar vid vecka 26 utan akuta behandlingar var 59,7 % med Soliris-behandling jämfört med 39,7 % med placebo ($p = 0,0229$). I studie ECU-MG-301 definierades ett kliniskt 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 refraktära gMG-patienter (>65 år) 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.

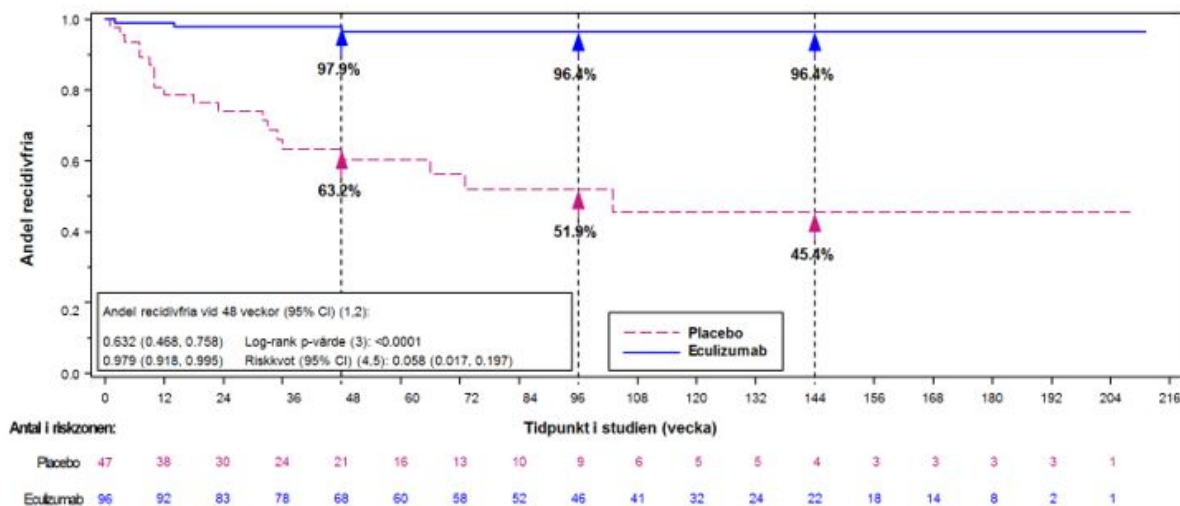
Tabell 12: Sjukdomsanamnes och baslinjeegenskaper för patienterna i studie ECU-NMO-301

Variabel	Statistik	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)	Totalt (N = 143)
<i>NMOSD-anamnes</i>				
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	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

Variabel	Statistik	Placebo (N = 47)	Ekulizumab (N = 96)	Totalt (N = 143)
månader före screenin g				
<i>Baslinjeegenskaper</i>				
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-häm mare 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: CI = 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 % CI	0,199; 0,616	0,005; 0,050
Behandlingseffekt ^a	Frekvenskvot (ekulizumab/placebo)	...	0,045
	95 % CI	...	0,013; 0,151
	p-värde	...	<0,0001
^a Baserad på Poissonregression justerad för randomiseringsstrata och historisk ARR i 24 månader före screening. Förkortningar: ARR = annualiserad recidivfrekvens; CI = 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 finala 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: Effektergebnat från den pediatrika PNH studien M07-005

		P-värde	
	Medelvärde (SD)	Wilcoxon Signed Rank	Parade t-test
Förändring från baseline 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 baseline av fritt hemoglobin vid 12 veckor (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
	1,80 (358,1)		

		P-värde	
Förändring från baseline på storleken av typ III RBC-klonen (Procent avvikande celler av totalantalet)			
Förändring från baseline av PedsQL™4.0 Generic Core scale vid 12 veckor (patienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Förändring från baseline av PedsQL™4.0 Generic Core scale vid 12 veckor (föräldrar)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Förändring från baseline av PedsQL™ Multidimensional Fatigue vid 12 veckor (patienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

		P-värde	
Förändring från baseline av PedsQL™ Multidimensional Fatigue vid 12 veckor (föräldrar)			

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 autoantikroppar. 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 krävde 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	4 (80)	10 (100)	14 (93)

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

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

Hos pediatriiska 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: Effektförhållande hos pediatrika patienter i studie C09-001r efter duration av aktuell svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA)

	Duration av pågående allvarlig 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
eGFR-förbättring $\geq 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$	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 från baseline hos patienter inregistrerade i 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 baseline ($\times 10^9/L$), median (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH vid baseline (U/L), median (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR vid baseline (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 medelvärdet för trombocytantalet vid baseline till 26 veckor. Medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet ökade från $88 \pm 42 \times 10^9/\text{L}$ vid baseline till $281 \pm 123 \times 10^9/\text{L}$ på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet vid vecka 26: $293 \pm 106 \times 10^9/\text{L}$). Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades under Soliris-behandling. Nio av de 11 patienterna som fick dialys vid baseline krävde 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: Effektresultat 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 (%)	14 (78)	18 (82)
Medianvaraktighet av fullständig hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
	11 (61)	14 (64)

Effektparameter	1 månad till < 12 år (N = 18) Vid 26 veckor	Alla patienter (N = 22) Vid 26 veckor
Fullständigt TMA-svar, n (%)	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹		
TMA-händelsefritt status, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % CI	Inte tillgängligt	77; 99
Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall)		
Före ekulizumabbehandling, median	Inte tillgängligt	0,4 (0; 1,7)
Under ekulizumabbehandling, median	Inte tillgängligt	0 (0; 1,01)
eGFR-förbättring $\geq 15 \text{ ml/min/1,73}\cdot\text{m}^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Förändring i eGFR ($\geq 15 \text{ ml/min/1,73}\cdot\text{m}^2$) vid 26 veckor, median (intervall)	64 (0,146)	58 (0; 146)
CKD-förbättring med ≥ 1 steg, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)

Effektparameter	1 månad till < 12 år (N = 18) Vid 26 veckor	Alla patienter (N = 22) Vid 26 veckor
PE/PI-händelsefritt status, n (%)	16 (89)	20 (91)
Nytt dialyshändelsefritt status, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % CI	Inte tillgängligt	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 fortsatte i mer än 26 veckor fick ytterligare en patient (68 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och två ytterligare 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 baseline. Ingen patient krävde 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 aktiviteter i det dagliga livet, 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 patientkarakteristika 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)
	n (%)	2 (18,2)

	Ekulizumab (n = 11)	
MGFA-klassifikation vid screening		3 (27,3)
Ila		3 (27,3)
IIb		0
IIIa		3 (27,3)
IIIb		0
IVa		
IVb		
Patienter med tidigare MG-exacerbation inklusive MG-kris efter diagnos	n (%)	4 (36,4)
Nej		7 (63,6)
Ja		6 (54,5)
Exacerbation		3 (27,3)
MG-kris		
Kronisk IVIg-behandling vid baslinjen	n (%)	6 (54,5)
Ja		5 (45,5)
Nej		
Antal immunsuppressiva behandlingar vid baslinjen	n (%)	2 (18,2)
0		4 (36,4)
1		5 (45,5)
2		
Patienter med någon immunsuppressiv behandling ^a vid baslinjen	n (%)	8 (72,7)
n (%)		1 (9,1)
Kortikosteroider		2 (18,2)
		3 (27,3)

	Ekulizumab (n = 11)	
Azatioprin		
Mykofenolatmofetil		
Takrolimus		

^aImmunsuppressiva 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 effektmåtten i studie ECU-MG-303 visas i tabell 20.

Effekten av Soliris-behandling hos pediatriska 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: Effektutfall i studie ECU-MG-303

	LS-medel (SEM)
	95 % KI

Effektmått Förändring av totalpoäng från baslinjen vecka 26	
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) (-12,93, -4,69) $n^a = 9$

^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.

Under behandlingsperioden för primär utvärdering hos pediatrika patienter med refraktär gMG (studie ECU-MG-303) minskade 1 av 11 patienter (9,1 %) sin dagliga dos av antikolinesteras och 3 av 11 patienter (27,3 %) minskade sin dagliga dos av kortikosteroider, till följd av förbättrade MG-symtom.

Neuromyelitis optica spektrumtillstånd

Soliris har inte utvärderats hos pediatrika patienter med NMOSD. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt 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 Dosering).

Farmakokinetik

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, medelvärde för distributionsvolymen var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg och medelvärde 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 Dosering). Clearancevärden av 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 1,3 timmar. Kompletterande dosering rekommenderas när Soliris ges till aHUS-patienter som får plasmainfusion eller utbyte (se avsnitt Dosering).

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 uppmätts 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 farmakokinetik en vid Soliris till speciella patientpopulationer identifierade genom kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Populationsfarmakokinetiska 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. Kroppsvikt var en signifikant kovariabel som gav en lägre clearance av ekulizumab hos pediatrika patienter som behövde viktbaserad dosering.

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) med kroppsviktsbaserad doseringsregim.

Vikt var en signifikant kovariabel som gav en lägre clearance (0,0105 liter/timme) av ekulizumab hos tonåringar med PNH.

Prekliniska uppgifter

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 navelbråck hos 230 avkommor födda av mödrar som hade exponerats för den högre antikroppsdosen (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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ekulizumab är en humaniserad monoklonal IgG_{2/4}κ-antikropp som produceras 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).

Förteckning över hjälpämnen

Monobasiskt natriumfosfat

Dibasiskt natriumfosfat

Natriumklorid

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Miljöpåverkan

Ekulizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

30 månader.

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

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.

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 anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös vätska, pH 7,0.

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 10 mg/ml Klar och färglös vätska

30 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF