

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ecuzumab ist ein humanisierter monoklonaler (IgG_{2/4}) Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in Zelllinie NS0 hergestellt wird.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ecuzumab (10 mg/ml).

Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium (5 mmol pro Durchstechflasche)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, pH-Wert 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiet

Soliris ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit – Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

Der Nachweis des klinischen Nutzens von Soliris bei der Behandlung von Patienten mit PNH ist auf Patienten beschränkt, die bereits Transfusionen erhalten haben.

– Atypischem Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS) (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Soliris muss von einer medizinischen Fachkraft und sollte unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und/oder Nierenerkrankungen verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene:

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Körpergewicht des Patienten	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30 bis < 40 kg	600 mg wöchentlich x 2	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 bis < 30 kg	600 mg wöchentlich x 2	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 bis < 20 kg	600 mg wöchentlich x 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 bis < 10 kg	300 mg wöchentlich x 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS)

Das Dosierungsschema zur Behandlung des aHUS bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 1.200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 1.200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Kinder und Jugendliche:

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS mit einem Körpergewicht von 40 kg und darüber werden mit der entsprechenden Dosierung für Erwachsene behandelt.

Bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und aHUS mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird Soliris folgendermaßen dosiert:

Siehe Tabelle oben

Soliris wurde nicht bei Patienten mit PNH mit einem Körpergewicht unter 40 kg untersucht. Die Dosierung für Soliris bei Patienten mit PNH mit einem Körpergewicht unter 40 kg basiert auf der Dosierung für Patienten mit aHUS, die weniger als 40 kg wiegen.

Bei gleichzeitigem Plasmaaustausch/Plasmapherese (Plasmapherese, Plasmaaustausch oder Infusion mit Fresh Frozen Plasma) bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit aHUS ist eine zusätzliche Gabe von Soliris erforderlich:

Siehe Tabelle unten

Überwachung der Behandlung:

Patienten mit aHUS sollen hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Labormedizinische Überwachung bei aHUS).

Die Soliris-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein

Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Menschen

Soliris kann Patienten im Alter von 65 Jahren und älter verabreicht werden. Es gibt keine Hinweise, die darauf hindeuten, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung älterer Menschen erforderlich sind. Die Erfahrungen mit Soliris in dieser Patientengruppe sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Art der Anwendung

Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen. Soliris sollte nur durch intravenöse Infusion verabreicht werden, wie nachstehend beschrieben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte Soliris-Lösung soll durch intravenöse Infusion über 25–45 Minuten mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte Soliris-Lösung während der Verabreichung an den Patienten vor Licht zu schützen.

Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Verabreichung von Soliris eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, sollte die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen und Jugendlichen (Alter 12 bis unter 18 Jahren) zwei Stunden, bei Kindern unter 12 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ecuzumab, murine Proteine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Art der Plasma-intervention	Letzte Soliris-Dosis	Zusätzliche Soliris-Dosis nach jeder Plasma-intervention	Zeitpunkt der zusätzlichen Soliris-Dosis
Plasmapherese oder Plasma-austausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasma-austausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung
	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasma-austausch-Sitzung	
Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Einheit Fresh Frozen Plasma	60 Minuten vor Infusion jeder Einheit Fresh Frozen Plasma

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Die Therapie mit Soliris darf nicht eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4)

bei Patienten mit PNH:

- mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis*
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*

bei Patienten mit aHUS:

- mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis*
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis* oder ohne geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach Impfung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich Soliris bei PNH-Patienten auf die aplastische Komponente der Anämie auswirkt.

Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Soliris die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Bei diesen Patienten könnte das Risiko bestehen, durch ungewöhnliche Serogruppen (insbesondere Y, W 135 und X) zu erkranken, obwohl potenziell eine Meningokokkenkrankung durch jedwede Serogruppe auftreten kann. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung von Soliris geimpft werden. PNH-Patienten müssen 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Soliris geimpft werden. aHUS-Patienten, die mit Soliris eher als 2 Wochen nach Meningokokkenimpfung behandelt werden, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Die Patienten müssen entsprechend den geltenden medizinischen Impfrichtlinien erneut geimpft werden. Tetra-valente Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y und W 135 werden besonders empfohlen, vorzugsweise Konjugatimpfstoffe.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Soliris behandelten Patienten berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome sowie die für eine sofortige ärztliche Behandlung einzuleitenden Schritte informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der Soliris-Behandlung sprechen und ihnen die Patienten-Informationsschüre und die Patientenkarte aushändigen (Beschreibung siehe Packungsbeilage).

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus sollte die Therapie mit Soliris bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Patienten könnten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, insbesondere mit bekapselten

Bakterien, aufweisen. Die Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage erhalten, um ihr Bewusstsein für potenziell schwerwiegende Infektionen sowie deren Anzeichen und Symptome zu schärfen.

Infusionsreaktionen

Die Verabreichung von Soliris kann zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen könnten, obwohl sich die Störungen des Immunsystems innerhalb von 48 Stunden nach Gabe von Soliris in den PNH- und aHUS-Studien sowie in weiteren Studien mit Soliris nicht von denen der Placebobehandlung unterschieden. In den klinischen Studien kam es bei keinem PNH- oder aHUS-Patienten zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Soliris erforderte. Bei allen Patienten, bei denen schwere Infusionsreaktionen auftreten, muss die Verabreichung von Soliris unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Immunogenität

In allen Studien wurden in seltenen Fällen Antikörperreaktionen mit niedrigen Titern bei den mit Soliris behandelten Patienten beobachtet. In placebo-kontrollierten Studien wurden Antikörperreaktionen mit niedrigen Titern mit einer Häufigkeit vergleichbar zu Patienten unter Placebo beobachtet (3,4 % vs. 4,8 %). Bei keinem der Patienten wurde über die Entwicklung neutralisierender Antikörper nach der Therapie mit Soliris berichtet und es war keine Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen zu beobachten.

Immunisierung

Vor Beginn der Therapie mit Soliris wird empfohlen, dass PNH- und aHUS-Patienten die gemäß den geltenden Impfrichtlinien empfohlenen Impfungen erhalten. Darüber hinaus müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung von Soliris gegen Meningokokken geimpft werden. Patienten, die Soliris eher als 2 Wochen nach einer Meningokokkenimpfung erhalten, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Falls verfügbar, werden tetra-valente Konjugatimpfstoffe empfohlen (siehe Abschnitt Meningokokkeninfektion).

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden. Dabei müssen die nationalen Impfempfehlungen für die jeweiligen Altersgruppen streng eingehalten werden.

Therapie mit Antikoagulanzen

Die Behandlung mit Soliris sollte die Therapie mit Antikoagulanzen nicht verändern.

Labormedizinische Überwachung bei PNH
PNH-Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer intravaskulären Hämolyse einschließlich der Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel im Serum überwacht werden. PNH-Patienten, die mit Soliris behandelt werden, sollten durch Messung der LDH-Spiegel auf eine intravaskuläre Hämolyse überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des

empfohlenen Dosierungsschemas von 14 ± 2 Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Labormedizinische Überwachung bei aHUS

aHUS-Patienten, die mit Soliris behandelt werden, sollten durch Messung der Thrombozytenzahl, der Serum-LDH-Spiegel und der Serum-Kreatinin-Spiegel auf Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14 ± 2 Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn die Behandlung mit Soliris bei Patienten mit PNH abgesetzt wird, sollten sie auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist an höheren LDH-Spiegeln im Serum als vor der Behandlung in Verbindung mit Folgendem erkennbar: absolute Abnahme der Größe des PNH-Klons um mehr als 25 % (nicht eingerechnet Verdünnungseffekte aufgrund von Transfusionen) in einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von <5 g/dl oder eine Abnahme von >4 g/dl in einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderung des Geisteszustandes; Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Serum um 50 % oder Thrombose. Jeder Patient, der Soliris absetzt, ist mindestens 8 Wochen zu überwachen, um eine schwere Hämolyse oder andere Reaktionen zu erkennen.

Wenn nach Absetzen von Soliris eine schwere Hämolyse auftritt, sind folgende Verfahren/Therapien in Erwägung zu ziehen: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat) oder Austauschtransfusion, falls mittels Durchflussszytometrie festgestellt wird, dass die PNH-Erythrozyten >50 % der Erythrozyten insgesamt ausmachen; Antikoagulanzen; Kortikosteroide oder erneute Anwendung von Soliris. In den klinischen Studien bei PNH brachen 16 Patienten die Behandlung mit Soliris ab. Eine schwere Hämolyse wurde nicht beobachtet.

Behandlungsabbruch bei aHUS

In klinischen Studien bei aHUS wurden nach Absetzen von Soliris schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) beobachtet. Wenn die Behandlung mit Soliris bei Patienten mit aHUS abgesetzt wird, sollten sie daher engmaschig auf Anzeichen von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden.

Schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie nach Absetzen sind zu erkennen (i) am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter: Verringerung der Thrombozytenzahl um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der Soliris-Behandlung; Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Soliris-Behandlung; Anstieg der Serum-LDH um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Soliris-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) wäh-

rend der Soliris-Behandlung oder (ii) am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Veränderung des Geisteszustands oder Krampfanfälle; Angina pectoris oder Dyspnoe oder einer Thrombose.

Patienten, die die Behandlung mit Soliris beenden, sollten zur Erkennung schwerer Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie mindestens 12 Wochen überwacht werden.

Wenn nach Absetzen von Soliris schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie auftreten, sollten eine Fortsetzung der Soliris-Behandlung, unterstützende Maßnahmen durch Plasmaaustausch/Plasmafusion oder geeignete supportive Maßnahmen wie eine Dialyse zur Unterstützung der Nierenfunktion, eine mechanische Beatmung zur Unterstützung der Atemfunktion oder eine Behandlung mit Antikoagulantien in Betracht gezogen werden. In den klinischen Studien bei aHUS brachen 18 Patienten (5 in den prospektiven Studien) die Behandlung mit Soliris ab. Sieben Fälle einer schweren Komplikation der thrombotischen Mikroangiopathie wurden bei 5 Patienten nach Unterbrechung der Behandlung beobachtet; bei vier der fünf Patienten wurde die Soliris-Behandlung wieder aufgenommen.

Informationen zu Soliris

Alle Ärzte, die beabsichtigen Soliris zu verschreiben, müssen mit der Informationsbroschüre für Fachkreise zur Behandlung von Soliris vertraut sein. Sie müssen Nutzen und Risiken einer Soliris-Behandlung mit den Patienten besprechen und ihnen die Informationsbroschüre für Patienten zur Behandlung mit Soliris und die Patientenkarte aushändigen. Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie sich bei Auftreten von Fieber $>39^{\circ}\text{C}$, Kopfschmerzen zusammen mit Fieber und/oder Nackensteifigkeit oder Lichtempfindlichkeit umgehend an einen Arzt wenden müssen, da dieses Anzeichen für eine Meningokokkeninfektion sein können.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 5 mmol Natrium pro Durchstechflasche. Dies sollten Patienten, die eine natriumarme Diät einhalten müssen, berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter:

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 5 Monaten nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft:

Für Soliris liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Humanes IgG passiert die Plazentaschranke, demzufolge kann Eculizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Deshalb sollte Soliris einer Schwangeren nur dann verabreicht werden, wenn dies zwingend erforderlich ist.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Eculizumab in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die Muttermilch übergehen und schwerwiegende unerwünschte Reaktionen bei Säuglingen, die gestillt werden, auftreten können, sollte das Stillen während der Behandlung und bis zu 5 Monaten danach unterbrochen werden.

Fertilität:

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Soliris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (traten am häufigsten in der Induktionsphase auf) und Leukopenie. Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokken-Infektion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 auf Seite 4 enthält Nebenwirkungen, die in Spontanberichten und in den klinischen Studien bei PNH und aHUS berichtet wurden. Sehr häufige ($\geq 1/10$), häufige ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$) oder gelegentliche ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$) Nebenwirkungen sind geordnet nach Organklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Schwere gelistet.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung aller PNH-Studien war das Auftreten einer Meningokokkenseptikämie bei zwei geimpften PNH-Patienten (siehe Abschnitt 4.4). In den klinischen Studien zur Behandlung des aHUS traten weder Meningokokken-Infektionen noch Todesfälle auf.

Bei 2 % der mit Soliris behandelten PNH-Patienten wurden niedrige Antikörpertiter nachgewiesen. Wie bei allen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität.

Nach ausgesetzten oder verspäteten Soliris-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung der PNH wurden Fälle von Hämolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach ausgesetzten oder verspäteten Soliris-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung des aHUS wurden Fälle einer thrombotischen Mikroangiopathie berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das in der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 beobachtete Sicherheitsprofil bei

Kindern und Jugendlichen (Alter 11 bis unter 18 Jahre) mit PNH erschien vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Die häufigste Nebenwirkung bei Kindern und Jugendlichen war Kopfschmerz.

Das Sicherheitsprofil bei Jugendlichen (Patientenalter 12 Jahre bis unter 18 Jahre) mit aHUS entspricht dem bei Erwachsenen. Das in der retrospektiven Studie C09-001r beobachtete Sicherheitsprofil für die Soliris-Behandlung von Kleinkindern und Kindern mit aHUS (Alter 2 Monate bis unter 12 Jahre) ist vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil für die Soliris-Behandlung bei Jugendlichen und Erwachsenen mit aHUS. Die häufigsten bei Kindern berichteten Nebenwirkungen ($> 10\%$) waren Diarrhoe, Erbrechen, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege und Kopfschmerzen.

Patienten mit anderen Erkrankungen

Sicherheitsdaten aus anderen klinischen Studien

Zusätzliche Sicherheitsdaten wurden in 11 klinischen Studien erhoben, in denen 716 Patienten mit sechs anderen Erkrankungen als PNH und aHUS mit Eculizumab behandelt wurden. Bei einem ungeimpften Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulonephropathie trat eine Meningokokkenmeningitis auf. In Bezug auf andere Unerwünschte Ereignisse und unter Berücksichtigung aller doppelblinden, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH ($n = 526$ Patienten mit Soliris; $n = 221$ Patienten mit Placebo) traten die folgenden Unerwünschte Ereignisse unter Soliris um mindestens 2 % häufiger als unter Placebo auf: Infektion der oberen Atemwege, Hautausschlag und Verletzung.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA25

Soliris ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG_{2/4κ}-Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Der Soliris-Antikörper enthält humane konstante Regionen und murine Komplementaritäts-bestimmende Regionen (CDR), die auf die variablen Regionen der leichten und schweren Ketten des humanen Gerüsts (Framework) aufgesetzt sind. Soliris besteht aus zwei schweren Ketten mit 448 Aminosäuren und zwei leichten Ketten mit 214 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 148 kDa.

Soliris wird in einem murinen Myelom (NS0-Zelllinien-) Expressionssystem hergestellt und wird durch Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Der Herstellungsprozess des Arzneistoffs umfasst ebenfalls spezifische Virusinaktivierungs- und -abreicherungsschritte.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei PNH und aHUS mit 239 Patienten und in Spontanberichten nach Markteinführung berichtet wurden

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis, Sepsis, septischer Schock, Pneumonie, bakterielle Arthritis, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Bronchitis, Herpesinfektion (oral), gastrointestinale Infektion, Harnwegsinfektion, Zystitis, Virusinfektion	Neisseria-Infektion, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, <i>Haemophilus influenzae</i> -Infektion Abszess, Zellulitis, Influenza, Zahnfleischentzündung, Infektion, Sinusitis, Zahntzündung, Impetigo
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (inklusive Zysten und Polypen)			Malignes Melanom, Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie	Thrombozytopenie, Hämolyse*	Koagulopathie, Erythrozyten-Agglutination, abnormer Gerinnungsfaktor, Anämie, Lymphopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Anaphylaktische Reaktion	Hypersensitivität
Endokrine Erkrankungen			Morbus Basedow
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Anorexie, Appetitverlust
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angst, Insomnie, Schlafstörungen, Alpträume, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl, Parästhesie, Dysgeusie	Synkopen, Tremor
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen, Bindehautreizung
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths		Vertigo	Tinnitus
Herzerkrankungen			Palpitation
Gefäßerkrankungen		progressive Hypertonie	Hypertonie, Hypotonie, Hämatom, Hitze-wallungen, Venenerkrankung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, verstopfte Nase, Pharynx-, Larynxschmerzen, Halsreizung	Nasenbluten, Rhinorrhoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Obstipation, Dyspepsie	Peritonitis, gastro-ösophagealer Reflux, abdominales Spannungsgefühl, Schmerzen des Zahnfleisches
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Alopezie, trockene Haut, Pruritus	Urtikaria, Dermatitis, Erythem, Petechien, Pigmentstörung der Haut, Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen in Extremitäten	Trismus, Gelenkschwellung, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie	Nierenschädigung, Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Spontanerektion	Menstruationsbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme, infusionsbedingte Reaktion, Thorax-Beschwerden, Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, Asthenie	Schmerzen im Brustraum, Parästhesie an der Infusionsstelle, Schmerz an der Infusionsstelle, Extravasat, grippeähnliche Erkrankung, Wärmegefühl
Untersuchungen		Coombs-Test positiv*	Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, γ -Glutamyltransferase erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt

* Siehe Abschnitt Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Wirkmechanismus

Eculizumab, der Wirkstoff in Soliris, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Eculizumab erhält die frühen Kom-

ponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Bei PNH-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte

intravaskuläre Hämolyse durch die Behandlung mit Soliris blockiert.

Bei den meisten PNH-Patienten reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 35 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse aus.

Die dauerhafte Verabreichung von Soliris bei PNH führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten hämolytischen Aktivität.

Bei aHUS-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie durch die Behandlung mit Soliris blockiert. Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Soliris behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei allen Patienten mit aHUS reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 50–100 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität aus. Die dauerhafte Verabreichung von Soliris bei aHUS führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten thrombotischen Mikroangiopathie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Soliris bei PNH-Patienten mit Hämolyse wurden in einer 26 wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (C04-001) untersucht. PNH-Patienten wurden ebenfalls in einer 52 wöchigen einarmigen Studie (C04-002) sowie in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) mit Soliris behandelt. Die Patienten erhielten vor Verabreichung von Soliris eine Meningokokkenimpfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis 600 mg Studienmedikament alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 900 mg 7 ± 2 Tage später und anschließend 900 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Eculizumab wurde als intravenöse Infusion über 25 bis 45 Minuten verabreicht.

In die Studie C04-001 (TRIUMPH) wurden PNH-Patienten mit mindestens 4 Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, einem mittels Durchflusszytometrie bestätigten Anteil von mindestens 10 % PNH-Zellen und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/Mikroliter entweder randomisiert einer Soliris- (n = 43) oder Placebo-Behandlung (n = 44) zugeordnet. Vor der Randomisierung durchliefen alle Patienten eine anfängliche Beobachtungsphase, um den Bedarf an Erythrozytentransfusion zu bestätigen und die Hämoglobinkonzentration (den „Sollwert“) zu ermitteln, die die Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration und die Transfusionsergebnisse jedes Patienten bestimmen würde. Der Hämoglobinsollwert war bei Patienten mit Symptomen ≤ 9 g/dl und bei Patienten ohne Symptome ≤ 7 g/dl. Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren eine Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration (Patienten, die eine über dem Hämoglobinsollwert liegende Hämoglobinkonzentration aufrechterhielten und ohne weitere Erythrozytentransfusion während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums auskamen) und der Bedarf an Bluttransfusion. Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren relevante sekundäre Endpunkte. Die Hämolyse wurde hauptsächlich durch Messung der LDH-Spiegel im Serum überwacht. Der Anteil der PNH-Erythrozyten

Tabelle 2: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C04-001 und C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	Soliris n = 97
Mittleres Alter (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geschlecht – weiblich (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastische Anämie oder MDS in der Anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Begleittherapie mit Antikoagulantien (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Begleittherapie mit Steroiden/Immun-suppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandlungsabbruch	10	2	1
Erythrozytenkonzentrate in den vorangegangenen 12 Monaten (Median (Q1/Q3))	17,0 (13,5/25,0)	18,0 (12,0/24,0)	8,0 (4,0/24,0)
Mittlerer Hb-Spiegel (g/dl) am Sollwert (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	n.a.
Prätherapeutische LDH-Spiegel (Median, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Freies Hämoglobin zu Beginn der Studie (Median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

wurde mittels Durchflusszytometrie kontrolliert. Patienten, die Antikoagulantien und systemische Kortikosteroide zu Beginn erhielten, setzten die Einnahme dieser Medikamente fort. Die wichtigsten Ausgangsparameter waren in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 2).

In der nicht-kontrollierten Studie C04-002 (SHEPHERD) erhielten PNH-Patienten mit mindestens einer Transfusion in den vorangegangenen 24 Monaten und mindestens 30.000 Thrombozyten/Mikroliter Soliris über einen 52-wöchigen Zeitraum. Zu den Begleittherapien gehörten Antithrombotika bei 63 % der Patienten und systemische Kortikosteroide bei 40 % der Patienten. Die Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 2 dargestellt.

In der Studie TRIUMPH war die Hämolyse bei den mit Soliris behandelten Patienten signifikant verringert ($p < 0,001$), was Besserungen der Anämie bewirkte, die sich durch erhöhte Hämoglobinstabilisierung und verminderten Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten äußerten (siehe Tabelle 3). Diese Auswirkungen konnten bei den Patienten innerhalb jeder der drei vor der Studie festgelegten Strata bezüglich Erythrozyten-Transfusionen (4–14 Einheiten; 15–25 Einheiten; > 25 Einheiten) festgestellt werden. Nach 3 Wochen Behandlung mit Soliris wurden von den Patienten geringere Fatigue und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Aufgrund des Stichprobenumfangs und der Dauer der Studie konnten die Wirkungen von Soliris auf thrombotische Ereignisse nicht ermittelt werden. In der SHEPHERD-Studie beendeten 96 der 97 aufgenommenen Patienten die Studie (ein Patient starb nach einem thrombotischen Ereignis). Die Reduktion intravaskulärer Hämolyse, die anhand der LDH-Spiegel im Serum gemessen wurde, hielt während des Behandlungszeitraums an und führte zu einer erhöhten Transfusionsvermeidung, einem verringerten

Bedarf an Erythrozyten-Transfusion und zu geringerer Fatigue (siehe Tabelle 3 auf Seite 6).

Von den 195 Patienten aus den Studien C04-001, C04-002 und anderen anfänglichen Studien wurden die mit Soliris behandelten PNH-Patienten in eine Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Reduktion der intravaskulären Hämolyse während der gesamten Dauer der Soliris-Exposition von 10 bis zu 54 Monaten aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit Soliris traten weniger thrombotische Ereignisse auf als während desselben Zeitraums vor der Behandlung. Dieses Ergebnis wurde jedoch in nicht-kontrollierten klinischen Studien festgestellt.

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Die Wirksamkeit von Soliris in der Behandlung des aHUS wurde in zwei prospektiven kontrollierten klinischen Studien mit 37 Patienten (C08-002A/B und C08-003A/B) und in einer retrospektiven Studie mit 30 Patienten (C09-001r) untersucht.

Bei Studie C08-002A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten in der Frühphase eines aHUS mit Anzeichen einer klinisch manifestierten thrombotischen Mikroangiopathie (Thrombozytenzahl von $\leq 150 \times 10^9/l$ trotz Plasmaaustausch/Plasmainfusion und LDH und Serum-Kreatinin oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs) eingeschlossen wurden. Bei Studie C08-003A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten mit länger bestehendem aHUS ohne offensichtliche Hinweise auf eine klinisch manifestierte thrombotische Mikroangiopathie eingeschlossen wurden. Diese Patienten hatten über längere Zeit Plasmaaustausch/Plasmainfusionen (PA/PI) erhalten (≥ 1 PA/PI-Sitzung alle zwei Wochen und nicht mehr als 3 PA/PI-Sitzungen/Woche über mindestens

**Soliris 300 mg
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den Studien C04-001 und C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Soliris n = 43	p-Wert	Soliris n = 97	p-Wert
Prozentualer Anteil der Patienten mit stabilisierten Hämoglobinspiegeln am Ende der Studie	0	49	<0,001	n. a.	
Transfundierte Erythrozytenkonserven während der Behandlung (Median)	10	0	<0,001	0	<0,001
Vermeidung von Transfusionen während der Behandlung (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH-Spiegel am Ende der Studie (Median, U/l)	2.167	239	<0,001	269	<0,001
LDH-AUC am Ende der Studie (Median, U/l × Tag)	411.822	58.587	<0,001	–632.264	<0,001
Freies Hämoglobin am Ende der Studie (Median, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT-Fatigue (Effektgröße)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* Die Ergebnisse aus der Studie C04-002 beziehen sich auf Vergleiche vor und nach der Behandlung

Tabelle 4: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C08-002A/B und C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Soliris n = 17	Soliris n = 20
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	10 (0,26/236)	48 (0,66/286)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	<1 (<1/4)	9 (1/45)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion zur Behandlung einer bestehenden TMA, Median (min/max)	17 (2/37)	62 (20/230)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion innerhalb 7 Tagen vor der ersten Eculizumab-Verabreichung, Median (min/max)	6 (0/7)	2 (1/3)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert (× 10 ⁹ /L), Mittelwert (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH Ausgangswert (U/L), Mittelwert (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienten ohne identifizierte Mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

8 Wochen vor der ersten Dosis). In beiden prospektiven Studien wurden die Patienten über 26 Wochen mit Soliris behandelt. Die meisten dieser Patienten wurden danach in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen. Alle Patienten, die in die beiden prospektiven Studien aufgenommen wurden, hatten einen ADAMTS-13 Wert über 5 %.

Vor Therapieeinleitung mit Soliris wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis 2 Wochen nach Impfung. In allen Studien betrug die Soliris-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen mit aHUS 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1.200 mg 7 ± 2 Tage später, dann 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage über die gesamte Studiendauer. Soliris wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten verabreicht. Das Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde mithilfe einer pharmakokinetischen Simulation festgelegt, mit der die empfohlene Dosis und das Dosierungs-

schema auf Basis des Körpergewichts ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den primären Endpunkten gehörte in Studie C08-002A/B die Änderung der Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert und in Studie C08-003A/B die Abwesenheit von Ereignissen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Weitere Endpunkte waren TMA-Interventionsrate, Normalisierung hämatologischer Parameter, vollständiges Ansprechen der TMA, Änderungen der LDH, Nierenfunktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Abwesenheit von TMA-Ereignissen war definiert als Abwesenheit folgender Ereignisse über mindestens 12 Wochen: Abnahme der Thrombozytenzahl von >25 % gegenüber dem Ausgangswert, Plasmaaustausch/Plasmainfusion und neu eingeleitete Dialyse. TMA-Interventionen waren definiert als Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder neu eingeleitete Dialyse. Normalisierung hämatologischer Parameter war definiert als Normalisierung der Thrombozytenzahl und

der LDH-Spiegel während ≥2 aufeinanderfolgender Messungen während ≥4 Wochen. Vollständiges Ansprechen der TMA war definiert als Normalisierung hämatologischer Parameter und anhaltende Abnahme des Serumkreatinins um ≥25 % in ≥2 aufeinanderfolgenden Messungen über ≥4 Wochen.

Die Ausgangsparameter für die jeweiligen Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Patienten in der aHUS-Studie C08-002A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Soliris behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-002A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Soliris 64 Wochen (Spanne: 2–90 Wochen).

Nach Beginn der Soliris-Behandlung waren eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität sowie ein Anstieg der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu beobachten. Die Abnahme der terminalen Komplementaktivität war bei allen Patienten nach Beginn der Soliris-Behandlung zu beobachten. Daten zur Wirksamkeit von Soliris in Studie C08-002A/B sind in Tabelle 5 auf Seite 7 zusammengefasst.

Unter Behandlung mit Soliris verbesserte sich die Nierenfunktion, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Vier der 5 Patienten, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse für die Dauer der Soliris-Behandlung unterbrechen. Ein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Patienten berichteten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL).

In der aHUS-Studie C08-002A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Soliris.

Patienten in der aHUS-Studie C08-003A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Soliris behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-003A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Soliris 62 Wochen (Spanne: 26–74 Wochen). Daten zur Wirksamkeit von Soliris in Studie C08-003A/B sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

In der aHUS-Studie C08-003A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Soliris. Bei allen Patienten wurde nach Beginn der Soliris-Behandlung eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Kein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Nierenfunktion, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), verbesserte sich unter Soliris-Behandlung.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

In der Studie M07-005 wurden insgesamt 7 pädiatrische Patienten mit PNH mit einem

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den prospektiven aHUS-Studien C08-002A/B und C08-003A/B

	C08-002A/B n = 17	C08-003A/B n = 20
Veränderung der Thrombozytenzahl vom Ausgangswert zu Woche 26 ($\times 10^9/l$), Punktschätzung (95% CI),	73 (40–105) $p = 0,0001$	5 (–17,5–28) $p = 0,64$
Normalisierung der Thrombozytenzahl Alle Patienten, n (%) (95% CI) Patienten mit abnormem Ausgangswert, n/n (%)	14 (82) (57–96) 13/15 (87)	18 (90) (68–99) 3/20 (15)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95% CI)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)
Tägliche TMA Interventionsrate – prä-Eculizumab Median (min/max) – unter Eculizumab Median (min/max) p -Wert	0,88 (0,04/1,59) 0 (0/0,31) $p < 0,0001$	0,23 (0,05/1,09) 0 $p < 0,0001$
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium n (%) (95% CI)	10 (59) (33–82)	7 (35) (15–59)
eGFR Veränderung ml/min/1,73 m ² : Median (Spanne) Woche 26	20 (–1/98)	5 (–1/20)
eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ² ; n (%) (95% CI)	9 (53) (28–77) ¹	1 (5) (0–25)
Veränderung des Hb > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86) ²	9 (45) (23–68) ³
Normalisierung der hämatologischen Parameter, n (%) (95% CI)	13 (76) (50–93)	18 (90) (68–99)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86)	5 (25) (9–49)

¹ bei cut-off

² Studie C008-002: 3 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die nach Beginn der Soliris-Behandlung abgesetzt wurden.

³ Studie C008-003: 8 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die bei 3 Patienten während der Soliris-Behandlung abgesetzt wurden.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PNH in Studie M07-005

	Mittelwert (SD)	P-Wert	
		Wilcoxon- Vorzeichen- Rang-Test	t-Test für verbundene Stichproben
Veränderung LDH-Wert nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (U/l)	–771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (U/l \times Tag)	–60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Veränderung freies Hämoglobin im Plasma nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (mg/dl)	–10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Veränderung Typ III Erythrozyten-Klongröße gegenüber dem Ausgangswert (Prozentanteil veränderter Zellen)	1,80 (358,1)		
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4,0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Patienten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4,0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Eltern)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters „Fatigue“ nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4,0;) (Patienten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters „Fatigue“ nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4,0;) (Eltern)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

medianen Körpergewicht von 57,2 kg (Spanne 48,6 bis 69,8 kg) und im Alter von 11 bis 17 Jahren (medianes Alter: 15,6 Jahre) mit Soliris behandelt.

Die Behandlung mit Eculizumab entsprechend dem Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche führte zu einer Verminderung der intravaskulären Hämolyse, gemessen anhand des Serum-LDH Spiegels. Die Behandlung führte auch zu einer deutlichen Reduktion oder Elimination des Bedarfes an Bluttransfusionen und tendenziell zu einer generellen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Eculizumab bei pädiatrischen Patienten mit PNH scheint mit der Wirksamkeit bei Erwachsenen mit PNH übereinzustimmen, die in den Zulassungsstudien (C04-001 und C04-002) behandelt wurden (Tabelle 3 und 6).

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

In Studie C09-001r wurden insgesamt 15 pädiatrische Patienten (Alter 2 Monate bis 12 Jahre) mit Soliris behandelt. Siebenundvierzig Prozent dieser Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplementregulierenden Faktors oder Autoantikörper. Die mediane Zeit von der aHUS-Diagnose bis zur ersten Verabreichung von Soliris betrug 14 Monate (Spanne <1 bis 110 Monate). Die mediane Zeit von der Manifestation der bestehenden thrombotischen Mikroangiopathie bis zur ersten Verabreichung von Soliris betrug 1 Monat (Spanne <1 bis 16 Monate). Die mediane Dauer der Soliris-Behandlung betrug in der Gruppe der Patienten unter 2 Jahren 16 Wochen (Spanne 4 bis 70 Wochen; n = 5), in der Gruppe der 2 bis <12-jährigen Patienten 31 Wochen (Spanne 19–63 Wochen; n = 10).

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei diesen pädiatrischen Patienten konsistent mit den Ergebnissen der Patienten in den aHUS Pivot-Studien C08-002 und C08-003 (Tabelle 5). Keiner der pädiatrischen Patienten benötigte eine neue Dialyse.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 8

Bei pädiatrischen Patienten mit einer kürzeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurden eine Kontrolle der TMA und eine Verbesserung der Nierenfunktion unter Eculizumab-Behandlung erreicht (Tabelle 8 auf Seite 8).

Bei pädiatrischen Patienten mit einer längeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurde eine Kontrolle der TMA unter Eculizumab-Behandlung erreicht. Die Nierenfunktion verbesserte sich jedoch auf Grund der bereits bestehenden irreversiblen Nierenschädigung nicht (Tabelle 8).

Die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) hat für Soliris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen

Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung


Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r

Wirksamkeits-Parameter	< 2 Jahre (n = 5)	2 bis < 12 Jahre (n = 10)	< 12 Jahre (n = 15)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tägliche TMA Interventionsrate Median (Spanne)			
– prä-Eculizumab, Median	1 (0/2)	< 1 (0,07/1.46)	< 1 (0/2)
– unter Eculizumab, Median	< 1 (0/< 1)	0 (0/< 1)	0 (0/< 1)
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r in Bezug auf die Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)

	Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer TMA	
	< 2 Monate (n = 10)	> 2 Monate (n = 5)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	9 (90)	5 (100)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%)	8 (80)	3 (60)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	7 (70)	0
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	7 (70)	0*

* Ein Patient erreichte eine Verbesserung der eGFR nach Nierentransplantation

in PNH und aHUS gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Pharmakokinetik und Arzneimittelmetabolismus:

Biotransformation

Humane Antikörper werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems endozytotisch abgebaut. Eculizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metabolite. Humane Antikörper werden überwiegend durch lysosomale Enzyme zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert.

Elimination

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der hepatischen, renalen, pulmonalen oder gastrointestinalen Ausscheidungs-/Eliminationswege für Soliris durchgeführt. Von gesunden Nieren werden Antikörper nicht ausgeschieden. Sie sind wegen ihrer Größe von der Filtration ausgeschlossen.

Pharmakokinetische Parameter

Bei 40 Patienten mit PNH wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung mittels eines Ein-Kompartiment-Modells untersucht. Die mittlere Clearance betrug $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, das mittlere Verteilungsvolumen $110,3 \pm 17,9$ ml/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit $11,3 \pm 3,4$ Tage. Auf der Grundlage dieser PK-Parameter ist das Erreichen des Steady State nach etwa 49 bis 56 Tagen zu erwarten.

Bei PNH-Patienten korreliert die pharmakodynamische Aktivität direkt mit den Eculizu-

mab-Serumkonzentrationen, und die Aufrechterhaltung von Talspiegeln über ≥ 35 Mikrogramm/ml führt bei den meisten PNH-Patienten zur praktisch vollständigen Blockade der hämolytischen Aktivität.

Eine zweite pharmakokinetische Studie mit einem Standard Ein-Kompartimentmodell wurde auf Basis der pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosierung bei 37 aHUS-Patienten durchgeführt, die im Rahmen der Studien C08-002A/B und C08-003A/B mit der empfohlenen Soliris-Dosis behandelt wurden. In diesem Modell lagen die Soliris-Clearance bei einem typischen aHUS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg bei $0,0139$ l/Std. und das Verteilungsvolumen bei $5,6$ l. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug 297 Stunden (annähernd 12,4 Tage).

Clearance und Halbwertszeit von Soliris wurden darüber hinaus im Rahmen von Plasmaaustausch-Maßnahmen untersucht. Plasmaaustausch führte nach einer einstündigen Intervention zu einer annähernd 50 %igen Abnahme der Eculizumab-Konzentrationen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eculizumab war auf 1,3 Stunden verringert.

Bei aHUS-Patienten ist eine zusätzliche Gabe von Soliris erforderlich, wenn sie eine Plasmapherese oder einen Plasmaaustausch erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Soliris behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität.

Bei aHUS-Patienten korreliert die pharmakodynamische Wirkung direkt mit den Ecu-

lizumab-Serumkonzentrationen. Das Aufrechterhalten von Talspiegeln von etwa 50–100 Mikrogramm/ml reicht für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität bei allen aHUS-Patienten aus.

Spezielle Patientengruppen

PNH

Es wurden keine formalen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Soliris bei speziellen Patientenpopulationen mit PNH auf der Basis des Geschlechts, der ethnischen Abstammung, des Alters (geriatrische Patienten) oder der Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Eculizumab wurde in der Studie M07-005 bei 7 pädiatrischen Patienten mit PNH (Alter 11 bis unter 18 Jahre) untersucht.

Bei Jugendlichen war das Körpergewicht ein signifikanter Einflussfaktor und führte zu einer niedrigeren Eculizumab-Clearance von $0,0105$ l/Std. Die Dosierung für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von unter 40 kg basiert auf der Dosierung für pädiatrische Patienten mit aHUS.

aHUS

Die Pharmakokinetik von Soliris wurde bei aHUS-Patienten mit einer Reihe von Nierenfunktionsstörungen sowie in Abhängigkeit vom Alter untersucht. In diesen aHUS-Subpopulationen wurden keine Unterschiede hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Spezifität von Eculizumab für C5 in Humanserum wurde in zwei *In-vitro*-Studien beurteilt.

Die Gewebe-Kreuzreaktivität von Eculizumab wurde beurteilt, indem die Bindung an eine Serie von 38 menschlichen Geweben untersucht wurde. Die C5-Expression in der in dieser Studie untersuchten Serie von menschlichen Geweben stimmt mit den Daten über die C5-Expression in veröffentlichten Berichten überein, wonach C5 in der glatten Muskulatur, der quergestreiften Muskulatur und im Epithel der proximalen Nierentubuli auftrat. Es war keine unerwartete Gewebe-Kreuzreaktivität zu beobachten.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Mäusen mit einem Ersatzantikörper gegen murines C5 beeinflusste die Behandlung keinen der untersuchten Toxizitätsparameter. Die hämolytische Aktivität wurde im Verlauf der Studie sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Mäusen wirksam blockiert.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt. In reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit einem Ersatzantikörper zur Hemmung der terminalen Komplementaktivierung wurden keine eindeutigen behandlungsbedingten Wirkungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei Exposition des Muttertiers gegenüber dem Antikörper während der Organbildung wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelbruch unter 230 Nachkommen beobachtet, deren Muttertiere einer höheren

Antikörperdosis (etwa das 4-fache der maximalen empfohlenen humanen Soliris-Dosis, auf der Basis eines Körpergewichtsvergleichs) ausgesetzt waren; eine Exposition gegenüber dem Antikörper bewirkte jedoch keinen Anstieg von Fehlgeburten oder neonataler Todesfälle.

Es wurden keine Tierstudien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Eculizumab oder dessen Wirkung auf die Fruchtbarkeit durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumphosphat, monobasisch
 Natriumphosphat, dibasisch
 Natriumchlorid
 Polysorbat 80
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde jedoch für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
 Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Das originalverpackte Arzneimittel kann für **eine einmalige Dauer von bis zu 3 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das originalverpackte Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels: siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Glas Typ I) mit Stopfen (Butylkautschuk, silikonisiert) und eine Versiegelung (Aluminium) mit Abreißkappe (Polypropylen).

Durchstechflasche – Packungsgröße: 1

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Soliris-Lösung soll vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden.

Hinweise:

Die Rekonstitution und Verdünnung sollte, insbesondere in Bezug auf Asepsis, entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis durchgeführt werden.

Die gesamte Menge Soliris aus der(den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.

Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.

Soliris durch Zugabe von Natriumchlorid 9 mg/ml (0.9%) Injektionslösung, Natriumchlorid 4.5 mg/ml (0.45%) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser als Verdünnungsmittel zum Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnen. Das Endvolumen einer verdünnten Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg Dosen, 120 ml für 600 mg Dosen, 180 ml für 900 mg Dosen und 240 ml für 1.200 mg Dosen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.

Die verdünnte Lösung vor der Verabreichung an der Umgebungsluft auf Raumtemperatur erwärmen lassen.

Nicht verbrauchter Inhalt der Durchstechflasche muss verworfen werden, da das Arzneimittel keine Konservierungsstoffe enthält.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alexion Europe SAS
 25 Boulevard de l'Amiral Bruix
 75016 Paris
 FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/393/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Juni 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 20. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

29/04/2013

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin