

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epysqli 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ét hætteglas á 30 ml indeholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Efter fortynding er infusionsvæskens slutkoncentration 5 mg/ml.

Eculizumab er et humaniseret monoklonalt (IgG_{2/4κ}) antistof, der er produceret i en kinesisk hamsterovarie (CHO)-cellelinje ved rekombinant dna-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning med pH 7,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Epysqli er indiceret til voksne og børn til behandling af:

- Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri (PNH).
Der er påvist klinisk fordel for patienter med hæmolyse med et eller flere kliniske symptomer, der tyder på høj sygdomsaktivitet, uanset transfusionsanamnese (se pkt. 5.1).
- Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Epysqli skal gives af sundhedspersoner under supervision af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmatologiske eller renale sygdomme.

Hjemmeinfusion kan overvejes til patienter, som har tolereret infusionerne godt i klinikken. Beslutningen om at give patienten hjemmeinfusioner skal tages efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. Hjemmeinfusioner skal udføres af en kvalificeret sundhedsperson.

Dosering

Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH) hos voksne patienter:

Dosisregimet ved PNH til voksne patienter (≥ 18 år) består af en 4 ugers startfase efterfulgt af en vedligeholdelsesfase:

- Startfase: 600 mg Epysqli givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver uge de første 4 uger.
- Vedligeholdelsesfase: 900 mg Epysqli givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) den 5. uge, efterfulgt af 900 mg Epysqli givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver 14. dag $\pm$ 2 dage (se pkt. 5.1).

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS) hos voksne patienter:

Dosisregimet til voksne patienter med aHUS (≥ 18 år) består af en 4-ugers startfase efterfulgt af en vedligeholdelsesfase:

- Startfase: 900 mg Epysqli givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver uge de første 4 uger.
- Vedligeholdelsesfase: 1 200 mg Epysqli givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) den 5. uge, efterfulgt af 1 200 mg Epysqli givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hver 14. dag $\pm$ 2 dage (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk patienter med PNH eller aHUS

Pædiatriske patienter med PNH eller aHUS samt en kropsvægt ≥ 40 kg behandles efter doseringsanbefalingerne for voksne.

Hos pædiatriske patienter med PNH og aHUS samt en kropsvægt under 40 kg er dosisregimet for Epysqli følgende:

Tabel 1: Epysqli-dosis for pædiatriske patienter

Patientens kropsvægt	Startfase	Vedligeholdelsesfase
30 til < 40 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	900 mg i uge 3, derefter 900 mg hver 2. uge
20 til < 30 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	600 mg i uge 3, derefter 600 mg hver 2. uge
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i uge 2, derefter 300 mg hver 2. uge
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i uge 2, derefter 300 mg hver 3. uge

Epysqli er ikke blevet undersøgt hos patienter med PNH, der vejer under 40 kg. Doseringen af Epysqli, der skal anvendes til pædiatriske patienter med PNH, der vejer under 40 kg, er identisk med den vægtbaserede doseringsanbefaling, der er angivet for pædiatriske patienter med aHUS. Baseret på de farmakokinetiske (PK)/farmakodynamiske (PD) data, der er tilgængelige for patienter med aHUS og PNH, der behandles med eculizumab, forventes dette kropsvægtbaserede doseringsregime for pædiatriske patienter at resultere i en tilsvarende virknings- og sikkerhedsprofil som for voksne.

Supplerende Epysqli-dosering er påkrævet ved samtidig plasmaferese (PP), plasmaudskiftning (PE) eller infusion af frisk frosset plasma (PI) som beskrevet nedenfor:

Type af plasmainter- vention	Sen- este Epysql i-dosis	Supplerende Epysqli-dosis ved hver enkelt PP/PE/PI- intervention	Tidspunkt for supplerende Epysqli-dosis
Plasmaferese eller plas- mauds kiftning	300 mg	300 mg for hver plasmaferese eller plasmaudskiftning	Inden for 60 minutter efter hver plasmaferese eller plasmaudskiftning
	≥ 600 mg	600 mg for hver plasmaferese eller plasmaudskiftning	
Infusion af frisk frosset plasma	≥ 300 mg	300 mg for hver infusion af frisk frosset plasma	60 minutter før hver infusion af frisk frosset plasma

Forkortelser: PP/PE/PI = plasmaferese/plasmaudskiftning/plasmainfusion

Supplerende Epysqli-dosering er påkrævet ved samtidig intravenøs immunoglobulin (IVIg)-behandling som beskrevet nedenfor (se også pkt. 4.5):

Den seneste Epysqli-dosis	Supplerende Epysqli-dosis	Tidspunkt for supplerende Epysqli-dosis
≥ 900 mg	600 mg pr. IVIg-cyklus	Så hurtigt som muligt efter IVIg-cyklus
≤ 600 mg	300 mg pr. IVIg-cyklus	

Forkortelser: IVIg = intravenøs immunoglobulin

Behandlingsmonitorering

Patienter med aHUS bør monitoreres for tegn og symptomer på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se pkt. 4.4 "Løbende kontrol af aHUS-laboratorieprøver").

Det anbefales, at behandlingen med Eculizumab fortsættes i hele patientens levetid, medmindre der er klinisk indikation for seponering (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Epysqli kan anvendes til patienter på 65 år og derover. Intet tyder på, at særlige sikkerhedsregler skulle være nødvendige ved behandling af ældre, men erfaringerne med eculizumab til denne patientpopulation er stadig begrænsede.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.1).

Nedsat leverfunktion

Eculizumabs sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion.

Administration

Epysqli må ikke gives som en intravenøs push- eller bolusinjektion. Epysqli bør kun indgives ved intravenøs infusion som beskrevet nedenfor.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den fortyndede opløsning af Epysqli skal gives ved intravenøs infusion i løbet af 25-45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1-4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år via gravitation, sprøjtepumpe eller infusionspumpe.

Patienterne bør monitoreres i en time efter infusionen. Hvis der opstår en uønsket reaktion under administration af Epysqli, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses efter lægens skøn. Hvis infusionshastigheden nedsættes, må den samlede infusionsvarighed ikke overstige 2 timer hos voksne og 4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år.

Der foreligger kun begrænsede sikkerhedsdata, som underbygger hjemmeinfusioner. Ekstra sikkerhedsforanstaltninger i hjemmet, for eksempel mulighed for akut behandling af infusionsreaktioner eller anafylaksi, anbefales.

Infusionsreaktioner er beskrevet i produktresuméets pkt. 4.4 og 4.8.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof, CHO-celleprodukter eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Behandling med eculizumab må ikke påbegyndes hos patienter (se pkt. 4.4):

- med *Neisseria meningitidis*-infektion, der ikke er færdigbehandlet.
- som aktuelt ikke er vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, medmindre de får passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter, at de er blevet vaccineret.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Eculizumab forventes ikke at påvirke den aplastiske komponent af anæmien hos patienter med PNH.

Meningokokinfektion

Som følge af sin virkningsmekanisme øger eculizumab patientens følsomhed over for infektion med meningokokker (*Neisseria meningitidis*). Infektion med meningokokker af enhver serogruppe kan forekomme. For at mindske infektionsrisikoen skal alle patienter vaccineres mindst 2 uger, før de får eculizumab, medmindre risikoen ved at udskyde behandling med eculizumab opvejer risikoen for udvikling af meningokokinfektion. Patienter, der påbegynder behandling med eculizumab mindre end 2 uger efter, at de er blevet vaccineret med en tetravalent meningokokvaccine, skal have passende profylaktisk antibiotisk behandling, indtil 2 uger efter vaccinationen. Vacciner mod alle tilgængelige serogrupper, herunder A, C, Y, W 135 og B, anbefales til forebyggelse af de normalt patogene meningokok-serogrupper. Patienterne skal vaccineres og revaccineres i henhold til den gældende nationale vaccinationsvejledning.

Vaccination kan forårsage yderligere komplementaktivering. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH og aHUS, opleve øgede tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, såsom hæmolyse (PNH) eller TMA (aHUS). Derfor bør patienterne monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter anbefalet vaccination.

Vaccination beskytter ikke nødvendigvis tilstrækkeligt til at forhindre meningokokinfektion. Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika. Tilfælde af alvorlige eller letale meningokokinfektioner er rapporteret hos patienter, der blev behandlet med eculizumab. Sepsis er en almindeligt sygdomspræsentation for meningokokinfektioner hos patienter, der behandles med eculizumab (se pkt. 4.8). Alle patienter bør monitoreres for tidlige symptomer på meningokokinfektion. Ved mistanke om infektion bør patienten straks vurderes og passende antibiotikabehandling om nødvendigt indledes. Patienterne bør informeres om sådanne tegn og

symptomer og om, at de straks skal søge lægehjælp. Læger skal diskutere fordele og risici ved ecilizumab-behandling med patienterne og give dem en patientvejledning og et patientkort (se beskrivelsen i indlægssedlen).

Andre systemiske infektioner

På grund af virkningsmekanismen bør forsigtighed udvises ved anvendelse af ecilizumab til patienter med aktive systemiske infektioner. Patienterne kan have øget følsomhed over for infektioner, især med *Neisseria* og indkapslede bakterier. Alvorlige infektioner med *Neisseria*-arter (udover *Neisseria meningitidis*), herunder disseminerede gonokokinfektioner, er blevet indberettet.

Oplysninger fra indlægssedlen bør formidles til patienterne, så de er særligt opmærksomme på muligheden for alvorlige infektioner og tegn og symptomer herpå. Lægerne bør rådgive patienterne om forebyggelse af gonorré.

Infusionsreaktioner

Administration af ecilizumab kan medføre infusionsreaktioner eller immunogenicitet, som kan forårsage allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi). I kliniske studier med referencelægemidlet oplevede 1 (0,9 %) patient med refraktær, generaliseret myasthenia gravis (gMG) en infusionsreaktion, som krævede seponering af ecilizumab. Ingen patienter med PNH eller aHUS oplevede en infusionsreaktion, som krævede seponering af ecilizumab. For alle patienter, der oplever svære infusionsreaktioner, skal administrationen af ecilizumab afbrydes, og der skal gives passende medicinsk behandling.

Immunogenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod ecilizumab under behandlingen med ecilizumab. Der er ikke iagttaget nogen åbenlys sammenhæng mellem antistofdannelse og klinisk respons eller utilsigtede hændelser.

Vaccination

Før iværksættelse af ecilizumab-behandling anbefales det, at patienter påbegynder vaccination i henhold til de gældende retningslinjer. Desuden skal alle patienter vaccineres mod meningokok-infektioner mindst 2 uger før, de får ecilizumab, medmindre risikoen ved at udskyde behandling med ecilizumab opvejer risikoen for udvikling af meningokokinfektion. Patienter, der påbegynder behandling med ecilizumab inden for 2 uger efter vaccination med en tetravalent meningokokvaccine, skal have passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter vaccinationen. Vacciner mod alle tilgængelige serogrupper, herunder A, C, Y, W 135 og B, anbefales til forebyggelse af de normalt patogene meningokok-serogrupper. Patienterne skal vaccineres og revaccineres i henhold til den gældende nationale vaccinationsvejledning (se Meningokokinfektion).

Patienter under 18 år skal være vaccineret mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner og skal nøje overholde de nationale vaccinationsanbefalinger for de respektive aldersgrupper.

Vaccination kan forårsage yderligere komplementaktivering. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH og aHUS, opleve øgede tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, såsom hæmolyse (PNH) eller TMA (aHUS). Derfor bør patienterne monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter anbefalet vaccination.

Antikoagulationsbehandling

Behandling med ecilizumab skulle ikke kræve ændret antikoagulationsbehandling.

Løbende kontrol af laboratorieprøver for PNH

PNH-patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på intravaskulær hæmolyse, herunder indholdet i serum af laktatdehydrogenase (LDH). PNH-patienter i behandling med eculizumab bør tilsvarende monitoreres for intravaskulær hæmolyse ved måling af LDH-værdier og kan have behov for dosisjustering inden for det anbefalede 14 ± 2 -dages doseringsskema i vedligeholdelsesfasen (op til hver 12. dag).

Løbende kontrol af aHUS-laboratorieprøver

Patienter med aHUS, som behandles med eculizumab, bør monitoreres for trombotisk mikroangiopati ved at måle trombocytter, serum-LDH og serum-kreatinin og kan have behov for dosisjustering inden for det anbefalede 14 ± 2 -dages doseringsskema i vedligeholdelsesfasen (op til hver 12. dag).

Seponering af behandling mod PNH

Hvis eculizumab-behandling seponeres hos patienter, bør de monitoreres nøje for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse. Alvorlig hæmolyse er kendetegnet ved serum-LDH-værdier, der er højere end før behandlingen og er ledsaget af et eller flere af følgende tegn: et absolut fald på mere end 25 % i PNH-klonstørrelse (i fravær af fortynding pga. transfusion) i løbet af én uge eller mindre, et hæmoglobinindhold, der er < 5 g/dl eller er faldet > 4 g/dl i løbet af én uge eller mindre, angina, ændret mentaltilstand, en 50 % stigning i serumkreatinin, eller trombose. Patienter, der får seponeret deres eculizumab-behandling, skal monitoreres i mindst 8 uger med henblik på detektion af alvorlig hæmolyse og andre reaktioner.

Opstår der alvorlig hæmolyse efter seponering af eculizumab, bør følgende procedurer/behandlinger overvejes: blodtransfusion (pakkede erythrocytter) eller udskiftningstransfusion hvis PNH-erythrocytter udgør > 50 % af den samlede mængde erythrocytter ifølge flowcytometri, antikoagulationsbehandling, kortikosteroider eller genoptagelse af eculizumab-behandlingen. I de kliniske forsøg vedrørende PNH fik 16 patienter seponeret eculizumab-behandlingsregimet. Der blev ikke observeret alvorlig hæmolyse.

Seponering af behandling mod aHUS

Der er set komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati (TMA) efter bare 4 uger og op til 127 uger efter seponering af eculizumab-behandling hos visse patienter. Det bør kun overvejes at seponering behandlingen, hvis det er lægeligt begrundet.

I kliniske aHUS-studier fik 61 patienter (21 pædiatriske patienter) seponeret behandlingen med eculizumab med en median opfølgningsperiode på 24 uger. Der blev set femten svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati (TMA) hos 12 patienter efter behandlingseponering, og der indtrådte 2 svære TMA-komplikationer hos yderligere 2 patienter, der fik et reduceret doseringsregime af eculizumab, der lå uden for det godkendte doseringsregime (se pkt. 4.2). Svære komplikationer som følge af TMA indtrådte hos patienterne uafhængigt af, om de havde en identificeret genmutation, højrisiko-polymorfisme eller autoantistof. Der opstod yderligere alvorlige medicinske komplikationer hos disse patienter, herunder svær forværring af nyrefunktionen, sygdomsrelateret hospitalsindlæggelse og progression til dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet. Trods genopstart af eculizumab efter behandlingseponering forekom der progression til dialysekrævende nyresygdom i slutstadiet hos én patient.

Hvis aHUS-patienter får seponeret behandlingen med eculizumab, bør de monitoreres nøje for tegn og symptomer på svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati. Monitorering kan være utilstrækkelig til at forudsige eller forebygge svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati hos patienter med aHUS efter seponering af eculizumab-behandling.

Svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati efter seponering kan identificeres ved (1) to eller gentagen målinger af et af følgende: et fald i trombocytaltallet på 25 % eller mere i forhold til enten *baseline* eller det maksimale trombocytaltal under ecilizumab-behandlingen, en stigning i serum-kreatinin på 25 % eller mere i forhold til *baseline* eller nadir under ecilizumab-behandlingen, eller en stigning i serum-LDH på 25 % eller mere i forhold til *baseline* eller nadir under ecilizumab-behandlingen; eller (2) et af følgende: en ændring i mental tilstand eller krampeanfald, angina eller dyspnø eller trombose.

Hvis der opstår svære komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati efter seponering af ecilizumab-behandling, skal følgende overvejes: genoptagelse af ecilizumab-behandlingen, understøttende behandling med PE/PI, eller hensigtsmæssig organspecifik understøttende behandling, herunder understøttelse af nyrefunktionen med dialyse, respiratorisk støtte via mekanisk ventilation eller antikoagulation.

Uddannelsesmateriale

Alle læger, der har til hensigt at ordinere ecilizumab, skal læse vejledningen til sundhedspersoner vedrørende ordination. Læger skal diskutere fordele og risici ved ecilizumab-behandling med patienterne og give dem en patientvejledning og et patientkort. Patienter skal informeres om, at de straks skal søge lægehjælp hvis de får feber, hovedpine ledsaget af feber og/eller nakkestivhed eller oplever lysfølsomhed, da disse symptomer kan være tegn på meningokokinfektion.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Når dette lægemiddel er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder det 0,47 g natrium pr. 240 ml i den maksimale dosis, svarende til 23,4 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Når dette lægemiddel er fortyndet med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder det 0,26 g natrium pr. 240 ml i den maksimale dosis, svarende til 12,8 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 6,6 mg polysorbat 80 pr. hætteglas (30 ml hætteglas), svarende til 0,66 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til voksne patienter og pædiatriske patienter med en kropsvægt på over 10 kg, og svarende til 1,32 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til pædiatriske patienter med en kropsvægt på 5 til < 10 kg. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Baseret på den mulige hæmmende virkning af ecilizumab på den komplementafhængige cytotoxicitet af rituximab, kan ecilizuab reducere de forventede farmakodynamiske virkninger af rituximab.

Plasmaudskiftning (PE), plasmaferese (PP), infusion af frisk frosset plasma (PI) og intravenøs immunoglobulin (IVIg) har vist sig at reducere serumniveauerne af ecilizumab. En supplerende dosis ecilizumab er påkrævet i disse situationer. Se pkt. 4.2 for vejledning i tilfælde af samtidig behandling med PE-, PP-, PI- eller IVIg.

Anvendelse af ecilizumab samtidig med intravenøs immunoglobulin (IVIg) kan reducere virkningen af ecilizumab. En tæt overvågning for reduceret virkning af ecilizumab er påkrævet

Anvendelse af eculizumab samtidig med blokkere af neonatal Fc-receptor (FcRn) kan sænke systemiske eksponeringer og reducere virkningen af eculizumab. En tæt overvågning for reduceret virkning af eculizumab er påkrævet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Anvendelse af tilstrækkelig kontraception til forebyggelse af graviditet og i mindst 5 måneder efter den sidste dosis af behandlingen med eculizumab bør overvejes for kvinder i den fertile alder.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke fertilitetsstudier med eculizumab.

Graviditet

Der er ingen velkontrollerede studier vedrørende behandling af gravide kvinder med eculizumab. Data fra et begrænset antal graviditeter eksponeret for eculizumab (mindre end 300 graviditetsudfald) indikerer, at der ikke er nogen øget risiko for føtale misdannelser eller føtal-neonatal toksicitet. På grund af de manglen på velkontrollerede studier er der imidlertid fortsat usikkerhed. Derfor anbefales en individuel benefit/risk-analyse før og under behandlingen med eculizumab hos gravide kvinder. Hvis en sådan behandling anses for at være nødvendig under graviditet, anbefales en nøje overvågning af moder og foster i henhold til lokale retningslinjer.

Der er ikke udført dyrereproduktionsstudier med eculizumab (se pkt. 5.3).

Humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker. Eculizumab kan derfor potentielt medføre terminal komplementhæmning i det føtale kredsløb. Eculizumab bør derfor kun anvendes til gravide, hvis der er klart behov for det.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn, da tilgængelige begrænsede data tyder på, at eculizumab ikke udskilles i human brystmælk. På grund af begrænsningerne i de tilgængelige data skal de udviklings- og sundhedsmæssige fordele ved amningen dog afvejes i forhold til moderens kliniske behov for eculizumab og mulige utilsigtede hændelser for det ammede barn fra eculizumab eller fra moderens underliggende tilstand.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Eculizumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Understøttende sikkerhedsdata blev opnået fra 33 afsluttede kliniske forsøg, som omfattede 1 555 patienter, der blev eksponeret for eculizumab, i komplement-medierede sygdomspopulationer, herunder PNH, aHUS, gMG og neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD). Den mest almindelige bivirkning var hovedpine (forekom hovedsageligt i opstartsfasen af doseringen), og den mest alvorlige bivirkning var meningokokinfektion.

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 viser de bivirkninger, der blev konstateret ved spontane indberetninger og i afsluttede kliniske studier af eculizumab, herunder PNH-, aHUS-, refraktær gMG- og NMOSD-studier. Bivirkninger af

eculizumab, der er inberettet med en hyppighed en almindelige ($\geq 1/10$), almindelige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelige ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eller sjældne ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), er opført efter systemorganklasse og foretrukket betegnelse. Indenfor hver hyppighedsgruppe præsenteres bivirkninger ordnet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2: Bivirkninger rapporteret fra kliniske forsøg med eculizumab, inklusive patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, og ved erfaring efter markedsføring

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Pneumoni, infektion i øvre luftveje, bronkitis, nasofaryngitis, urinvejsinfektion, oral herpes	Meningokok-infektion ^b , sepsis, septisk shock, peritonitis, infektion i nedre luftveje, svampeinfektion , virusinfektion, absces ^a , cellulitis, influenza, gastrointestinal infektion, cystitis, infektion, sinusitis, gingivitis	<i>Aspergillus</i> -infektion ^c , bakteriel arthritis ^c , urogenital gonokok-infektion, <i>Haemophilus</i> infektion, impetigo
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)				Malignt melanom, myelo-dysplastisk syndrom
Blod og lymfesystem		Leukopeni, anæmi	Trombocytopeni , lymfopeni	Hæmolyse*, abnorm koagulations-faktor, agglutination af røde blodlegemer, koagulopati
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed	
Det endokrine system				Graves' sygdom
Metabolisme og ernæring			Appetitløshed	
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Depression, angst, humør-svingninger, søvnforstyrrelser	Unormale drømme

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Paræstesi, tremor, dysgeusi, synkope	
Øjne			Sløret syn	Konjunktival irritation
Øre og labyrint			Tinnitus, vertigo	
Hjerte			Palpitationer	
Vaskulære sygdomme		Hypertension	Hurtig udvikling af hypertension, hypotension, hedeture, lidelser relateret til vener	Hæmatom
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspnø, epistaxis, irritation i svælget, nasal kongestion, rinoré	
Mave-tarm-kanalen		Diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter	Obstipation, dyspepsi, abdominal distension	Gastroøsofageal reflukssygdom, gingivale smerter
Lever og galdeveje				Gulsot
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, alopeci	Urticaria, erytem, petekkier, hyperhidrose, tør hud, dermatitis	Dermatitis, depigmentering af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, myalgi, ekstremitetssmerter	Muskelspasmer, knoglesmerter, rygsmerte, nakkesmerter	Trismus, hævede led
Nyrer og urinveje			Nyreinsufficiens, dysuri, hæmaturi	
Det reproduktive system og mammae			Spontan peniserektion	Menstruationsforstyrrelser
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, træthed, asteni, influenzalignende sygdom	Ødem, ubehag i brystet, asteni, smerter i brystet, smerte ved infusionsstedet, kulderystelser	Ekstravasation, paræstesier ved infusionsstedet, varme-fornemmelse

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden
Undersøgelser			Forhøjet alaninamino-transferase, forhøjet aspartatamino-transferase, forhøjet gammaglutamyl-transferase, fald i hæmatokrit, fald i hæmoglobin	Positiv Coombs test ^c
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelateret reaktion		

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

*Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

^a Absces omfatter den følgende gruppe af foretrukne betegnelser: Absces i ekstremitet, kolonabsces, nyreabsces, subkutan absces, tandabsces, leverabsces, perirektal absces, rektal absces.

^b Meningokokinfektion omfatter den følgende gruppe af foretrukne betegnelser: Meningokok-infektion, meningokok-sepsis, meningokok-meningitis.

^cBivirkninger, der er identificeret i indberetninger efter markedsføringen

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I alle kliniske forsøg var den alvorligste bivirkning meningokoksepsis, som er en almindelig sygdomspræsentation for meningokokinfektioner hos patienter, der behandles med eculizumab (se pkt. 4.4).

Andre tilfælde af *Neisseria*-arter er blevet indberettet, herunder sepsis med *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* ikke specificeret.

Antistoffer mod eculizumab blev påvist hos patienter. Som for alle proteiner er der et potentiale for immunogenicitet.

Tilfælde af hæmolyse er rapporteret ved manglende eller forsinket eculizumab-dosis i kliniske PNH-studier (se også pkt. 4.4).

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati-komplikation er rapporteret ved manglende eller forsinket eculizumab-dosis i kliniske aHUS-studier.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen hos børn og unge patienter med PNH (i alderen 11 år til under 18 år), der var inkluderet i det pædiatriske PNH-studie M07-005, syntes at svare til sikkerhedsprofilen, der er som blev observeret hos voksne patienter. Den hyppigst rapporterede bivirkning hos pædiatriske patienter var hovedpine.

Sikkerhedsprofilen for pædiatriske aHUS-patienter (i alderen fra 2 måneder til under 18 år), der var inkluderet i aHUS-studierne C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003, syntes at svare til sikkerhedsprofilen, der er observeret hos voksne aHUS-patienter. Sikkerhedsprofilerne for de forskellige pædiatriske aldersundergrupper synes at svare til hinanden.

Andre særlige populationer

Ældre

Der er ikke rapporteret nogen generel forskel i sikkerheden mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter med refraktær gMG (< 65 år) i eculizumab-studiet.

Patienter med andre sygdomme

Sikkerhedsdata fra andre kliniske forsøg

Der er opnået under støttende sikkerhedsdata fra 12 afsluttede kliniske forsøg med 934 patienter, som var blevet eksponeret for eculizumab i andre sygdomspopulationer end PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD. Meningokokmeningitis forekom hos én uvaccineret patient med diagnosticeret idiopatisk membranøs glomerulonefritis. De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter med anden sygdom end PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD, er opnået under dem, der er rapporteret hos patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD (se tabel 2 ovenfor). Der fremkom ingen specielle bivirkninger i forbindelse med disse kliniske forsøg.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i nogen af de kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Komplementhæmmere, ATC-kode: L04AJ01

Eculizumab er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistof, der binder sig til humant komplementprotein C5 og hæmmer den terminale komplementaktivering. Eculizumab-antistoffet indeholder humane konstante regioner og murine komplementaritetsbestemmende regioner, der er indsat i det humane frameworks variable letkæde- og tungkædere regioner. Eculizumab består af to tunge kæder med 448 aminosyrer og to lette kæder med 214 aminosyrer. Dets molekylvægt er ca. 148 kDa.

Epysqli produceres i et CHO-cellelinje-ekspressionssystem og oprenses ved affinitets- og ionbyttningskromatografi. Fremstillingsprocessen for det aktive stof omfatter desuden specifikke trin til inaktivering og fjernelse af virus.

Epysqli er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Eculizumab, det aktive stof i Epyqli, er en terminal komplementhæmmer, der binder sig specifikt til komplementproteinet C5 med høj affinitet og derved blokerer dettes spaltning til C5a og C5b, så dannelsen af det terminale komplementkompleks C5b-9 forhindres. Eculizumab bevarer de tidlige komponenter af komplementaktivering, der er essentiel for opsonisering af mikroorganismer og elimination af immunkomplekser.

Hos PNH-patienter blokeres ukontrolleret terminal komplementaktivering og den deraf følgende komplementmedierede intravaskulære hæmolyse ved behandling med eculizumab.

Hos de fleste PNH-patienter er en eculizumab-serumkoncentration på ca. 35 µg/ml tilstrækkelig til at bevirke stort set fuldstændig hæmning af terminale komplementmedieret intravaskulære hæmolyse.

Hos PNH-patienter resulterede kronisk administration af eculizumab en hurtig og vedvarende reduktion i den komplementmedieret hæmolytiske aktivitet.

Hos aHUS-patienter blokeres ukontrolleret terminal komplementaktivering og deraf følgende komplementmedieret trombotisk mikroangiopati ved behandling med eculizumab.

Hos alle patienter, som blev behandlet med eculizumab som anbefalet, sås en hurtig og vedvarende reduktion i terminale komplementaktivitet. Hos alle aHUS-patienter er en eculizumab-serum-koncentration på ca. 50-100 µg/ml tilstrækkelig til så godt som fuldstændig hæmning af terminale komplementaktivitet.

Hos aHUS-patienter resulterede kronisk administration af eculizumab i hurtig og vedvarende reduktion i komplementmedieret trombotiske mikroangiopati.

Klinisk virkning og sikkerhed

Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri

Sikkerheden og virkningen af eculizumab hos PNH-patienter med hæmolyse blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret 26-ugers dobbeltblindet studie (C04-001). PNH-patienter blev desuden behandlet med eculizumab i et 52-ugers studie med én enkelt arm (C04-002) og i et langvarigt forlængelsesstudie (E05-001). Patienterne fik meningokokvaccine før administration af eculizumab. I alle studierne blev eculizumab givet i en dosis på 600 mg hver 7. dag $\pm$ 2 dage i 4 uger, efterfulgt af 900 mg 7 $\pm$ 2 dage senere, derefter 900 mg hver 14. dag $\pm$ 2 dage i hele studiets varighed. Eculizumab blev indgivet som en intravenøs infusion af 25-45 minutters varighed (35 minutter $\pm$ 10 minutter). Der blev også iværksat et ikke-intervenerende observationsregister over patienter med PNH (M07-001) med henblik på at karakterisere det naturlige forløb af PNH hos ubehandlede patienter og de kliniske resultater under behandling med eculizumab.

I studiet C04-001 (TRIUMPH) blev PNH-patienter, der havde fået mindst 4 transfusioner de foregående 12 måneder, og som havde et flowcytometrisk verificeret indhold af PNH-celler på mindst 10 % og et trombocytal på mindst 100.000/µl, randomiseret til enten eculizumab (n = 43) eller placebo (n = 44). Før randomisering gennemgik alle patienter en indledende observationsperiode til bekræftelse af behovet for transfusion af erythrocytter og til fastlæggelse af den hæmoglobinkoncentration (det "sætpunkt"), der for hver patient defineredes resultatet hvad angik hæmoglobinstabilisering og transfusion. Sætpunktet for hæmoglobin var mindre end eller lig med 9 g/dl hos patienter med symptomer og mindre end eller lig med 7 g/dl hos patienter uden symptomer. De primære virkningsendepunkter var hæmoglobinstabilisering (opretholdelse af en hæmoglobinkoncentration over sætpunktet for hæmoglobin og undgåelse af transfusion af erythrocytter i hele 26-ugers perioden) samt behov for blodtransfusion. Relevante sekundære endepunkter omfattede træthed og helbredsrelateret livskvalitet. Hæmolyse blev hovedsagelig monitoreret ved bestemmelse af serum-LDH, og andelen af PNH-erythrocytter blev monitoreret ved flowcytometri. Patienter, der ved *baseline* fik antikoagulantia og systemiske kortikosteroider, fortsatte med disse lægemidler. De vigtigste *baseline*-karakteristika var afbalancerede (se tabel 3).

I det ikke-kontrollerede studie C04-002 (SHEPHERD) blev PNH-patienter, der havde fået mindst én transfusion de foregående 24 måneder og havde et trombocytaltal på mindst 30 000/ μ l, behandlet med eculizumab i en periode på 52 uger. Anden samtidig medicin omfattede antitrombosemidler hos 63 % af patienterne og systemiske kortikosteroider hos 40 % af patienterne. *Baseline*-karakteristika er vist i tabel 3.

Tabel 3: Patientdemografi og karakteristika i C04-001 og C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Gennemsnitsalder (standardafvigelse)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Køn – % kvinder	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Tidligere aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidig behandling med antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidig behandling med steroider/immunosuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandling seponeret	10	2	1
Pakkede erythrocytter de foregående 12 måneder (median (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Middel-Hgb (g/dl) ved sætpunktet (standardafvigelse)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Ikke relevant
LDH-niveau før behandling (median, E/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Fri hæmoglobin ved <i>baseline</i> (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH-studiet havde de patienter, der blev behandlet med eculizumab, signifikant mindre hæmolyse ($p < 0,001$) med deraf følgende bedring i anæmien, udtrykt ved øget hæmoglobinstabilisering og reduceret behov for transfusioner af erythrocytter, end placebobehandlede patienter (se tabel 4). Disse virkninger sås hos patienter i alle tre strata for erythrocyttransfusion før studiet (hhv. 4-14 portioner, 15-25 portioner og > 25 portioner). Efter 3 ugers behandling med eculizumab berettede patienterne om mindsket træthed og forbedret helbredsrelateret livskvalitet. På grund af studiets prøvestørrelse og varighed kunne virkningerne af eculizumab på trombotiske hændelser ikke bestemmes. I SHEPHERD-studiet fuldførte 96 af de 97 patienter, der indgik i studiet (én patient døde efter en trombotisk hændelse). En reduktion i intravaskulær hæmolyse, målt ved serum-LDH, vedvarede i hele behandlingsperioden og førte til øget undgåelse af transfusion, mindsket behov for erythrocyttransfusion og mindsket træthed. Se tabel 4.

Tabel 4: Effektesultater i C04-001 og C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculi- zumab N = 43	P-værdi	Eculizumab N = 97	P-værdi
Procentdel patienter, hos hvem hæmoglobin var stabiliseret ved studiets afslutning	0	49	< 0,001	Ikke relevant	
Pakkede erythrocytter transfunderet under behandlingen (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Undgåelse af transfusion under behandlingen (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-værdi ved studiets afslutning (median, E/l)	2,167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC for LDH ved studiets afslutning (median, E/l x dage)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Frit hæmoglobin ved studiets afslutning (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Træthed (FACIT) (virkningens størrelse)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* I resultaterne fra studiet C04-002 sammenlignes værdierne før og efter behandlingen.

Af de 195 patienter, der kom fra C04-001, C04-002 og andre indledende studier, indgik eculizumab-behandlede PNH-patienter i et langvarigt forlængelsesstudie (E05-001). Alle patienter bevarede en reduktion i intravaskulær hæmolyse i løbet af en samlet eculizumab-eksponeringstid på mellem 10 og 54 måneder. Der var færre trombotiske hændelser ved behandling med eculizumab end i det tilsvarende tidsrum inden behandlingen. Dette resultat blev imidlertid opnået i ikke-kontrollerede kliniske studier.

PNH-registret (M07-001) blev anvendt til at evaluere virkningen af eculizumab hos PNH-patienter uden RBC-transfusion i anamnesen. Disse patienter havde en høj sygdomsaktivitet, defineret som forhøjet hæmolyse ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) og tilstedeværelse af et eller flere af følgende tilknyttede kliniske symptomer: træthed, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, dyspnø, anæmi (hæmoglobin < 100 g/l), større uønsket vaskulær hændelse (inklusive trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion.

PNH-registret viste, at de patienter, der blev behandlet med eculizumab, oplevede en reduktion i hæmolyse og dermed forbundne symptomer. Efter 6 måneder havde eculizumab-behandlede patienter uden RBC-transfusion i anamnesen signifikant ($p < 0,001$) reducerede LDH-niveauer (median-LDH på 305 E/l; tabel 5). Desuden oplevede 74 % af de transfusionsnaive patienter, der blev behandlet med eculizumab, klinisk betydningsfulde forbedringer i FACIT-træthedsscore (dvs. en stigning på 4 point eller mere), og 84 % oplevede en forbedring i EORTC-træthedsscore (dvs. et fald på 10 point eller mere).

Tabel 5: Effektræsultater (LDH-niveau og FACIT-træthedsscore) hos PNH-patienter uden transfusion i anamnesen i PNH-register M07-001

M07-001	
Parameter	Eculizumab Ingen transfusion
LDH-niveau ved <i>baseline</i> (median, E/l)	N = 43 1.447
LDH-niveau efter 6 måneder (median, E/l)	N = 36 305
FACIT-træthedsscore ved <i>baseline</i> (median)	N = 25 32
FACIT-træthedsscore ved sidste tilgængelige vurdering (median)	N = 31 44

FACIT-træthed måles på en skala fra 0 til 52, hvor den højeste værdi er lig med mindst træthed.

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

Data fra fire prospektive, kontrollerede studier med 100 patienter, tre med voksne og unge patienter (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004), et med pædiatriske og unge patienter (C10-003) samt 30 patienter i et retrospektivt studie (C09-001r) blev anvendt til at evaluere virkningen af eculizumab ved behandling af aHUS.

Studiet C08-002A/B var et prospektivt, kontrolleret, åbent studie, hvori der deltog patienter med aHUS i den tidlige fase med tegn på kliniske manifestationer af trombotisk mikroangiopati med trombocytaltal $\leq 150 \times 10^9/l$ til trods for PE/PI-behandling og LDH og serum-kreatinin over øvre normalgrænse.

Studiet C08-003A/B var et prospektivt, kontrolleret, åbent studie, hvori der deltog patienter med længerevarende aHUS uden synlige tegn på kliniske manifestationer af trombotisk mikroangiopati, som var i kronisk PE/PI-behandling (≥ 1 PE/PI-behandling hver 2. uge og højst 3 PE/PI-behandlinger/uge i mindst 8 uger før den første dosis). Patienterne i de 2 prospektive studier blev behandlet med eculizumab i 26 uger, og de fleste patienter fortsatte derefter i et langvarigt, åbent forlængelsesstudie. Alle patienter i de 2 prospektive studier havde et ADAMTS-13-niveau over 5 %.

Patienterne fik meningokokvaccination inden behandling med eculizumab eller passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter, at de var blevet vaccineret. I alle studier var eculizumab-dosis hos voksne og unge aHUS-patienter 900 mg hver 7. dag ± 2 dage i 4 uger, efterfulgt af 1 200 mg 7 ± 2 dage senere og derefter 1 200 mg hver 14. dag ± 2 dage i den resterende del af studiet. eculizumab blev administreret som intravenøs infusion over 35 minutter. Dosisregimet til pædiatriske patienter og unge, der vejede under 40 kg, blev beregnet på baggrund af farmakokinetisk ekstrapolering, der fastsatte den anbefalede dosis og behandlingsplan på baggrund af kropsvægt (se pkt. 4.2).

Primære endepunkter omfattede ændring af trombocytaltallet i forhold til *baseline* i studie C08-002A/B og TMA-hændelsesfri tilstand i studie C08-003A/B. Yderligere endepunkter omfattede TMA-interventionsrate, hæmatologisk normalisering, komplet TMA-respons, ændringer i LDH, nyrefunktion og livskvalitet. TMA-hændelsesfri tilstand blev defineret som mindst 12 ugers fravær af følgende: fald i trombocytaltal på > 25 % i forhold til *baseline*, PE/PI-behandling og ny dialyse. TMA-intervention blev defineret som PE/PI-behandling eller ny dialyse. Hæmatologiske normalisering blev defineret som normalisering af trombocytaltal og LDH-niveauer i ≥ 2 på hinanden følgende målinger i ≥ 4 uger. Komplet TMA-respons blev defineret som hæmatologisk normalisering og ≥ 25 % vedvarende reduktion i serum-kreatinin i ≥ 2 på hinanden følgende målinger i ≥ 4 uger.

Baseline-karakteristika er vist i Tabel 6.

Tabel 6: Patientdemografi og -karakteristika i C08-002A/B og C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	Eculizumab N = 20
Antal måneder fra diagnosticering til screening, median (min., maks.)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Antal måneder fra aktuel klinisk TMA- manifestation til screening, median (min., maks.)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Antal PE/PI-behandlinger for aktuel klinisk TMA- manifestation, median (min., maks.)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Antal PE/PI-behandlinger i 7 dage før første eculizumab-dosis, median (min., maks.)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Baseline-trombocytal ($\times 10^9/l$), gennemsnit (standardafvigelse)	109 (32)	228 (78)
Baseline-LDH (E/l), gennemsnit (standardafvigelse)	323 (138)	223 (70)
Patienter uden identificeret mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patienter, som deltog i aHUS-studiet C08-002A/B, fik eculizumab i mindst 26 uger. Efter gennemførelse af den inledende 26-ugers behandlingsperiode fortsatte de fleste patienter med at få eculizumab, idet de fortsatte i et forlængelsesstudie. I aHUS-studiet C08-002A/B var den mediane varighed af eculizumab-behandlingen ca. 100 uger (interval: 2 uger til 145 uger).

Der blev observeret en reduktion i terminal komplementaktivitet og en stigning i trombocytal i forhold til *baseline* efter påbegyndelse af eculizumab-behandling. Der blev observeret en reduktion i den terminale komplementaktivitet hos alle patienter efter påbegyndelse af eculizumab-behandling. I tabel 7 opsummeres effektresultaterne fra aHUS-studiet C08-002A/B. Alle effektendepunktsrater blev forbedret eller opretholdt gennem 2 års behandling. Komplet TMA-respons blev opretholdt hos alle responderende patienter. Ved fortsættelse af behandlingen ud over 26 uger opnåede og opretholdt yderligere to patienter et fuldstændigt TMA-respons på grund af normalisering af LDH (1 patient) og reduktion i serum-kreatinin (2 patienter).

Nyrefunktionen, målt som estimeret GFR (eGFR), blev forbedret og opretholdt under eculizumab-behandlingen. 4 af de 5 patienter, der havde behov for dialyse, da de trådte ind i studiet, kunne ophøre med dialysebehandling under eculizumab-behandlingen, og 1 patient udviklede et nyt behov for dialyse. Patienterne rapporterede om forbedret helbredsrelateret livskvalitet (QoL).

I aHUS-studiet C08-002A/B var respons på eculizumab ens hos patienter med og uden identificerede mutationer i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet.

Patienter i aHUS-studiet C08-003A/B fik eculizumab i mindst 26 uger. Efter gennemførelse af den oprindelige 26-ugers behandlingsperiode fortsatte de fleste patienter med at få eculizumab, idet de fortsatte i et forlængelsesstudie. I aHUS-studiet C08-003A/B var den mediane varighed af eculizumab-behandlingen ca. 114 uger (interval: 26 til 129 uger). I tabel 6 opsummeres effektresultaterne fra aHUS-studiet C08-003A/B. I aHUS-studiet C08-003A/B var respons på eculizumab ens hos patienter med og uden identificerede mutationer i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet. Der blev observeret en reduktion i terminale komplementaktivitet hos alle patienter efter påbegyndelse af eculizumab-behandling. Alle effektendepunktsrater blev

forbedret eller opretholdt gennem 2 års behandling. Komplet TMA-respons blev opretholdt hos alle responderende patienter. Ved fortsættelse af behandlingen ud over 26 uger, opnåede og opretholdt yderligere seks patienter et fuldstændigt TMA-respons på grund af reduktion i serum-kreatinin. Ingen patienter havde behov for ny dialyse under eculizumab-behandlingen. Nyrefunktionen, målt som median eGFR, blev forøget under eculizumab-behandlingen.

Tabel 7: Effekteresultater i de prospektive aHUS-studier C08-002A/B og C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Efter 26 uger	Efter 2 år ¹	Efter 26 uger	Efter 2 år ¹
Normalisering af Trombocytal Alle patienter, n (%) (95 % CI) Patienter med unormal baseline, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
TMA-hændelsesfri tilstand, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA-interventionsrate Daglige rater før eculizumab, median (min., maks.) Daglige rater under eculizumab, median (min., maks.) P-værdi	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001
Forbedring af kronisk nyreinsufficiens ≥ 1 stadie n (%) (95 % CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR-ændring ml/min/1,73 m ² , median (interval)	20 (-1-98)	28 (3, 82)	5 (-1; 20)	11 (-42, 30)
eGFR-forbedring ≥ 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)
Ændring i hæmoglobinniveau (Hgb) > 20 g/l, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hæmatologisk normalisering, n (%) (95 % CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Komplet TMA-respons, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹Ved data-afslutning (20. april 2012)

²Studie C08-002: 3 patienter fik erythropoiese-stimulerende stoffer (ESA), som blev seponeret efter påbegyndelse af eculizumab

³Studie C08-003: 8 patienter fik erythropoiese-stimulerende stoffer (ESA), som blev seponeret hos 3 under behandlingen med eculizumab

Der indgik 41 patienter med tegn på trombotisk mikroangiopati (TMA) i aHUS-studie C10-004. For at indgå i studiet skulle patienterne have et trombocytaltal < nedre normalgrænse (*lower limit of normal range*, LLN), bevis for hæmolyse, såsom forhøjet serum-LDH, og serum-kreatinin over den øvre normalgrænse uden behov for kronisk dialyse. Den mediane patientalder var 35 år (interval: 18 til 80 år). Alle patienter, der indgik i aHUS-studie C10-004, havde et ADAMTS-13-niveau over 5 %.

51 procent af patienterne havde en identificeret mutation i de gener, der koder for en af de faktorer (proteiner), der er regulatorer af komplementsystemet eller autoantistof. I alt 35 patienter fik PE/PI før eculizumab. Tabel 8 opsummerer de primære kliniske og sygdomsrelaterede *baseline*-karakteristika for patienter, der indgik i aHUS C10-004.

Tabel 8: Baseline-karakteristika for patienter, der indgik i aHUS-studie C10-004

Parameter	aHUS-studie C10-004 N = 41
Tid fra aHUS-diagnose til første studiedosis (måneder), median (min.; maks.)	0,79 (0,03; 311)
Tid fra aktuel klinisk TMA-manifestation til første studiedosis (måneder), median (min.; maks.)	0,52 (0,03; 19)
Trombocytaltal ved <i>baseline</i> ($\times 10^9/l$), median (min.; maks.)	125 (16; 332)
<i>Baseline</i> -LDH (E/l), median (min.; maks.)	375 (131; 3318)
<i>Baseline</i> -eGFR (ml/min/1,73 m ²), median (min.; maks.)	10 (6; 53)

Patienterne i aHUS-studie C10-004 fik sculizumab i mindst 26 uger. Efter den indledende 26-ugers behandlingsperiode var gennemført, valgte de fleste patienter at fortsætte med kronisk dosering.

Reduktion i terminal komplementaktivitet og stigning i trombocytaltallet i forhold til *baseline* blev observeret efter eculizumab blev påbegyndt. Eculizumab reducerede tegn på komplementmedieret TMA-aktivitet, vist ved en stigning i det gennemsnitlige trombocytaltal fra *baseline* til 26 uger. I aHUS C10-004 steg det gennemsnitlige ($\pm$ SD) trombocytaltal fra $119 \pm 66 \times 10^9/l$ ved *baseline* til $200 \pm 84 \times 10^9/l$ efter 1 uge. Denne virkning blev opretholdt gennem 26 uger (gennemsnitligt trombocytaltal ($\pm$ SD) ved uge 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Nyrefunktionen, målt ved eGFR, blev forbedret i løbet af behandlingen med eculizumab. Hos 20 ud af de 24 patienter, der fik dialyse ved *baseline*, kunne dialyse seponeres under behandlingen med eculizumab. Tabel 9 opsummerer effektresultaterne for aHUS-studie C10-004.

Tabel 9: Effektresultater i det prospektive aHUS-studie C10-004

Effektparameter	aHUS-studie C10-004 (N = 41) Efter 26 uger
Ændring i trombocytaltal til og med uge 26 ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Hæmatologisk normalisering, n (%)	36 (88)
Median varighed af hæmatologisk normalisering, uger (interval) ¹	46 (10; 74)

Fuldstændigt TMA-respons, n (%)	23 (56) 42 (6; 74)
Median varighed af fuldstændigt TMA-respons, uger (interval) ¹	
TMA-hændelsesfri tilstand, n (%) 95% CI	37 (90) 77; 97
Daglig TMA-interventionsrate, median (interval) Før ecilizumab Under behandling med ecilizumab	0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

¹ Til og med data-afslutning (4. september 2012), med en median ecilizumab-behandlingsvarighed på 50 uger (interval: 13 uger til 86 uger).

Længerevarende behandling med ecilizumab (median: 52 uger; interval: fra 15 uger til 126 uger) var forbundet med en øget forekomst af klinisk betydningsfulde forbedringer hos voksne patienter med aHUS. Ved fortsættelse af ecilizumab-behandlingen ud over 26 uger var der yderligere tre patienter (63 % af patienterne i alt), der opnåede fuldstændigt TMA-respons, og yderligere fire patienter (98 % af patienterne i alt), der opnåede hæmatologisk normalisering. Ved den sidste evaluering havde 25 ud af 41 patienter (61 %) opnået eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/min/1,73 m² i forhold til *baseline*.

Pædiatrisk population

Paroksyskisk nokturn hægoglobinuri

I alt 7 pædiatriske PNH-patienter med en medianvægt på 57,2 kg (interval på 48,6 til 69,8 kg) og i alderen 11 til 17 år (medianalder: 15,6 år) fik ecilizumab i studie M07-005.

Behandling med ecilizumab ved det foreslåede doseringsregime hos den pædiatriske population var forbundet med en reduktion i intravaskulær hæmolyse, målt ved serum-LDH. Det førte også til en markant reduktion af eller ophør med blodtransfusioner og en tendens til en samlet forbedring i den almene funktion. Virkningen af ecilizumab-behandling hos pædiatriske PNH-patienter synes at være i overensstemmelse med, hvad der er observeret hos voksne PNH-patienter, der indgik i de pivotale PNH-studier (C04-001 og C04-002) (tabel 4 og 10).

Tabel 10: Effektræsultater i det pædiatriske PNH-studie M07-005

	Gennemsnit (SD)	P-værdi	
		Wilcoxon Signed Rank	Parret t-test
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i LDH-værdi (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (E/l x dag)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i frit hæmoglobin i plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Ændring fra <i>baseline</i> i type III RBC-klonstørrelse (procent abnorme celler)	1,80 (358,1)		
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ 4.0 Generic Core-skala (patienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ 4.0 Generic Core-skala (forældre)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ Multidimensional Fatigue (patienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ Multidimensional Fatigue (parenter)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

I alt 15 pædiatriske patienter (i alderen 2 måneder til 12 år) fik eculizumab i aHUS-studiet C09-001r. 47 % af patienterne havde en identificeret mutation i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet eller auto-antistof. Mediantiden fra aHUS-diagnose til første eculizumab-dosis var 14 måneder (interval < 1 til 110 måneder). Mediantiden fra den aktuelle manifestation af trombotisk mikroangiopati til første eculizumab-dosis var 1 måned (interval < 1 til 16 måneder). Den mediane varighed af eculizumab-behandling var 16 uger (interval 4 til 70 uger) for børn < 2 år (n = 5) og 31 uger (interval 19 til 63 uger) for børn på 2 år til < 12 år (n = 10).

Samlet set syntes effektræsultaterne for disse pædiatriske patienter at være i overensstemmelse med, hvad der blev observeret hos patienter, der deltog i de pivotale aHUS-studier C08-002 og C08-003 (tabel 7). Ingen af de pædiatriske patienter havde behov for ny dialyse under behandlingen med eculizumab.

Tabel 11: Effektræsultater hos pædiatriske patienter, som deltog i aHUS studiet C09-001r

Effektparametre	< 2 år (n = 5)	2 til < 12 år (n = 10)	< 12 år (n = 15)
Patienter med normalisering af trombocytal, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fuldstændig TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Daglig TMA- interventionsrate, median (interval) Før eculizumab Under eculizumab-behandling	1 (0; 2) <1 (0; <1)	<1 (0,07; 1,46) 0 (0; <1)	<1 (0; 2) 0 (0; <1)
Patienter med eGFR-forbedring ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hos pædiatriske patienter med kortere varighed af den aktuelle svære kliniske manifestation af trombotisk mikroangiopati (TMA) før behandling med eculizumab sås kontrol af TMA og en forbedring af nyrefunktionen ved eculizumab-behandling (tabel 12).

Hos pædiatriske patienter med længere varighed af den aktuelle svære kliniske TMA-manifestation før behandling med eculizumab sås kontrol af TMA ved eculizumab-behandling. På grund af forudgående irreversible nyreskader ændredes nyrefunktionen dog ikke (tabel 16).

Tabel 12: Effektræsultater hos pædiatriske patienter i studiet C09-001r i forhold til varigheden af den aktuelle svære kliniske manifestation af trombotiske mikroangiopati (TMA)

	Varighed af den aktuelle svære kliniske TMA-manifestation	
	< 2 måneder N = 10 (%)	> 2 måneder N = 5 (%)
Normalisering af trombocytaltal	9 (90)	5 (100)
TMA-hændelsesfri tilstand	8 (80)	3 (60)
Fuldstændig TMA-respons	7 (70)	0
eGFR-forbedring ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*En patient opnåede eGFR-forbedring efter nyretransplantation

I alt 22 pædiatriske og unge patienter (i alderen 5 måneder til 17 år) fik eculizumab i aHUS-studie C10-003.

I studie C10-003 skulle patienter, som indgik i studiet, have et trombocytaltal < nedre normalgrænse (LLN), bevis for hæmolyse såsom forhøjet serum-LDH over den øvre normalgrænse og serum-kreatininniveau ≥ 97 percentilen for alderen, uden behov for kronisk dialyse. Den mediane patientalder var 6,5 år (interval: 5 måneder til 17 år).

Patienter, der indgik i aHUS C10-003, havde et ADAMTS-13-niveau over 5 %.

Halvtreds50 procent af patienterne havde en identificeret mutation i de gener, der koder for en af de faktorer (proteiner), der er regulatorer af komplementsystemet, eller autoantistof. I alt 10 patienter fik PE/PI før eculizumab. Tabel 13 opsummerer de primære *baseline* kliniske og sygdomsrelaterede karakteristika for patienter, der indgik i aHUS-studie C10-003.

Tabel 13: *Baseline*-karakteristika for pædiatriske og unge patienter, der indgik i aHUS-studie C10-003

Parameter	1 måned til < 12 år (N = 18)	Alle patienter (N = 22)
Tid fra aHUS-diagnose til første studiedosis (måneder), median (min., maks.)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tid fra aktuel klinisk TMA-manifestation til den første studiedosis (måneder), median (min.; maks.)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
<i>Baseline</i> -trombocytaltal ($\times 10^9/l$), median (min.; maks.)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
<i>Baseline</i> -LDH (E/l) median (min.; maks.)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
<i>Baseline</i> -eGFR (ml/min/1,73 m ²), median (min.; maks)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patienterne i aHUS C10-003 fik eculizumab i mindst 26 uger. Efter den indledende 26-ugers behandlingsperiode var gennemført, valgte de fleste patienter at fortsætte med kronisk dosering. Der blev observeret en reduktion i terminal komplementaktivitet hos alle patienter, efter eculizumab blev påbegyndt. Eculizumab reducerede tegn på komplementmedieret TMA-aktivitet, som vist ved en stigning i det gennemsnitlige trombocytal fra *baseline* til 26 uger. Det gennemsnitlige ($\pm$ SD) trombocytal steg fra $88 \pm 42 \times 10^9/l$ ved *baseline* til $281 \pm 123 \times 10^9/l$ efter 1 uge. Denne effekt blev opretholdt gennem 26 uger (gennemsnitligt trombocytal ($\pm$ SD) ved uge 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Nyrefunktionen, målt ved eGFR, blev forbedret i løbet af behandlingen med eculizumab. Ni ud af 11 patienter, der havde behov for dialyse ved *baseline*, havde ikke længere brug for dialyse efter studiedag 15 med eculizumabbehandling. Sammenlignelige responser blev observeret i alle aldersgrupper fra 5 måneder til 17 år. I aHUS C10-003 var responset på eculizumab sammenligneligt hos patienter med og uden identificerede mutationer i de gener, der koder for de proteiner, der er regulatorer af komplementsystemet, eller autoantistoffer mod faktor H. Tabel 14 opsummerer effektresultaterne for aHUS C10-003.

Tabel 14: Effektresultater i det prospektive aHUS-studie C10-003

Effektparameter	1 måned til < 12 år (N = 18) Efter 26 uger	Alle patienter (N = 22) Efter 26 uger
Fuldstændig hæmatologisk normalisering, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medianvarigheden af fuldstændig hæmatologisk normalisering, uger (interval)	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Fuldstændigt TMA-respons, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medianvarigheden af fuldstændigt TMA- respons, uger (interval) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
TMA-hændelsesfri tilstand, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % CI	NA	77; 99
Daglig TMA-interventionsrate, median (interval)		
Før behandling med eculizumab, median	NA	0.4 (0; 1,7)
Under behandling med eculizumab, median	NA	0 (0; 1.01)
eGFR-forbedring ≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Ændring i eGFR (≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$) efter 26 uger, median (interval)	64 (0;146)	58 (0; 146)
Forbedring af kronisk nyreinsufficiens med ≥ 1 stadie, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI-hændelsesfri tilstand, n (%)	16 (89)	20 (91)
”Ny dialyse”-hændelsesfri tilstand, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % CI	NA	85;100

¹ Til og med data-afslutning (12. oktober, 2012), med median eculizumab-behandlingsvarighed på ca. 44 uger (interval: 1 dosis til 88 uger).

Længerevarende behandling med eculizumab (median: 55 uger; interval: fra 1 dag til 107 uger) var forbundet med en øget forekomst af klinisk betydningsfulde forbedringer hos pædiatriske og unge patienter med aHUS. Ved fortsættelse af eculizumab-behandlingen ud over 26 uger, opnåede yderligere én patient (68 % af patienterne i alt) fuldstændigt TMA-respons, og yderligere to patienter

(91 % af patienterne i alt) opnåede hæmatologisk normalisering. Ved den sidste evaluering havde 19 ud af 22 patienter (86 %) opnået eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/min/1,73 m² i forhold til *baseline*. Ingen patienter havde brug for ny dialyse med ecilizumab.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik og metabolisme af det aktive stof

Biotransformation

Humane antistoffer undergår endocytotisk nedbrydning i cellerne i det retikuloendoteliale system. Ecilizumab indeholder kun naturligt forekommende aminosyrer og har ingen kendte aktive metabolitter. Humane antistoffer nedbrydes hovedsagelig af lysosomale enzymer til små peptider og aminosyrer.

Elimination

Der er ikke udført specifikke studier til vurdering af den hepatiske, renale, pulmonale eller gastrointestinale udskillelse for ecilizumab. Antistoffer udskilles ikke i normale nyrer, da de er udelukket fra filtrering på grund af deres størrelse.

Farmakokinetiske parametre

Hos 40 patienter med PNH blev de farmakokinetiske parametre for flergangsdosering bestemt ved hjælp af en 1-kompartiment model. Den gennemsnitlige clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/t/kg, det gennemsnitlige fordelingsvolumen $110,3 \pm 17,9$ ml/kg og den gennemsnitlige halveringstid $11,3 \pm 3,4$ dage. Steady state opnås efter 4 uger med dosisregimet for PNH hos voksne.

Hos PNH-patienter korrelerer den farmakodynamiske aktivitet direkte med serumkoncentrationerne af ecilizumab, og ved opretholdelse af dalkoncentrationer ≥ 35 µg/ml opnås stort set fuldstændig blokering af den hæmolytiske aktivitet hos størstedelen af PNH-patienterne.

En anden populationsfarmakokinetisk analyse, som anvendte en standard 1-kompartimentmodel, blev udført på baggrund af farmakokinetiske data vedrørende multiple doser hos 37 aHUS-patienter, der fik det anbefalede dosisregime med ecilizumab i studierne C08-002A/B og C08-003A/B. I denne model var clearance af ecilizumab hos en typisk aHUS-patient, der vejede 70 kg, 0,0139 l/time, og fordelingsvoluminet var 5,6 l. Eliminationshalveringstiden var 297 timer (ca. 12,4 dage).

Den anden populationsfarmakokinetiske model blev anvendt på farmakokinetiske data vedrørende multiple doser hos 22 pædiatriske aHUS-patienter, der fik det anbefalede dosisregime med ecilizumab i aHUS C10-003. Clearance og fordelingsvolumen for ecilizumab er vægtafhængige, hvilket danner grundlag for et dosisregime til pædiatriske patienter baseret på vægtkategorier (se pkt. 4.2). Clearance-værdier for ecilizumab hos pædiatriske aHUS-patienter var 10,4, 5,3 og 2,2 ml/t ved en kropsvægt på hhv. 70, 30 og 10 kg. De tilhørende værdier for fordelingsvolumen var hhv. 5,23, 2,76 og 1,21 l. Den tilhørende eliminationshalveringstid forblev næsten uændret inden for et interval på 349 til 378 t (ca. 14,5 til 15,8 dage).

Ecilizumabs clearance og halveringstid blev også evalueret ved plasmaudskiftningsinterventioner. Plasmaudskiftning resulterede i et fald på ca. 50 % i ecilizumabkoncentrationen efter en intervention på 1 time, og eliminationshalveringstiden af ecilizumab blev reduceret til 52,4 timer. Supplerende dosering anbefales, når ecilizumab administreres til aHUS-patienter, der får plasmainfusion eller plasmaudskiftning (se pkt. 4.2).

Hos alle aHUS-patienter, som blev behandlet med eculizumab som anbefalet, sås en hurtig og vedvarende reduktion i terminal komplementaktivitet. Hos aHUS-patienter korrelerer den farmakodynamiske aktivitet direkte med serumkoncentrationen af eculizumab, og ved opretholdelse af dalkoncentrationer ≥ 50 -100 $\mu\text{g/ml}$ opnås stort set fuldstændig blokering af terminal komplementaktivitet hos alle aHUS-patienterne.

Farmakokinetiske parametre er overensstemmende i alle PNH- og aHUS-patientpopulationer. Den farmakodynamiske aktivitet, målt ved frie C5-koncentrationer på $< 0,5 \mu\text{g/ml}$, korrelerer med en stort set fuldstændig blokering af den terminale komplementaktivitet hos patienter med PNH.

Særlige populationer

Der er ikke udført specifikke studier vedrørende farmakokinetikken af eculizumab hos særlige patientpopulationer identificeret ud fra køn, race, alder (geriatrik) eller tilstedeværelse af nedsat nyre- eller leverfunktion.

En populationsfarmakokinetisk analyse af data indsamlet på tværs af studier af PNH- og aHUS-patienter viste, at køn, race, alder (geriatrik) eller tilstedeværelse af nedsat nyre- eller leverfunktion ikke påvirker farmakokinetikken af eculizumab.

Pædiatrisk population

Eculizumabs farmakokinetik blev evalueret i studie M07-005 hos pædiatriske patienter med PNH (i alderen fra 11 år til under 18 år) og i studierne C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003 hos pædiatriske patienter med aHUS (i alderen fra 2 måneder til under 18 år). En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at kropsvægt var en signifikant kovariat for PNH og aHUS, der nødvendiggjorde kropsvægtbaseret dosering til pædiatriske patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Specifцитeten af eculizumab for C5 i humant serum blev bestemt i to *in vitro*-studier.

Krydsreaktiviteten af eculizumab over for andre væv blev vurderet ved bestemmelse af bindingen til et panel på 38 humane væv. C5-ekspressionen i de undersøgte humane væv er i overensstemmelse med publicerede beskrivelser af C5-ekspression, da C5 er beskrevet både i glat muskulatur, tværstribet muskulatur og epitel fra de proksimale nyretubuli. Der blev ikke iagttaget uventet krydsreaktivitet over for andre væv.

Der er ikke udført reproduktionsforsøg hos dyr med eculizumab på grund af den manglende farmakologiske aktivitet hos andre arter end mennesker.

I et 26 uger langt toksicitetsforsøg med mus med et surrogat-antistof mod murint C5 havde behandlingen ingen indflydelse på nogen af de undersøgte toksicitetsparametre. Den hæmolytiske aktivitet blev gennem hele forsøget effektivt blokeret hos både hun- og hanmus.

Der blev ikke iagttaget klare behandlingsrelaterede virkninger eller uønskede virkninger i reproduktionstoksicitetsforsøgene hos mus med et surrogatantistof, der hæmmer terminal komplementaktivitet, og som blev anvendt til at vurdere reproduktionssikkerheden af C5-blokade. Disse forsøg omfattede en vurdering af fertilitet og tidlig embryonisk udvikling, udviklingstoksicitet og præ- og postnatal udvikling.

Ved maternel eksponering for antistoffet under organogenesen blev der iagttaget to tilfælde af retinal dysplasi og ét tilfælde af umbilikalhernie blandt 230 unger af hunner, der blev eksponeret for den højeste antistofdosis (ca. 4 gange den anbefalede maksimale humane eculizumab-dosis, baseret på kropsvægt). Denne eksponering øgede dog hverken fosterdødeligheden eller den neonatale dødelighed.

Der er ikke udført dyreforsøg til vurdering af eculizumabs genotoksiske og karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumdihydrogenphosphat monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat heptahydrat
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

Før fortynding

3 år ved 2 °C – 8 °C.

Epysqli kan opbevares ved en temperatur på højst 30 °C i en enkelt periode på op til 2 måneder, men ikke ud over den oprindelige udløbsdato. Efter denne periode kan produktet sættes tilbage i køleskabet.

Efter fortynding

Den fortyndede opløsnings kemiske og fysiske brugsstabilitet er blevet påvist for hvert fortyndingsmiddel som følger:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning og natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning som fortyndingsmiddel: 3 måneder ved 2 °C til 8 °C efterfulgt af op til 72 timer ved rumtemperatur (op til 30 °C)
- 5 % glucose i vand som fortyndingsmiddel: 24 timer ved 2 °C til 8 °C og ved rumtemperatur (op til 30 °C) efter fjernelse fra køleskabet

Af mikrobiologiske hensyn skal infusionsvæsken administreres straks. Hvis den ikke anvendes straks, er brugsopbevaringstiderne og -forholdene før brug brugerens ansvar, og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C – 8 °C, medmindre fortyndingen er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold op til 30 °C før fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

30 ml koncentrat i et hætteglas (glas type I) med en prop (belagt kloreret butylgummi), forseglings (aluminium) og afrivningskapsel (polypropylen).

Pakningsstørrelse: ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Inden administration inspiceres den fortyndede opløsning af Epysqli visuelt for partikler og misfarvning. Må ikke anvendes, hvis der er tegn på partikler eller misfarvning.

Anvisninger:

Rekonstitution og fortynding skal udføres i henhold til god praksis, specielt hvad angår aseptik.

Hele den pågældende Epysqli-dosis trækkes op af hætteglasset eller -glassene med en steril sprøjte.

Den anbefalede dosis overføres til en infusionspose.

Epysqli fortyndes til den endelige koncentration på 5 mg/ml ved tilsætning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucoseopløsning i vand som fortyndingsmiddel.

Det endelige volumen af en 5 mg/ml fortyndet opløsning er 60 ml til en dosis på 300 mg, 120 ml til en dosis på 600 mg, 180 ml til en dosis på 900 mg og 240 ml for en dosis på 1 200 mg. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Infusionsposen med den fortyndede opløsning omrystes forsigtigt, så lægemidlet bliver grundigt opblandet i fortyndingsmidlet.

Den fortyndede opløsning skal henstå, til den er nået op på rumtemperatur (op til 30 °C), før den administreres.

Eventuelt restindhold i hætteglasset skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/23/1735/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. maj 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Patheon Biologics Australia Pty Ltd
37 Kent Street,
Woolloongabba QLD 4102,
Australien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale de nærmere enkeltheder i uddannelsesmateriale, inklusive et patientkort, med den ansvarlige nationale myndighed og gennemføre et nationalt program, der sikrer at:

Alle ordinerende læger, som kan udskrive eculizumab, modtager det relevante uddannelsesmateriale.

Alle patienter, der behandles med eculizumab, modtager et patientkort.

Påmindelser om vaccination bliver sendt til de ordinerende læger eller apotekspersonalet, der har til hensigt at ordinere/udlevere Epysqli.

Uddannelsesmateriale skal aftales med den ansvarlige nationale myndighed og skal indeholde følgende elementer:

- Produktresumé
- Indlægsseddel
- En vejledning til sundhedspersoner
- En vejledning til patienter/forældre/plejere
- Patientkort
- Påmindelser om vaccination bliver sendt til de ordinerende læger eller apotekspersonalet, der har til hensigt at ordinere/udlevere Epysqli

Uddannelsesmaterialer til sundhedspersoner skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning til sundhedspersoner

Ordinationsvejledningen til sundhedspersoner skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Behandling med eculizumab øger risikoen for svær infektion og sepsis, specielt infektion med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, herunder dissemineret gonorré.
- Alle patienter skal monitoreres for tegn på meningokokinfektion.
- Nødvendigheden af, at patienter vaccineres mod *Neisseria meningitidis* to uger før de modtager eculizumab, og/eller nødvendigheden af at modtage profylaktisk antibiotisk behandling.
- Nødvendigheden af at forklare patienterne/forældrene/plejerne og sikre, at de har forstået:
 - risikoen ved behandling med eculizumab
 - tegn og symptomer på sepsis/svær infektion og hvilken handling, der skal foretages
 - vejledninger til patienten/forældre/plejere og indholdet deraf
 - nødvendigheden af at bære patientkortet på sig og fortælle eventuelle sundhedspersoner, at han/hun modtager behandling med eculizumab
 - kravet om vaccinationer og profylaktisk antibiotisk behandling og revaccination i henhold til den gældende nationale vaccinationsvejledning.

Uddannelsesmaterialer til patienter/forældre/plejere skal indeholde:

- Indlægsseddel
- En vejledning til patienter/forældre/plejere
- Patientkort

Vejledningen til patienter/forældre/plejere skal indeholde følgende hovedbudskaber:

- Behandling med eculizumab øger risikoen for svær infektion, specielt infektion med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, herunder dissemineret gonorré.
- Tegn og symptomer på svær infektion og nødvendigheden af at modtage akut lægehjælp.
- Patientkortet og nødvendigheden af, at patienterne bærer dette på sig og informerer eventuelle behandlende sundhedspersoner om, at de er i behandling med eculizumab.
- Vigtigheden af meningokok-vaccination forud for behandling med eculizumab og/eller at modtage profylaktisk antibiotisk behandling.
- Patienten skal vaccineres og revaccineres i henhold til den gældende nationale vaccinationsvejledning.
- Nødvendigheden af, at børn vaccineres mod pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med eculizumab.
- Risikoen for svære komplikationer i form af trombotisk mikroangiopati (ved aHUS) efter seponering/udsættelse af eculizumab-administrationer, tegn og symptomer på dette og

anbefalingen om at kontakte den ordinerende læge før seponering/udsættelse af eculizumab-administrationer.

Patientkortet skal indeholde:

- Tegn og symptomer på infektion og sepsis.
- Advarsel om straks at søge lægehjælp, hvis ovenstående er tilstede.
- Meddelelse om at patienten modtager eculizumab.
- Erklæring om, at patienten skal vaccineres og revaccineres i henhold til den gældende nationale vaccinationsvejledning.
- Vaccinations- og revaccinationsdatoerne skal fremgå af patientkortet.
- Kontaktinformationer, hvor sundhedspersoner kan modtage flere oplysninger.

*Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal årligt sende en påmindelse til læger og apotekspersonale, som ordinerer/udleverer eculizumab, så læger/apotekspersonale kontrollerer, om en (re-) vaccination imod *Neisseria meningitidis* er nødvendig for de patienter, som de har i behandling med eculizumab.*

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Epysqli 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eculizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Ét hætteglas á 30 ml indeholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Efter fortynding er infusionsvæskens endelige koncentration 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumdihydrogenphosphat monohydrat, dinatriumhydrogenphosphat heptahydrat, trehalosedihydrat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas á 30 ml (10 mg/ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP:

Læs indlægssedlen vedrørende det fortyndede lægemiddels holdbarhed.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/23/1735/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC

SN

NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Epysqli 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eculizumab
Til intravenøs anvendelse efter fortynding

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30 ml (10 mg/ml)

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Epysqli 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning eculizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Epysqli
3. Sådan skal du bruge Epysqli
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Epysqli

Epysqli indeholder det aktive stof eculizumab, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes monoclonale antistoffer. Eculizumab binder sig til et bestemt protein i kroppen, der forårsager betændelse, og hæmmer dette proteins funktion. Herved forhindres kroppen i at angribe og ødelægge sårbare blodlegemer, nyrerne, musklerne eller øjets nerver og rygmarven.

Hvad anvendes Epysqli til

Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri

Epysqli anvendes til behandling af voksne og børn med en særlig blodsygdom, der kaldes paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH kan de røde blodlegemer blive ødelagt. Det medfører lavt antal blodlegemer (anæmi) foruden træthed, nedsat funktionsevne, smerter, mørkfarvet urin, stakåndethed og blodpropper. Eculizumab er i stand til at blokere for kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne sårbare PNH-blodlegemer.

Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom

Epysqli anvendes også til behandling af voksne og børn patienter med en særlig sygdom, der kaldes atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS), som påvirker blodet og nyrerne. Hos patienter med aHUS kan der opstå betændelse i nyreceller og blodlegemer, herunder blodplader, hvilket kan føre til lave blodtal (trombocytopeni og anæmi), nedsat eller manglende nyrefunktion, blodpropper, træthed og nedsat funktionsevne. Eculizumab er i stand til at blokere for kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne blodlegemer og nyreceller.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Epysqli

Brug ikke Epysqli

- hvis du er allergisk over for eculizumab, proteiner udvundet fra mus, andre monoklonale antistoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i Epysqli (angivet i punkt 6).
- hvis du ikke er vaccineret mod meningokok-infektion, medmindre du tager antibiotika i 2 uger efter, du er blevet vaccineret, for at nedsætte risikoen for infektion.
- hvis du har en meningokokinfektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Årvågenhed over for meningokok- og andre *Neisseria*-infektioner

Epysqli kan svække din naturlige modstandskraft over for infektioner, især med visse organismer, der er årsag til meningokokinfektion (svær hjernehindebetændelse og blodforgiftning) og andre *Neisseria*-infektioner, herunder dissemineret gonorré.

Før du får Epysqli, skal du rådføre dig med lægen, så du sikrer dig, at du mindst to uger inden påbegyndelse af behandlingen bliver vaccineret mod *Neisseria meningitidis* (en bakterie, der forårsager meningokokinfektion), eller at du får forebyggende antibiotika i 2 uger efter, du er blevet vaccineret, for at mindske risikoen for infektion. Hvis du allerede er vaccineret, skal du sikre dig, at din gamle meningokokvaccination stadig giver dig beskyttelse. Du skal vide, at vaccination ikke nødvendigvis beskytter mod denne type infektion. Afhængigt af nationale retningslinjer kan lægen finde det nødvendigt med supplerende foranstaltninger til at forebygge infektion.

Hvis du har risiko for gonorré, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Symptomer ved meningokokinfektion

Når man bruger Epysqli, er det vigtigt, at visse infektioner opdages og behandles hurtigt. Du får derfor udleveret et kort, som du altid skal bære på dig. På kortet står der en liste over karakteristiske symptomer. Kortet kaldes: "Patientkort".

Hvis du oplever et eller flere af nedenstående symptomer, skal du straks henvende dig til lægen:

- hovedpine med kvalme eller opkastning
- hovedpine med nakke- eller rygstivhed
- feber
- udslæt
- omtågethed
- stærk muskelømhed samtidig med influenzalignende symptomer
- lysfølsomhed.

Behandling for meningokokinfektion, når du er ude at rejse

Hvis du rejser til afsides rejsemål, hvor du ikke kan kontakte en læge eller midlertidigt ikke kan få lægehjælp, kan din læge som forebyggende foranstaltning skrive en recept til dig på et antibiotikum mod *Neisseria meningitidis*. Du skal opbevare dette antibiotikum på dig. Hvis du oplever et eller flere af ovenstående symptomer, skal du tage antibiotika som foreskrevet. Vær opmærksom på, at du skal gå til læge hurtigst muligt, selv om du har fået det bedre efter at have taget antibiotika.

Infektioner

Inden du starter med at få Epysqli, skal du fortælle det til lægen, hvis du har en infektion

Allergiske reaktioner

Epysqli indeholder et protein. Proteiner kan hos nogle fremkalde allergiske reaktioner.

Børn og unge

Patienter under 18 år skal være vaccineret imod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner.

Ældre

Særlige forholdsregler er ikke nødvendige ved behandling af ældre (65 år og derover).

Brug af andre lægemidler sammen med Epysqli

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Kvinder i den fertile alder

For kvinder, der kan blive gravide, skal det overvejes at bruge sikker prævention under behandlingen og i op til 5 måneder efter behandlingen.

Graviditet/amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Epysqli påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Epysqli indeholder natrium

Når dette lægemiddel er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder det 0,47 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 240 ml i den maksimale dosis. Dette svarer til 23,4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Hvis du får natriumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Når dette lægemiddel er fortyndet med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder det 0,26 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 240 ml i den maksimale dosis. Dette svarer til 12,8 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Hvis du får natriumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Epysqli indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 6,6 mg polysorbat 80 pr. hætteglas (30 ml hætteglas), svarende til 0,66 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til voksne patienter og pædiatriske patienter med en kropsvægt på over 10 kg, og svarende til 1,32 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til pædiatriske patienter med en kropsvægt på 5 til < 10 kg. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du/dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Epysqli

Mindst 2 uger før du begynder at få Epysqli, vil din læge vaccinere dig mod meningokokinfektion, hvis du ikke tidligere er vaccineret, eller hvis din vaccination er for gammel. Hvis dit barn er for lille til at blive vaccineret, eller hvis du ikke er vaccineret mindst 2 uger før, du starter behandling med Epysqli, vil din læge ordinere antibiotika til 2 uger efter, at du er blevet vaccineret, for at nedsætte risikoen for infektion.

Hvis dit barn er under 18 år, vil lægen vaccinere barnet mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner i henhold til de nationale vaccinationsanbefalinger for de respektive aldersgrupper.

Anvisninger for korrekt brug

Medicinen får du af lægen eller af andet medicinsk personale. Du vil få en fortyndet opløsning af indholdet i hætteglasset med Epysqli som infusion fra en dropflaske gennem en slange direkte i en vene. Det anbefales, at din behandling indledes med en startfase på 4 uger, efterfulgt af en vedligeholdelsesfase.

Hvis du bruger dette lægemiddel til behandling af PNH

Til voksne

- **Startfase:**

I de første 4 uger vil lægen hver uge give dig en intravenøs infusion med fortyndet Epysqli. Hver infusion består af en dosis på 600 mg (2 hætteglas à 30 ml) og varer ca. 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).

- **Vedligeholdelsesfase:**

- I den 5. uge giver lægen dig en intravenøs infusion af fortyndet Epysqli i en dosis på 900 mg (3 hætteglas à 30 ml). Infusionen varer 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
- Efter den 5. uge vil lægen give dig 900 mg fortyndet Epysqli hver 2. uge som langtidsbehandling.

Hvis du bruger dette lægemiddel til behandling af aHUS

Voksne:

- **Startfase:**

I de første 4 uger vil lægen hver uge give dig en intravenøs infusion med fortyndet Epysqli. Hver infusion består af en dosis på 900 mg (3 hætteglas à 30 ml) og varer 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).

- **Vedligeholdelsesfase:**

- I den 5. uge giver lægen dig en intravenøs infusion af fortyndet Epysqli i en dosis på 1 200 mg (4 hætteglas à 30 ml). Infusionen varer 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
- Efter den 5. uge vil lægen give dig 1 200 mg fortyndet Epysqli hver 2. uge som langtidsbehandling.

Til børn og unge

Børn og unge med PNH eller aHUS, som vejer 40 kg og derover, skal have samme dosis som voksne.

Børn og unge med PNH eller aHUS, som vejer under 40 kg, kræver en mindre dosis, baseret på deres vægt. Denne vil lægen beregne.

Til børn og unge PNH og aHUS under 18 år:

Kropsvægt	Startfase	Vedligeholdelsesfase
30 til <40 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	900 mg i den 3. uge, derefter 900 mg hver 2. uge
20 til <30 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	600 mg i den 3. uge, derefter 600 mg hver 2. uge
10 til <20 kg	600 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i den 2. uge, derefter 300 mg hver 2. uge
5 til <10 kg	300 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i den 2. uge, derefter 300 mg hver 3. uge

Efter hver infusion vil du blive overvåget i ca. en time. Følg nøje lægens anvisninger.

Hvis du har fået for meget Epysqli

Hvis du har mistanke om, at du ved en fejl har fået en større dosis Epysqli end den ordinerede, skal du spørge din læge til råds.

Hvis du har glemt at møde op for at få Epysqli

Hvis du har glemt at komme til en behandling, skal du straks spørge lægen til råds og læse nedenstående afsnit ”Hvis du holder op med at bruge Epysqli”.

Hvis du holder op med at bruge Epysqli mod PNH

Hvis du afbryder eller helt stopper behandlingen med Epysqli, kan symptomerne på PNH hurtigt komme igen og være mere alvorlige. Din læge vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare risiciene. Din læge vil da ønske at holde dig under nøje observation i mindst 8 uger.

Risiciene ved at ophøre med Epysqli omfatter blandt andet en stigende ødelæggelse af dine røde blodlegemer. Det kan medføre følgende symptomer:

- et væsentligt fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- forvirring eller ændret opmærksomhed og reaktionsevne
- brystmerter eller angina
- problemer med nyrefunktionen (stigning i serumkreatinin) eller
- blodproppdannelse (trombose).

Kontakt lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Hvis du holder op med at bruge Epysqli mod aHUS

Hvis du afbryder eller helt stopper behandlingen med Epysqli, kan symptomerne på PNH komme igen. Din læge vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare risiciene. Din læge vil da ønske at holde dig under nøje observation.

Risiciene ved at ophøre med Epysqli omfatter blandt andet en øget risiko for betændelsesreaktion i dine blodplader. Det kan medføre følgende symptomer:

- et væsentligt fald i antallet af blodplader (trombocytopeni)
- en væsentlig øget nedbrydning af blodlegemer
- mindsket vandladning (problemer med nyrerne)
- øget indhold af kreatinin i blodet (problemer med nyrerne)
- forvirring eller ændret opmærksomhed og reaktionsevne
- brystmerter eller angina
- åndenød eller
- blodproppdannelse (trombose).

Kontakt lægen, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil inden behandlingen tale med dig om de mulige bivirkninger og forklare risici og fordele ved Epysqli.

Den alvorligste bivirkning var blodforgiftning forårsaget af meningokokker (hyppighed ikke kendt (kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data)).

Hvis du oplever et eller flere af symptomerne på meningokokinfektion (se pkt. 2 ”Årvågenhed over for meningokokinfektion og andre *Neisseria*-infektioner”), skal du straks informere lægen.

Hvis du ikke helt forstår, hvad nedenstående bivirkninger er, kan du bede lægen forklare dem.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- hovedpine

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- lungebetændelse, forkølelse, urinvejsinfektion
- nedsat antal hvide blodlegemer (leukopeni), nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan forårsage bleg hud og svaghed eller stakåndethed
- søvnløshed
- svimmelhed, højt blodtryk
- infektion i øvre luftveje, hoste, smerter i svælget, bronkitis, forkølelsessår (herpes simplex)
- diarré, opkastning, kvalme, mavesmerter, udslæt, hårtab (alopeci), hudkløe
- smerter i led (arme og ben), smerter i arme og ben
- feber, træthed, influenzalignende sygdom
- infusionsrelateret reaktion

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- alvorlig infektion (meningokok-infektion), sepsis (blodforgiftning), septisk shock, virusinfektion, infektion i nedre luftveje, maveinfektion, blærebetændelse
- infektion, svampeinfektion, ansamling af pus (byld), en type hudinfektion (cellulitis), influenza, bihulebetændelse, tandinfektion (byld), infektion i tandkødet
- relativt få blodplader i blodet (trombocytopeni), lavt antal lymfocytter (en bestemt type hvide blodlegemer) (lymfopeni), hjertebanken
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed (anafylaktisk reaktion), overfølsomhed
- manglende appetit
- depression, angst, humørsvingninger, søvnforstyrrelse
- prikkende og snurrende fornemmelse i dele af kroppen (paræstesi), rysten, smagsforstyrrelse (dysgeusi), besvimelse
- sløret syn
- ringen for ørerne (tinnitus), fornemmelse af, at alting drejer rundt (vertigo)
- pludselig og hurtig udvikling af ekstremt højt blodtryk, lavt blodtryk, hedeure, lidelser relateret til vener (blodårer)
- vejrtrækningsbesvær (dyspnø), næseblod, tilstoppet næse, irritation i svælget, snue
- bughindebetændelse, forstoppelse, mavegener efter måltider (dyspepsi), udspilet mave
- nældefeber, hudrødme, tør hud, røde eller lilla pletter under huden, øget svedtendens, inflammation i huden
- muskelkramper, muskelsmerter, ryg- og nakkesmerter, knoglesmerter
- nyreproblemer, vandladningsbesvær eller smerter ved vandladning, blod i urinen
- spontan peniserektion
- hævelse (væskeophobning), ubehag i brystet, svaghed, brystsmarter, smerter ved infusionsstedet, kulderystelser
- forhøjet niveau af leverenzymmer, nedsat antal røde blodlegemer, nedsat indhold af det protein i de røde blodlegemer, der transporterer ilt

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter):

- svampeinfektion (Aspergillus-infektion), infektion i leddene (bakteriel arthritis), *Haemophilus* - infektion, børnesår, seksuelt overført bakteriesygdom (gonorré)
- hudkræft (melanom), knoglemarvssygdom
- nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse), sammenklumpning af blodlegemer, unormal koagulationsfaktor, unormal blodstørkning
- sygdom med overaktiv skjoldbruskkirtel (Graves' sygdom)
- unormale drømme
- irritation i øjet
- blå mærker
- usædvanligt tilbageløb af mad fra mavesækken, smerter i tandkødet
- gulfarvning af huden og/eller øjnene (gulsot)

- misfarvning af huden
- sammentrækninger i mundmuskulaturen, hævede led
- menstruationsforstyrrelser
- unormal udsivning af det infunderede lægemiddel fra blodåren, unormal fornemmelse på infusionsstedet, varme fornemmelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æskens og hætteglassets etiket efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Hætteglassene med Epysqli i den originale emballage kan fjernes fra køleskabet **i højst én enkelt periode på op til 2 måneder** ved rumtemperatur (op til 30 °C), men ikke ud over den oprindelige udløbsdato. Efter denne periodes afslutning kan produktet sættes tilbage i køleskabet.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding skal produktet anvendes inden for 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller ved rumtemperatur (op til 30 °C). Hvis opløsningen fremstilles under aseptiske (mikrobefri) forhold, kan den dog opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 3 måneder og i yderligere 72 timer ved rumtemperatur (op til 30 °C) efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Epysqli indeholder:

- Aktivt stof: eculizumab (300 mg/30 ml i et hætteglas svarende til 10 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - natriumdihydrogenphosphat monohydrat (se punkt 2 "Epysqli indeholder natrium")
 - dinatriumhydrogenphosphat heptahydrat (se punkt 2 "Epysqli indeholder natrium")
 - trehalosedihydrat
 - polysorbat 80
- Opløsningsmiddel: Vand til injektionsvæsker
- Epysqli indeholder natrium og polysorbat 80. Se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Epysqli er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (30 ml i et hætteglas – pakningsstørrelse med et hætteglas).

Epysqli er en klar, farveløs opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Anvisninger til sundhedspersoner Håndtering af Epysqli

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

1- Hvordan leveres Epysqli?

Hvert hætteglas med Epysqli indeholder 300 mg af det aktive stof i 30 ml produktopløsning.

2- Før administration

Produktet skal rekonstitueres og fortyndes i henhold til god praksis, specielt hvad angår aseptik.

Epysqli skal klargøres til administration af uddannet medicinsk personale ved brug af aseptisk teknik.

- Opløsningen inspiceres visuelt for partikler og misfarvning.
- Den nødvendige mængde Epysqli trækkes op af hætteglasset eller -glassene med en steril sprøjte.
- Den anbefalede dosis overføres til en infusionspose.
- Epysqli fortyndes til den endelige koncentration på 5 mg/ml (det halve af startkoncentrationen) ved tilsætning af den korrekte mængde fortyndingsvæske til infusionsposen. Til en dosis på 300 mg anvendes 30 ml Epysqli (10 mg/ml) og 30 ml fortyndingsvæske. Til en dosis på 600 mg anvendes 60 ml Epysqli og 60 ml fortyndingsvæske. Til en dosis på 900 mg anvendes 90 ml Epysqli og 90 ml fortyndingsvæske. Til en dosis på 1 200 mg anvendes 120 ml Epysqli og 120 ml fortyndingsvæske. Det endelige volumen fortyndet Epysqli-opløsning på 5 mg/ml er 60 ml til en dosis på 300 mg, 120 ml til en dosis på 600 mg eller 180 ml til en dosis på 900 mg og 240 ml til en dosis på 1 200 mg.
- Som fortyndingsvæske anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucose i vand.
- Infusionsposen med den fortyndede opløsning omrystes forsigtigt, så lægemidlet bliver grundigt opblandet i fortyndingsmidlet.
- Den fortyndede opløsning skal henstå, til den er nået op på rumtemperatur (op til 30 °C), før den administreres.
- Den fortyndede opløsning må ikke opvarmes i mikroovn eller anden varmekilde end den forekommende rumtemperatur.
- Eventuelt restindhold i hætteglasset skal kasseres.
- Den fortyndede opløsning af Epysqli kan opbevares ved 2 °C til 8 °C eller ved rumtemperatur (op til 30 °C) i indtil 24 timer efter fjernelse fra køleskabet. Hvis opløsningen fremstilles under aseptiske (mikrobefri) forhold, kan den dog opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 3 måneder og i yderligere 72 timer ved rumtemperatur (op til 30 °C) efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning eller natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning.

3- Administration

- Epysqli må ikke administreres som en intravenøs push- eller bolusinjektion.
- Epysqli må kun administreres ved intravenøs infusion.
- Den fortyndede opløsning af Epysqli administreres ved intravenøs infusion i løbet af 25-45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hos voksne og 1-4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år enten via gravitation, sprøjtepumpe eller infusionspumpe. Det er ikke nødvendigt at beskytte den fortyndede opløsning af Epysqli mod lys under infusionen.

Patienten skal monitoreres i en time efter infusionen. Hvis der opstår en uønsket reaktion under administration af Epysqli, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses efter lægens skøn. Hvis infusionshastigheden nedsættes, må den samlede infusionsvarighed ikke overstige 2 timer hos voksne og 4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år.

4- Særlig håndtering og opbevaring

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Hætteglassene med Epysqli i den originale emballage kan fjernes fra køleskabet i

højst én enkelt periode på op til 2 måneder ved rumtemperatur (op til 30 °C), men ikke ud over den oprindelige udløbsdato. Efter denne periodes afslutning kan produktet sættes tilbage i køleskabet.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.