

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Erpysqli 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg εκουλιζουμάμπης (10 mg/ml).

Μετά την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

Η εκουλιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG_{2/4κ}) το οποίο παράγεται στην κυτταρική σειρά ωοθήκης κινέζικου κρικητού (CHO) μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα με pH 7,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Erpysqli ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά για τη θεραπεία:

- Της παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας (ΠΝΑ).
Η απόδειξη του κλινικού οφέλους καταδεικνύεται σε ασθενείς με αιμόλυση με κλινικό(ά) σύμπτωμα(συμπτώματα) ενδεικτικό(ά) της υψηλής ενεργότητας της νόσου, ανεξάρτητα από το ιστορικό μετάγγισης (βλ. παράγραφο 5.1).
- Του άτυπου αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου (aHUS) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Erpysqli πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας και υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με αιματολογικές ή νεφρικές διαταραχές.

Το ενδεχόμενο κατ' οίκον έγχυσης μπορεί να εξεταστεί για τους ασθενείς που έχουν ανεχθεί καλά τις εγχύσεις στην κλινική. Η απόφαση για τη λήψη κατ' οίκον εγχύσεων από έναν ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από αξιολόγηση και σύσταση του θεράποντος ιατρού. Οι κατ' οίκον εγχύσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται από ειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ) σε ενήλικες

Το δοσολογικό σχήμα για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών) στην ΠΝΑ συνίσταται σε μια αρχική φάση διάρκειας 4 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης:

- Αρχική φάση: 600 mg Erysqli χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά) κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες.
- Φάση συντήρησης: 900 mg Erysqli χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά) για την πέμπτη εβδομάδα, ακολουθούμενη από χορήγηση 900 mg Erysqli μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά) κάθε 14 $\pm$ 2 ημέρες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ατυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο (aHUS) σε ενήλικες

Το δοσολογικό σχήμα στο aHUS για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών) συνίσταται σε μια αρχική φάση διάρκειας 4 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης:

- Αρχική φάση: 900 mg Erysqli χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά) κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες.
- Φάση συντήρησης: 1.200 mg Erysqli χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά) για την πέμπτη εβδομάδα, ακολουθούμενα από χορήγηση 1.200 mg Erysqli μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25-45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά) κάθε 14 $\pm$ 2 ημέρες (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικοί ασθενείς στην ΠΝΑ ή το aHUS

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ ή aHUS με σωματικό βάρος ≥ 40 kg υποβάλλονται σε θεραπεία με τις δοσολογικές συστάσεις των ενηλίκων.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ή aHUS με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg, το δοσολογικό σχήμα του Erysqli συνίσταται στα:

Σωματικό βάρος του ασθενούς	Αρχική φάση	Φάση συντήρησης
30 έως < 40 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	900 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 900 mg κάθε 2 εβδομάδες
20 έως < 30 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	600 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες
10 έως < 20 kg	600 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 2 εβδομάδες
5 έως < 10 kg	300 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 3 εβδομάδες

Το Erysqli δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΝΑ που το σωματικό τους βάρος είναι μικρότερο των 40 kg. Η δοσολογία του Erysqli που πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ με σωματικό βάρος μικρότερο των 40 kg είναι η ίδια με τη σύσταση δόσης βάσει βάρους που δίνεται για τους παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS. Βάσει των φαρμακοκινητικών (ΦΚ)/φαρμακοδυναμικών (ΦΔ)

δεδομένων που υπάρχουν για ασθενείς με aHUS και ΠΝΑ υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, αυτό το βασισμένο στο σωματικό βάρος δοσολογικό σχήμα για παιδιατρικούς ασθενείς αναμένεται να οδηγήσει σε προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρόμοιο με εκείνο στους ενήλικες.

Η συμπληρωματική χορήγηση του Erysqli απαιτείται στο πλαίσιο ταυτόχρονης πλασμαφαίρεσης (PP), απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων (PE) ή έγχυσης με φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα (PI) όπως περιγράφεται παρακάτω:

Τύπος παρέμβασης στο πλάσμα	Πιο πρόσφατη δόση του Erysqli	Συμπληρωματική δόση του Erysqli με κάθε παρέμβαση PP/PE/PI	Χρονοδιάγραμμα της συμπληρωματικής δόσης του Erysqli
Πλασμαφαίρεση ή απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων	300 mg	300 mg για κάθε συνεδρία πλασμαφαίρεσης ή απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων	Εντός 60 λεπτών μετά από κάθε πλασμαφαίρεση ή απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων
	≥ 600 mg	600 mg για κάθε συνεδρία πλασμαφαίρεσης ή απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων	
Έγχυση με φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα	≥ 300 mg	300 mg ανά έγχυση φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος	60 λεπτά πριν από κάθε έγχυση φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος

Συντομογραφίες: PP/PE/PI = πλασμαφαίρεση/απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων/έγχυση πλάσματος

Η συμπληρωματική χορήγηση του Erysqli απαιτείται στο πλαίσιο ταυτόχρονης θεραπείας με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) όπως περιγράφεται παρακάτω (βλ. επίσης Παράγραφο 4.5):

Πιο πρόσφατη δόση του Erysqli	Συμπληρωματική δόση του Erysqli	Χρονοδιάγραμμα της συμπληρωματικής δόσης του Erysqli
≥ 900 mg	600 mg ανά κύκλο IVIg	Το συντομότερο δυνατόν μετά από τον κύκλο IVIg
≤ 600 mg	300 mg ανά κύκλο IVIg	

Συντομογραφία: IVIg = ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη

Παρακολούθηση της θεραπείας

Οι ασθενείς με aHUS πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) (βλ. παράγραφο 4.4 εργαστηριακή παρακολούθηση του aHUS). Η θεραπεία με Erysqli συνιστάται να συνεχιστεί για όλη τη ζωή του ασθενούς, εκτός εάν η διακοπή του Erysqli ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το Erysqli μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της λήψης ειδικών προφυλάξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ηλικιωμένων ασθενών, ωστόσο η εμπειρία με την εκουλιζουμάμπη στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.1).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Τρόπος χορήγησης

Το Erysqli δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus). Το Erysqli πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το αραιωμένο διάλυμα Erysqli πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 25 - 45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά) στους ενήλικες ασθενείς και σε διάστημα 1-4 ωρών στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών μέσω της δράσεως της βαρύτητας, αντλίας τύπου σύριγγας, ή μέσω αντλίας έγχυσης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Σε περίπτωση εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χορήγηση του Erysqli, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Σε περίπτωση επιβράδυνσης της έγχυσης, η συνολική διάρκειά της δεν μπορεί να υπερβεί τις δύο ώρες σε ενήλικες και τις τέσσερις ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας που υποστηρίζουν τις κατ' οίκον εγχύσεις, συνιστώνται επιπρόσθετες προφυλάξεις στο σπίτι, όπως η διαθεσιμότητα αγωγής έκτακτης ανάγκης για αντιδράσεις στην έγχυση ή αναφυλαξία.

Οι αντιδράσεις στην έγχυση περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της ΠΧΠ.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, στα κυτταρικά προϊόντα CHO ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4):

- με ενεργή λοίμωξη από *Neisseria meningitidis*
- οι οποίοι δεν έχουν εμβολιαστεί πρόσφατα κατά της *Neisseria meningitidis*, εκτός εάν λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Δεν αναμένεται επίδραση της εκουλιζουμάμπης στην απλαστική αναιμία ασθενών με ΠΝΑ.

Μηνιγγιτιδοκοκκική Λοίμωξη

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η χρήση της εκουλιζουμάμπης αυξάνει την ευαισθησία των ασθενών στη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (*Neisseria meningitidis*). Η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη μπορεί να οφείλεται σε οποιονδήποτε ορότυπο. Για τη μείωση του κινδύνου της λοίμωξης, όλοι οι

ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη της εκουλιζουμάμπης, εκτός εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη υπερτερεί των κινδύνων ανάπτυξης μιας μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη σε λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τη λήψη τετραδύναμου εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώνται εμβόλια κατά όλων των διαθέσιμων οροομάδων, συμπεριλαμβανομένων των A, C, Y, W 135 και B, για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδοκοκκού. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εμβολιασμό και επανεμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους, συμπεριλαμβανομένων των ΠΝΑ και aHUS, ενδέχεται να εκδηλώσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση (ΠΝΑ) ή επιπλοκές TMA (aHUS). Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην επαρκεί για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών ή θανατηφόρων μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Η σηψαιμία είναι μια συχνή εκδήλωση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον εντοπισμό πρώιμων σημείων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, να εξετάζονται άμεσα σε περίπτωση υποψίας λοίμωξης και, εφόσον χρειάζεται, να λαμβάνουν αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της λοίμωξης, καθώς και με τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη και να τους παρέχουν τον Οδηγό ασθενούς και την κάρτα ασθενούς (βλ. το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για σχετική περιγραφή).

Άλλες Συστηματικές Λοιμώξεις

Λόγω του μηχανισμού δράσης της, η αγωγή με εκουλιζουμάμπη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, ειδικά στο *Neisseria* και σε ενθυλακωμένα βακτήρια. Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις από τα είδη *Neisseria* (εκτός της *Neisseria meningitidis*), συμπεριλαμβανομένων διάχυτων γονοκοκκικών λοιμώξεων.

Στους ασθενείς πρέπει να παρέχονται πληροφορίες από φύλλο οδηγιών χρήσης ούτως ώστε να είναι περισσότερο ενημερωμένοι σχετικά με τις πιθανές σοβαρές λοιμώξεις και τα σημεία και συμπτώματα αυτών. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευούν τους ασθενείς σχετικά με την πρόληψη κατά της γονόρροιας.

Αντιδράσεις στην Έγχυση

Η Με τη χορήγηση του εκουλιζουμάμπης μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις στην έγχυση ή ανοσογονικότητα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας). Στις κλινικές δοκιμές του φαρμακευτικού προϊόντος αναφοράς, 1 (0,9%) ασθενής με ανθεκτική γενικευμένη μυασθένεια gravis (gMG) παρουσίασε αντίδραση στην έγχυση η οποία απαιτήσε διακοπή της χορήγησης της εκουλιζουμάμπης. Κανένας ασθενής με ΠΝΑ ή aHUS δεν εμφάνισε αντίδραση στην έγχυση που να απαιτήσε διακοπή της χορήγησης εκουλιζουμάμπης. Η χορήγηση του εκουλιζουμάμπης πρέπει να διακόπτεται σε όλους τους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση και να χορηγείται κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Ανοσογονικότητα

Μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της εκουλιζουμάμπης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχετισμός της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική απόκριση ή με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ανοσοποίηση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, συνιστάται οι ασθενείς να ξεκινούν ανοσοποιήσεις σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για την ανοσοποίηση. Επιπροσθέτως, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη της εκουλιζουμάμπης, εκτός εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη υπερτερεί των κινδύνων ανάπτυξης μιας μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη σε λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τη λήψη τετραδύναμου εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδοκοκκού πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώνται εμβόλια κατά όλων των διαθέσιμων οροομάδων, συμπεριλαμβανομένων των A, C, Y, W 135 και B, για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδοκοκκού. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εμβολιασμό και επανεμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων (βλ. Μηνιγγιτιδοκοκκική Λοίμωξη).

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται για λοιμώξεις που προκαλούνται από *Haemophilus influenzae* και πνευμονιόκοκκο, και πρέπει να συμμορφώνονται αυστηρά με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους, συμπεριλαμβανομένων των ΠΝΑ και aHUS, ενδέχεται να εκδηλώσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση (ΠΝΑ) ή επιπλοκές TMA (aHUS). Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Αντιπηκτική θεραπεία

Η αγωγή με εκουλιζουμάμπη δεν πρέπει να επηρεάσει την αντιπηκτική θεραπεία.

Εργαστηριακή Παρακολούθηση της ΠΝΑ

Οι ασθενείς με ΠΝΑ πρέπει να παρακολουθούνται για τον εντοπισμό σημείων και συμπτωμάτων ενδοαγγειακής αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) ορού. Ομοίως, οι ασθενείς υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη πρέπει να παρακολουθούνται για ενδοαγγειακή αιμόλυση μέσω μέτρησης των επιπέδων LDH, και ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης στο πλαίσιο του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος των 14±2 ημερών κατά τη φάση συντήρησης (κάθε 12 ημέρες κατά το μέγιστο).

Εργαστηριακή Παρακολούθηση του aHUS

Οι ασθενείς με aHUS που λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη πρέπει να παρακολουθούνται για θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μέσω μέτρησης του αριθμού των αιμοπεταλίων, της LDH ορού και της κρεατινίνης του ορού, και ενδέχεται να απαιτηθεί προσαρμογή της δόσης στο πλαίσιο του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος των 14±2 ημερών κατά τη φάση συντήρησης (κάθε 12 ημέρες κατά το μέγιστο).

Διακοπή της Θεραπείας για την ΠΝΑ

Εάν οι ασθενείς διακόψουν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδοαγγειακής αιμόλυσης. Η σοβαρή αιμόλυση ταυτοποιείται από επίπεδα LDH ορού υψηλότερα από τα επίπεδα πριν από την έναρξη της θεραπείας, σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: μεγαλύτερη από 25% απόλυτη μείωση στο μέγεθος του κλώνου ΠΝΑ (απουσία αραίωσης λόγω μετάγγισης) εντός μίας εβδομάδας ή λιγότερο, επίπεδα αιμοσφαιρίνης

≤ 5 g/dl ή μείωσή τους κατά ≥ 4 g/dl εντός μίας εβδομάδας ή λιγότερο, στηθάγχη, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού κατά 50% ή θρόμβωση. Οι ασθενείς που διακόπτουν την αγωγή με εκουλιζουμάμπη πρέπει για τουλάχιστον 8 εβδομάδες να παρακολουθούνται για την ανίχνευση σοβαρής αιμόλυσης και άλλων αντιδράσεων. Στην περίπτωση σοβαρής αιμόλυσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη πρέπει να εξετάζονται οι ακόλουθες διαδικασίες/θεραπείες: μετάγγιση αίματος (συμπτωκωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια [RBC]) ή αφαιμαξομετάγγιση, εάν από την κυτταρομετρία ροής διαπιστωθεί ότι τα RBC τύπου ΠΝΑ υπερβαίνουν το 50% των συνολικών RBC, χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, χορήγηση κορτικοστεροειδών, ή επανέναρξη της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Σε κλινικές δοκιμές της ΠΝΑ, 16 ασθενείς διέκοψαν τη χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος με εκουλιζουμάμπη. Δεν παρουσιάστηκε σοβαρή αιμόλυση.

Διακοπή της Θεραπείας του aHUS

Επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) έχουν παρατηρηθεί στις 4 εβδομάδες και έως τις 127 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε ορισμένους ασθενείς. Η διακοπή της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν είναι ιατρικώς αιτιολογημένη.

Σε κλινικές μελέτες του aHUS, 61 ασθενείς (21 παιδιατρικοί ασθενείς) διέκοψαν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη με διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 24 εβδομάδων. Δεκαπέντε σοβαρές επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) σε 12 ασθενείς παρατηρήθηκαν μετά τη διακοπή της θεραπείας, και 2 σοβαρές επιπλοκές TMA παρουσιάστηκαν σε 2 επιπλέον ασθενείς που έλαβαν μειωμένο δοσολογικό σχήμα εκουλιζουμάμπης εκτός του εγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος (βλ. παράγραφο 4.2). Σοβαρές επιπλοκές TMA εμφανίστηκαν σε ασθενείς, ανεξάρτητα από το εάν είχαν ταυτοποιημένη γενετική μετάλλαξη, πολυμορφισμό υψηλού κινδύνου ή αυτο-αντίσωμα. Πρόσθετες σοβαρές ιατρικές επιπλοκές εμφανίστηκαν σε αυτούς τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων σοβαρής επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, νοσηλείας σχετιζόμενης με τη νόσο και εξέλιξης σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου που απαιτεί διύλιση. Παρά την επανέναρξη της εκουλιζουμάμπης μετά τη διακοπή, η εξέλιξη σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή.

Εάν οι ασθενείς με aHUS διακόψουν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας. Η παρακολούθηση μπορεί να είναι ανεπαρκής για την πρόβλεψη ή την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με aHUS μετά τη διακοπή της εκουλιζουμάμπης. Οι σοβαρές επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας μετά τη διακοπή μπορούν να προσδιοριστούν από (i) μέτρηση οποιουδήποτε από τα δύο, ή κατ' επανάληψη μέτρηση του ενός από τα ακόλουθα: μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση είτε με την αρχική τιμή, είτε με τον μέγιστο αριθμό των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, αύξηση στην κρεατινίνη του ορού κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή με την ελάχιστη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, ή αύξηση στην LDH ορού κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή με την ελάχιστη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, ή (ii) οποιαδήποτε από τα παρακάτω: μια μεταβολή στη νοητική κατάσταση ή επιληπτικές κρίσεις, στηθάγχη ή δύσπνοια, ή θρόμβωση.

Εάν εμφανιστούν σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας μετά τη διακοπή του εκουλιζουμάμπη πρέπει να εξετάζεται η επανέναρξη της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, η υποστηρικτική φροντίδα με PE/PI, ή κατάλληλα οργανοειδικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής υποστήριξης με διύλιση, της αναπνευστικής υποστήριξης με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ή αντιπηκτική αγωγή.

Εκπαιδευτικό Υλικό

Όλοι οι ιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν την εκουλιζουμάμπη πρέπει να βεβαιωθούν ότι είναι εξοικειωμένοι με τον Οδηγό Συνταγογράφησης για Επαγγελματίες Υγείας. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη με τους ασθενείς και να τους παρέχουν τον Οδηγό ασθενούς και την Κάρτα Ασθενούς.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ότι σε περίπτωση που εμφανίσουν πυρετό, κεφαλαλγία που συνοδεύεται από πυρετό και/ή δυσκαμψία του αυχένα ή ευαισθησία στο φως, πρέπει να αναζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα, καθώς αυτά τα σημεία μπορεί να είναι ενδεικτικά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,47 g νατρίου ανά 24 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 23,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,26 g νατρίου ανά 24 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 12,8% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 6,6 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο (φιαλίδιο 30 ml) το οποίο ισοδυναμεί με 0,66 mg/kg ή λιγότερο στη μέγιστη δόση για ενήλικες ασθενείς και παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος περισσότερο από 10 kg και ισοδυναμεί με 1,32 mg/kg ή λιγότερο στη μέγιστη δόση για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος 5 έως < 10 kg. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Βάσει της δυνητικά ανασταλτικής επίδρασης της εκουλιζουμάμπης στην εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα της ριτουξιμάμπης, η εκουλιζουμάμπη ενδέχεται να μειώσει τις αναμενόμενες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριτουξιμάμπης.

Έχει φανεί ότι η απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων (PE), η πλασμαφαίρεση (PP), η έγχυση με φρεσκοκατεψυγμένο πλάσμα (PI) και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) μειώνουν τα επίπεδα της εκουλιζουμάμπης στον ορό. Σε αυτά τα πλαίσια, απαιτείται συμπληρωματική δόση εκουλιζουμάμπης. Βλ. παράγραφο 4.2 για καθοδήγηση σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με PE, PP, PI ή IVIg.

Η ταυτόχρονη χρήση της εκουλιζουμάμπης με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης. Να παρακολουθείτε στενά για μειωμένη αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης.

Η ταυτόχρονη χρήση εκουλιζουμάμπης με αποκλειστές του νεογνικού υποδοχέα Fc (FcRn) μπορεί να ελαττώσει τη συστηματική έκθεση και να μειώσει την αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης. Να παρακολουθείτε στενά για μειωμένη αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης κατάλληλης αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κύηση

Δεν διατίθενται καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Δεδομένα σε περιορισμένο αριθμό κύσεων που εκτέθηκαν σε εκουλιζουμάμπη (λιγότερες από 300 περιπτώσεις έκβασης κύησης) υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμβρυϊκής δυσπλασίας ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης καλά ελεγχόμενων μελετών, οι αβεβαιότητες παραμένουν. Ως εκ τούτου, συνιστάται εξατομικευμένη ανάλυση οφέλους-κινδύνου πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε έγκυες γυναίκες. Σε περίπτωση που μια τέτοια θεραπεία θεωρηθεί απαραίτητη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται στενή παρακολούθηση μητέρας και εμβρύου σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με την εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το ανθρώπινο αντίσωμα IgG διαπερνά, ως γνωστόν, τον πλακούντιο φραγμό και, ως εκ τούτου, η εκουλιζουμάμπη μπορεί δυνητικά να προκαλέσει αναστολή του τερματικού συμπληρώματος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, η εκουλιζουμάμπη πρέπει να χορηγείται σε έγκυο γυναίκα μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν αναμένεται επίδραση στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη καθώς διατίθενται περιορισμένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η εκουλιζουμάμπη δεν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμών των διαθέσιμων δεδομένων, θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη του θηλασμού στην ανάπτυξη και την υγεία μαζί με την κλινική ανάγκη της μητέρας για εκουλιζουμάμπη και τυχόν πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα στο θηλάζον παιδί από την εκουλιζουμάμπη ή από την υποκείμενη κατάσταση της μητέρας.

Γονιμότητα

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη της εκουλιζουμάμπης σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η εκουλιζουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Υποστηρικτικά δεδομένα για την ασφάλεια λήφθηκαν από 33 κλινικές μελέτες οι οποίες περιλάμβαναν 1.555 ασθενείς που εκτέθηκαν σε εκουλιζουμάμπη από πληθυσμούς με μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα νόσο, συμπεριλαμβανομένων των ΠΝΑ, aHUS, gMG και διαταραχής του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η κεφαλαλγία (παρουσιάστηκε κυρίως κατά την αρχική φάση χορήγησης δόσης) και η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Αναλυτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένων μελετών για ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOSD. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) ή μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση

τα διαθέσιμα δεδομένα) με την εκουλιζουμάμπη, κατηγοριοποιούνται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά προτιμώμενο όρο. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOSD, καθώς επίσης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πνευμονία, Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, Βρογχίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, Στοματικός έρπης	Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη ^β , Σηψαιμία, Σηπτική καταπληξία, Περιτονίτιδα, Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, Μυκητίαση, Ιογενής λοίμωξη, Απόστημα ^α , Κυτταρίτιδα, Γρίπη, Γαστρεντερική λοίμωξη, Κυστίτιδα, Λοίμωξη, Παραρρινοκολπίτιδα, Ουλίτιδα	Λοίμωξη από ασπέργιλλο ^γ , Αρθρίτιδα βακτηριακή ^γ , Γονοκοκκική λοίμωξη του ουρογεννητικού οδού, Λοίμωξη από <i>Haemophilus</i> Μολυσματικό κηρίο	
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (συμπ. κύστεων και πολύποδων)				Κακόηθες μελάνωμα, Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο	
Διαταραχές του αίματος αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Αναιμία	Θρομβοπενία, Λεμφοπενία	Αιμόλυση*, Μη Διαταραχή παράγοντα πήξης, Συγκόλληση ερυθρών αιμοσφαιρίων, Θρομβοπάθεια	
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση, Υπερευαισθησία		

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
Ενδοκρινικές διαταραχές				Νόσος του Graves	
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές			Μειωμένη όρεξη		
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Κατάθλιψη, Άγχος, Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, Διαταραχή ύπνου	Μη φυσιολογικά όνειρα	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Παραίσθησία, Τρόμος, Δυσγενεσία, Συγκοπή		
Διαταραχές του οφθαλμού			Όραση θαμπή	Ερεθισμός επιπεφυκότα	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοές, Ίλιγγος		
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών		
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Ταχέως εξελισσόμενη υπέρταση, Υπόταση, Έξαψη, Φλεβική διαταραχή	Αιμάτωμα	
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		Βήχας, Στοματοφαρυγγικό άλγος	Δύσπνοια, Επίσταξη, Ερεθισμός του λαιμού, Ρινική συμφόρηση, Ρινόρροια		
Γαστρεντερικές διαταραχές		Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος	Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Διάταση κοιλίας	Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, παλινδρομηση, Άλγος των ούλων	
Ηπατοχολικές διαταραχές			Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, Αυξημένη	Ίκτερος	Ηπατική κάκωση ^δ

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)	Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)
			ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Αλωπεκία	Κνίδωση, Ερύθημα, Πετέχειες, Υπεριδρωσία, Ξηρό δέρμα, Δερματίτιδα	Δερματική απομελάγχρωση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία, Μυαλγία, Άλγος σε άκρο	Μυϊκοί σπασμοί, Οστικό άλγος, Πόνος ράχης, Αυχέναλγία	Τρισμός, Διόγκωση άρθρωσης	
Διαταραχές νεφρών και των ουροφόρων οδών/ουροποιητικού συστήματος			Νεφρική δυσλειτουργία, Δυσουρία, Αιματουρία		
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αυτόματη στύση	Διαταραχές εμμήνου ρύσης	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Πυρεξία, Κόπωση, Γριπώδης συνδρομή	Οίδημα, Δυσφορία στον θώρακα, Εξασθένιση, Θωρακικό άλγος, Άλγος στη θέση έγχυσης, Ρίγη	Εξαγγείωση, Παισθησία στη θέση έγχυσης, Αίσθηση θερμού	
Παρακλινικές εξετάσεις			Μειωμένος αιματοκρίτης, Μειωμένη αιμοσφαιρίνη	Θετική δοκιμασία Coombs ^γ	
Κάκωση, δηλητηρίαση και επιπλοκές κατά την επέμβαση		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση			

Συμπεριλαμβανόμενες μελέτες: άσθμα (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Δερματομυοσίτιδα (C99-006), ανθεκτική gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της Οπτικής Νευρομυελίτιδας (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), ΠΝΑ (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001,

M07-005, X03-001, X03-001A), Ψωρίαση (C99-007), PA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA έκδοση 26.1.

* Βλ. παράγραφο «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

^a Το «Απόστημα» περιλαμβάνει την ακόλουθη ομάδα προτιμώμενων όρων: απόστημα σκέλους, ορθικό απόστημα, νεφρικό απόστημα, υποδόριο απόστημα, οδοντικό απόστημα, ηπατοσπληνικό απόστημα, περιορθικό απόστημα, απόστημα του ορθού.

^β Η «Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη» περιλαμβάνει την ακόλουθη ομάδα προτιμώμενων όρων: μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη, σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, μηνιγγίτιδα από μηνιγγιτιδόκοκκο α.

^γ Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

^δ Η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα μετά την κυκλοφορία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε όλες τις κλινικές δοκιμές, η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, η οποία είναι μια συχνή εκδήλωση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί άλλα περιστατικά με τα είδη *Neisseria* συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας από *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, απροσδιόριστα είδη *Neisseria*.

Σε ασθενείς ανιχνεύτηκαν αντισώματα έναντι της εκουλιζουμάμπης. Όπως συμβαίνει με όλες τις πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμόλυσης στην περίπτωση παράληψης ή καθυστέρησης λήψης της δόσης εκουλιζουμάμπης σε κλινικές δοκιμές ΠΝΑ (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας στην περίπτωση παράληψης ή καθυστέρησης λήψης της δόσης εκουλιζουμάμπης σε κλινικές δοκιμές aHUS.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά και εφήβους ασθενείς με ΠΝΑ (ηλικίας 11 ετών έως κάτω των 18 ετών) που συμπεριλήφθηκαν στην παιδιατρική ΠΝΑ Μελέτη M07-005, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν η κεφαλαλγία.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS (ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 18 ετών) που συμμετείχαν στις μελέτες aHUS C08-002, C08-003, C09-001r και C10-003, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με aHUS. Τα προφίλ ασφάλειας στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές υποομάδες φάνηκαν να είναι παρόμοια.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν αναφέρθηκε καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια μεταξύ των ηλικιωμένων (ηλικίας ≥ 65 ετών) και των νεότερων ασθενών με ανθεκτική gMG (ηλικίας < 65 ετών) στη μελέτη της εκουλιζουμάμπης.

Ασθενείς με άλλες νόσους

Δεδομένα Σχετικά με την Ασφάλεια προερχόμενα από Άλλες Κλινικές Δοκιμές

Υποστηρικτικά δεδομένα ασφάλειας λήφθηκαν σε 12 ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες οι οποίες περιλάμβαναν 934 ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν σε εκουλιζουμάμπη από πληθυσμούς άλλων ασθενειών εκτός των ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτικής gMG ή NMOSD. Υπήρξε ένας μη εμβολιασμένος ασθενής διαγνωσμένος με ιδιοπαθή μεμβρανώδη σπειραματονεφροπάθεια ο οποίος υπέστη μηνιγγίτιδα από μηνιγγιτιδόκοκκο. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με νόσο διαφορετική από ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD, ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD (βλ. Πίνακα 1 παραπάνω). Δεν προέκυψαν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις εν λόγω κλινικές δοκιμές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε καμία από τις κλινικές μελέτες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολείς του συμπληρώματος, κωδικός ATC: L04AJ01

Η εκουλιζουμάμπη είναι ένα ανασυνδυσμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG_{2/4k}, το οποίο δεσμεύεται στην ανθρώπινη πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και αναστέλλει την ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος. Το αντίσωμα της εκουλιζουμάμπης περιλαμβάνει ανθρώπινης προέλευσης σταθερές περιοχές και περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας προερχόμενες από ποντικό και προσδεμένες μέσω εμβολιασμού στις ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές πλαισίου της ελαφριάς και της βαριάς αλυσίδας. Η εκουλιζουμάμπη αποτελείται από δύο βαριές αλυσίδες των 448 αμινοξέων και από δύο ελαφριές αλυσίδες των 214 αμινοξέων και έχει μοριακό βάρος περίπου 148 kDa.

Το Erysqli παράγεται σε ένα σύστημα έκφρασης της κυτταρικής σειράς CHO και καθαρίζεται μέσω χρωματογραφίας συγγένειας και χρωματογραφίας ιοντοανταλλαγής. Η διαδικασία παρασκευής της χύδην δραστικής ουσίας περιλαμβάνει επίσης ειδικές διαδικασίες αδρανοποίησης και απομάκρυνσης ιών.

Το Erysqli είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η εκουλιζουμάμπη, η δραστική ουσία του Erysqli, είναι ένας αναστολέας του τερματικού συμπληρώματος ο οποίος δεσμεύεται ειδικά, με υψηλή συγγένεια, στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διάσπαση σε C5a και C5b και αποτρέποντας τη δημιουργία του συμπλέγματος C5b-9 του τερματικού συμπληρώματος. Η εκουλιζουμάμπη διατηρεί τα πρώιμα συστατικά της ενεργοποίησης του συμπληρώματος τα οποία είναι απαραίτητα για την οψωνινοποίηση των μικροοργανισμών και την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Στους ασθενείς με ΠΝΑ, η μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος και η επακόλουθη μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα ενδοαγγειακή αιμόλυση παρεμποδίζονται με τη θεραπεία με την εκουλιζουμάμπη.

Στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΝΑ, συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό της τάξης των 35 μικρογραμμάτων/ml περίπου επαρκούν για την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της μεσολαβούμενης από το τερματικό συμπλήρωμα ενδοαγγειακής αιμόλυσης.

Στην ΠΝΑ, η χρόνια χορήγηση της εκουλιζουμάμπης είχε ως αποτέλεσμα μια ταχεία και διατηρούμενη μείωση της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα αιμολυτικής δράσης.

Σε ασθενείς με aHUS, η μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος και η επακόλουθη μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια παρεμποδίζονται με τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.

Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, όταν χορηγήθηκε όπως συνιστάται, έδειξαν ταχεία και διατηρούμενη μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος. Σε όλους τους ασθενείς με aHUS, συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό της τάξης των 50-100 μικρογραμμάτων/ml περίπου, επαρκούν για την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της δράσης του τερματικού συμπληρώματος. Στην aHUS, η χρόνια χορήγηση της εκουλιζουμάμπης είχε ως αποτέλεσμα μια ταχεία και διατηρούμενη μείωση της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΠΝΑ με αιμόλυση αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων (C04-001). Ασθενείς με ΠΝΑ υποβλήθηκαν επίσης σε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη σε μία μελέτη μονού σκέλους διάρκειας 52 εβδομάδων (C04-002), και σε μία μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (E05-001). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγοκοκκού πριν από τη λήψη της εκουλιζουμάμπης. Σε όλες τις μελέτες, η δόση της εκουλιζουμάμπης ήταν 600 mg κάθε 7 ± 2 ημέρες επί 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 900 mg 7 ± 2 ημέρες αργότερα, και εν συνεχεία από 900 mg κάθε 14 ± 2 ημέρες για την υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης. Η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 25 - 45 λεπτών (35 λεπτά $\pm$ 10 λεπτά). Δημιουργήθηκε επίσης ένα μη-παρεμβατικό Μητρώο παρακολούθησης σε ασθενείς με ΠΝΑ (M07-001) για τον χαρακτηρισμό της φυσικής πορείας της ΠΝΑ σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία και των κλινικών αποτελεσμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη.

Στη μελέτη C04-001 (TRIUMPH), ασθενείς με ΠΝΑ με τουλάχιστον 4 μεταγγίσεις κατά τους 12 προηγούμενους μήνες, επιβεβαίωση κυτταρομετρίας ροής για τουλάχιστον 10% κυττάρων ΠΝΑ και με επίπεδα αιμοπεταλίων τουλάχιστον 100.000/μικρολίτρο τυχαιοποιήθηκαν είτε σε εκουλιζουμάμπη (n = 43) είτε σε εικονικό φάρμακο (n = 44). Πριν από την τυχαιοποίηση, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ένα στάδιο αρχικής παρακολούθησης για να επιβεβαιωθεί η ανάγκη μετάγγισης RBC και να προσδιοριστεί η της συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (η «τιμή αναφοράς») που θα καθόριζε τη σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης κάθε ασθενή και τα αποτελέσματα μετάγγισης. Η τιμή αναφοράς της αιμοσφαιρίνης ήταν μικρότερη ή ίση με 9 g/dl σε συμπτωματικούς ασθενείς ήταν μικρότερη ή ίση με 9 g/dl, ενώ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης (ασθενείς οι οποίοι διατήρησαν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από την τιμή αναφοράς αιμοσφαιρίνης και απέφυγαν οποιαδήποτε μετάγγιση RBC καθ' όλη τη διάρκεια των 26 εβδομάδων) και η ανάγκη μετάγγισης. Τα σχετικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η κόπωση και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής. Η αιμόλυση παρακολούθηθηκε κυρίως μέσω του υπολογισμού των επιπέδων της LDH ορού, και η αναλογία των RBC τύπου ΠΝΑ προσδιορίστηκε μέσω κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς που λάμβαναν αντιπηκτικά και συστηματικά κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της θεραπείας συνέχισαν αυτήν τη φαρμακευτική αγωγή. Τα κύρια χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα (βλ. Πίνακα 2).

Στη μη ελεγχόμενη μελέτη C04-002 (SHEPHERD), ασθενείς με ΠΝΑ με μία τουλάχιστον μετάγγιση στους 24 προηγούμενους μήνες και με τουλάχιστον 30.000 αιμοπετάλια/μικρολίτρο έλαβαν εκουλιζουμάμπη επί διάστημα 52 εβδομάδων. Οι ταυτόχρονα χορηγούμενες θεραπείες περιλάμβαναν αντιθρομβωτικούς παράγοντες στο 63% των ασθενών και συστηματικά κορτικοστεροειδή στο 40% των ασθενών. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες C04-001 και C04-002

	C04-001		C04-002
Παράμετρος	Εικονικό φάρμακο N = 44	Εκουλιζουμάμπη N = 43	Εκουλιζουμάμπη N = 97
Μέση ηλικία (τυπική απόκλιση)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Φύλο – Θήλυ (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Ιστορικό απλαστικής αναιμίας ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Συγχρηγούμενα αντιπηκτικά (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Συγχρηγούμενα στεροειδή/ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Διακοπή θεραπείας	10	2	1
Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (PRBC) τους προηγούμενους 12 μήνες (διάμεση τιμή (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0) ⁴
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hgb) (g/dl) ως προς την τιμή αναφοράς (τυπική απόκλιση)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Δεν εφαρμόζεται
Επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) πριν από τη θεραπεία (διάμεση τιμή, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στην έναρξη της θεραπείας (διάμεση τιμή, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Στη μελέτη TRIUMPH, οι υπό μελέτη ασθενείς που έλαβαν εκουλιζουμάμπη εμφάνισαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα ($p < 0,001$) αιμόλυσης με αποτέλεσμα βελτίωση της αναιμίας, όπως υποδεικνύεται από την αυξημένη σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης και την υποχώρηση της ανάγκης μετάγγισης RBC σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο. (βλ. Πίνακα 3). Οι επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς και των τριών υπο-ομάδων στους οποίους μεταγγίστηκαν RBC πριν από την έναρξη της μελέτης (4-14 μονάδες, 15-25 μονάδες, > 25 μονάδες). Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, οι ασθενείς ανέφεραν μείωση της κόπωσης και βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής. Λόγω του μεγέθους του δείγματος και της διάρκειας της μελέτης, δεν κατέστη εφικτός ο προσδιορισμός των επιδράσεων της εκουλιζουμάμπης στα θρομβωτικά επεισόδια. Στ η μελέτη SHEPHERD, 96 εκ των 97 συμμετεχόντων ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη (ένας ασθενής απεβίωσε λόγω θρομβωτικού επεισοδίου). Μια μείωση της ενδοαγγειακής αιμόλυσης, όπως μετρήθηκε από τα επίπεδα LDH ορού, διατηρήθηκε καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και είχε ως αποτέλεσμα αυξημένη αποφυγή μετάγγισης, μειωμένη ανάγκη για μετάγγιση RBC και λιγότερη κόπωση. Βλέπε Πίνακα 3.

Πίνακας 3: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στις μελέτες C04-001 και C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Εικονικό φάρμακο N = 44	Εκουλιζουμάμπη N = 43	Τιμή P	Εκουλιζουμάμπη N = 97	Τιμή P
Ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο τέλος της μελέτης	0	49	< 0,001	Δεν εφαρμόζεται	
Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (PRBC) που μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (διάμεση τιμή)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Αποφυγή της μετάγγισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
Περιοχή της LDH κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, U/l x Ημέρα)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Κόπωση (μέγεθος επίδρασης)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Τα αποτελέσματα της μελέτης C04-002 αναφέρονται σε συγκρίσεις πριν και μετά τη θεραπεία.

Από τους 195 ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες C04-001, C04-002 και σε άλλες αρχικές μελέτες, οι ασθενείς με ΠΝΑ υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη συμμετείχαν σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (E05-001). Σε όλους τους ασθενείς διατηρήθηκε η μείωση της ενδοαγγειακής αιμόλυσης καθόλη την περίοδο έκθεσης στην εκουλιζουμάμπη, η διάρκεια της οποίας κυμάνθηκε από 10 έως 54 μήνες. Υπήρχαν λιγότερα θρομβωτικά επεισόδια με τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη από ό,τι κατά την ίδια χρονική περίοδο πριν από τη θεραπεία. Εντούτοις, η διαπίστωση αυτή έγινε στο πλαίσιο μη ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών.

Το Μητρώο της ΠΝΑ (M07-001) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εκουλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΠΝΑ χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων RBC. Αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλή ενεργότητα της νόσου οριζόμενη από υψηλή αιμόλυση ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) και την παρουσία σχετιζόμενων κλινικών συμπτωμάτων: κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, λαχάνιασμα (δύσπνοια), αναιμία (αιμοσφαιρίνη $< 100 \text{ g/l}$), μείζονος σημασίας αγγειακή ανεπιθύμητη ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία, ή στυτική δυσλειτουργία.

Στο Μητρώο της ΠΝΑ, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη παρατηρήθηκε ότι μειώθηκε η αιμόλυση και τα σχετιζόμενα συμπτώματα. Στους 6 μήνες, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων RBC που έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη είχαν σημαντικά ($p < 0,001$) μειωμένα επίπεδα LDH (διάμεση τιμή LDH 305 U/l, Πίνακας 4). Επιπροσθέτως, το 74% των ασθενών χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη εμφάνισαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη βαθμολογία FACIT-Κόπωση (δηλαδή, αύξηση κατά 4 βαθμούς ή περισσότερους) και το 84% στη βαθμολογία κόπωσης EORTC (δηλαδή, μείωση κατά 10 βαθμούς ή περισσότερους).

Πίνακας 4 Εκβάσεις αποτελεσματικότητας (επίπεδα LDH και FACIT-Κόπωση) σε ασθενείς με ΠΝΑ χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων στο μητρώο M07-001

M07-001	
Παράμετρος	Εκουλιζουμάμπη Χωρίς μετάγγιση
Επίπεδο LDH κατά την έναρξη (διάμεση τιμή, U/l)	N=43 1.447
Επίπεδο LDH στους 6 μήνες (διάμεση τιμή, U/l)	N=36 305
Βαθμολογία FACIT-Κόπωση κατά την έναρξη (διάμεση τιμή)	N=25 32
Βαθμολογία FACIT-Κόπωση κατά την τελευταία διαθέσιμη αξιολόγηση (διάμεση τιμή)	N=31 44

Η βαθμολογία FACIT-Κόπωση μετράται σε μια κλίμακα από 0-52, με τις υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν λιγότερη κόπωση

Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο

Τα δεδομένα από 100 ασθενείς σε τέσσερις προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες, τρεις σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), μια σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς (C10-003) και 30 ασθενείς σε μια αναδρομική μελέτη (C09-001r) χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης στη θεραπεία του aHUS.

Η μελέτη C08-002A/B ήταν μια προοπτική, ελεγχόμενη, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς στην πρώιμη φάση του aHUS με ένδειξη κλινικών εκδηλώσεων θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας με αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 150 \times 10^9/l$ παρά τη PE/PI, και τιμές της LDH και κρεατινίνης του ορού πάνω από τα φυσιολογικά όρια.

Η μελέτη C08-003A/B ήταν μια προοπτική, ελεγχόμενη, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με μακροχρόνιο aHUS χωρίς εμφανή ένδειξη κλινικών εκδηλώσεων θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας και υποβάλλονταν σε χρόνια PE/PI (≥ 1 αγωγή PE/PI κάθε δύο εβδομάδες και όχι για περισσότερες από 3 αγωγές PE/PI/εβδομάδα για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν την πρώτη δόση). Οι ασθενείς σε αμφότερες τις προοπτικές μελέτες υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη για 26 εβδομάδες και οι περισσότεροι ασθενείς συμμετείχαν σε μια μακροχρόνια, ανοιχτού σχεδιασμού, μελέτη παράτασης. Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αμφότερες τις προοπτικές μελέτες είχαν επίπεδο ADAMTS-13 άνω του 5%.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγοτιφώδους πριν από τη λήψη εκουλιζουμάμπης ή έλαβαν προφυλακτική θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Σε όλες τις μελέτες, η δόση της εκουλιζουμάμπης σε ενήλικες και έφηβους ασθενείς με aHUS ήταν 900 mg κάθε 7 ± 2 ημέρες για 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από 1.200 mg 7 ± 2 ημέρες αργότερα και έπειτα 1.200 mg κάθε 14 ± 2 ημέρες για τη διάρκεια της μελέτης. Η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση επί 35 λεπτά. Το δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικούς ασθενείς και σε εφήβους που ζύγισαν λιγότερο από 40 kg καθορίστηκε βάσει της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) προσομοίωσης η οποία προσδιόρισε τη συνιστώμενη δόση και το σχήμα βάσει του σωματικού βάρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Τα πρωταρχικά καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν τη μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων από με την έναρξη στη μελέτη C08-002A/B και την κατάσταση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) ελεύθερης συμβαμάτων στη μελέτη C08-003A/B. Επιπρόσθετα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ρυθμό παρέμβασης TMA, την αιματολογική ομαλοποίηση, την πλήρη απόκριση TMA, τις μεταβολές στην LDH, τη νεφρική λειτουργία και την ποιότητα ζωής. Η ελεύθερη συμβαμάτων TMA κατάσταση ορίστηκε ως η απουσία για τουλάχιστον 12 εβδομάδες των ακόλουθων: μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά $> 25\%$ από την αρχική τιμή, PE/PI, και νέα διύλιση. Οι παρεμβάσεις TMA ορίστηκαν ως PE/PI ή η νέα διύλιση. Η αιματολογική ομαλοποίηση ορίστηκε ως η ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων και η διατήρηση των επιπέδων LDH για ≥ 2 διαδοχικές μετρήσεις για ≥ 4 εβδομάδες. Η πλήρης ανταπόκριση της TMA ορίστηκε ως η αιματολογική ομαλοποίηση και ως μια μείωση της κρεατινίνης ορού $\geq 25\%$ που διατηρήθηκε σε ≥ 2 συνεχόμενες μετρήσεις για ≥ 4 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά στις μελέτες C08-002A/B και C08-003A/B

Παράμετρος	C08-002A/B	C08-003A/B
	Εκουλιζουμάμπη N = 17	Εκουλιζουμάμπη N = 20
Χρόνος από την πρώτη διάγνωση έως τη διαλογή σε μήνες, διάμεση τιμή (min, max)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Χρόνος από την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA μέχρι τη διαλογή σε μήνες, διάμεση τιμή (min, max)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Αριθμός συνεδριών PE/PI για την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA, διάμεση τιμή (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Αριθμός συνεδριών PE/PI εντός 7 ημερών πριν από την πρώτη δόση εκουλιζουμάμπης, διάμεση τιμή (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Αρχική τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$), μέση τιμή (SD)	109 (32)	228 (78)
Αρχική τιμή της LDH (U/l), μέση τιμή (SD)	323 (138)	223 (70)
Ασθενείς χωρίς ταυτοποιημένη μετάλλαξη, n (%)	4 (24)	6 (30)

Οι ασθενείς στη Μελέτη C08-002A/B για το aHUS έλαβαν εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας των 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν εκουλιζουμάμπη με την εγγραφή τους σε μια μελέτη επέκτασης. Στη Μελέτη C08-002A/B για το aHUS, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη ήταν περίπου 100 εβδομάδες (εύρος: 2 εβδομάδες έως 145 εβδομάδες). Μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα, παρατηρήθηκαν μετά την έναρξη της εκουλιζουμάμπης. Μείωση της

δράσης του τερματικού συμπληρώματος παρατηρήθηκε σε όλους τους ασθενείς μετά την έναρξη της εκουλιζουμάμπης. Στον Πίνακα 6 συνοψίζονται οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη C08-002A/B για το aHUS. Όλες οι τιμές των τ καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας βελτιώθηκαν ή διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια 2 ετών θεραπείας. Η πλήρης απόκριση της TMA διατηρήθηκε από όλους όσους ανταποκρίθηκαν. Όταν η θεραπεία συνεχίστηκε για περισσότερες από 26 εβδομάδες, δύο επιπλέον ασθενείς πέτυχαν και διατήρησαν πλήρη απόκριση της TMA λόγω ομαλοποίησης της LDH (1 ασθενής) και μείωσης της κρεατινίνης του ορού (2 ασθενείς). Η νεφρική λειτουργία, όπως μετράται από τον eGFR, βελτιώθηκε και διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Τέσσερις από τους πέντε ασθενείς στους οποίους απαιτήθηκε διύλιση, κατά την έναρξη της μελέτης ήταν σε θέση να διακόψουν τη διύλιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, και ένας ασθενής ανέπτυξε μια νέα απαίτηση διύλισης. Οι ασθενείς ανέφεραν βελτίωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία (QoL).

Στη Μελέτη C08-002A/B για το aHUS, οι αποκρίσεις στην εκουλιζουμάμπη ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με και χωρίς ταυτοποιημένες μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν για τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος.

Οι ασθενείς στη μελέτη C08-003A/B για το aHUS έλαβαν εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας των 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς συνέχισαν να λαμβάνουν εκουλιζουμάμπη με την εγγραφή τους σε μια μελέτη επέκτασης. Στη Μελέτη C08-003A/B για το aHUS, η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη ήταν περίπου 114 εβδομάδες (εύρος: 26 έως 129 εβδομάδες). Στον Πίνακα 6 συνοψίζονται οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη C08-003A/B για το aHUS. Στη Μελέτη C08-003A/B για το aHUS, οι αποκρίσεις στην εκουλιζουμάμπη ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με και χωρίς ταυτοποιημένες μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν για τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Παρατηρήθηκε μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε όλους τους ασθενείς μετά την έναρξη της εκουλιζουμάμπης. Όλες οι τιμές των καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας βελτιώθηκαν ή διατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια 2 ετών θεραπείας. Η πλήρης απόκριση της TMA διατηρήθηκε από όλους όσους ανταποκρίθηκαν. Όταν η θεραπεία συνεχίστηκε για περισσότερες από 26 εβδομάδες, έξι επιπλέον ασθενείς πέτυχαν και διατήρησαν πλήρη απόκριση της TMA λόγω μείωσης της κρεατινίνης του ορού. Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε νέα διύλιση με την εκουλιζουμάμπη. Η νεφρική λειτουργία, όπως μετρήθηκε από τη διάμεση eGFR, αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη.

Πίνακας 6: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στις Προοπτικές Μελέτες aHUS C08-002A/B και C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Στις 26 εβδομάδες	Στα 2 χρόνια ¹	Στις 26 εβδομάδες	Στα 2 χρόνια ¹
Ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων	14 (82)	15 (88)	18 (90)	18 (90)
Όλοι οι ασθενείς, n (%) (95% CI)	(57-96)	(64-99)	(68-99)	(68-99)
Ασθενείς με μη φυσιολογική αρχική τιμή, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Ελεύθερη συμβαμάτων TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Ρυθμός παρέμβασης TMA				

Καθημερινός ρυθμός πριν τη χορήγηση εκουλιζουμάμπης, διάμεση τιμή (min, max)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Καθημερινός ρυθμός κατά τη χορήγηση εκουλιζουμάμπης, διάμεση τιμή (min, max)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
Τιμή P	P<0,0001	P<0,0001	P <0,0001	P<0,0001
Βελτίωση της XNN από το στάδιο ≥ 1 , n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Μεταβολή του eGFR ml/min/1,73 m ² : διάμεση τιμή (εύρος)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Βελτίωση του eGFR ≥ 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)
Μεταβολή στη 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)
Αιματολογική ομαλοποίηση, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Πλήρης απόκριση TMA, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹ Κατά τη διακοπή συλλογής δεδομένων (20 Απριλίου 2012)

² Μελέτη C08-002: 3 ασθενείς έλαβαν παράγοντες διέγερσης ερυθροποίησης (Erythropoiesis Stimulating Agents, ESA) οι οποίοι διεκόπηκαν μετά την έναρξη χορήγησης της εκουλιζουμάμπης

³ Μελέτη C08-003: 8 ασθενείς έλαβαν ESA, οι οποίοι διεκόπηκαν στους 3 από αυτούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη

Στη Μελέτη C10-004 για το aHUS εντάχθηκαν 41 ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν σημεία θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA). Προκειμένου να πληρούν τις προϋποθέσεις ένταξης, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων $\leq$ από το χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού εύρους (LLN), ενδείξεις αιμόλυσης, όπως αύξηση της LDH του ορού, και κρεατινίνη ορού πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, χωρίς την ανάγκη για χρόνια διύλιση. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 35 (εύρος: 18 έως 80 έτη). Όλοι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-004 για το aHUS είχαν επίπεδο ADAMTS-13 άνω του 5%. Πενήντα-ένα τοις εκατό των ασθενών είχαν ταυτοποιημένη μετάλλαξη του ρυθμιστικού παράγοντα του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα. Συνολικά 35 ασθενείς έλαβαν PE/PI πριν από την εκουλιζουμάμπη. Ο Πίνακας 7 συνοψίζει τα βασικά κλινικά και σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στην C10-004 για το aHUS κατά την έναρξη της θεραπείας.

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά των Ασθενών που εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-004 για το aHUS κατά την έναρξη της θεραπείας

Παράμετρος	Μελέτη C10-004 για το aHUS N = 41
Χρόνος από τη διάγνωση του aHUS έως την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες), διάμεση τιμή (min, max)	0,79 (0,03, 311)

Χρόνος από την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA μέχρι την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες), διάμεση τιμή (min, max)	0,52 (0,03, 19)
Αρχική τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$), διάμεση τιμή (min, max)	125 (16, 332)
Αρχική τιμή της LDH (U/l), διάμεση τιμή (min, max)	375 (131, 3318)
Αρχική τιμή του eGFR (ml/min/1,73 m ²), διάμεση τιμή (min, max)	10 (6, 53)

Οι ασθενείς στην Μελέτη C10-004 για το aHUS έλαβαν εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς επέλεξαν να συνεχίσουν με χρόνια χορήγηση.

Παρατηρήθηκε μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος και αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε σχέση με την έναρξη της θεραπείας μετά την έναρξη της εκουλιζουμάμπης. Η εκουλιζουμάμπη μείωσε τα σημεία της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα δράσης της TMA, όπως φαίνεται από μια αύξηση στον μέσο όρο του αριθμού των αιμοπεταλίων από την έναρξη της θεραπείας έως τις 26 εβδομάδες. Στην C10-004 για το aHUS, ο μέσος όρος ($\pm$ SD) του αριθμού των αιμοπεταλίων αυξήθηκε από $119 \pm 66 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη της θεραπείας σε $200 \pm 84 \times 10^9/l$ σε μία εβδομάδα. Η δράση αυτή διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων (μέσος όρος του αριθμού των αιμοπεταλίων ($\pm$ SD) κατά την εβδομάδα 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Η νεφρική λειτουργία, όπως μετρήθηκε από την τιμή του eGFR, βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Είκοσι από τους 24 ασθενείς που χρειάζονταν διύλιση κατά την έναρξη ήταν σε θέση να διακόψουν τη διύλιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Ο Πίνακας 8 συνοψίζει τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας στη μελέτη C10-004 για το aHUS.

Πίνακας 8: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Προοπτική Μελέτη C10-004 για το aHUS

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	Μελέτη C10-004 για το aHUS (N = 41) Στις 26 εβδομάδες
Μεταβολή του αριθμού των αιμοπεταλίων έως την εβδομάδα 26 ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Αιματολογική Ομαλοποίηση, n (%) Διάμεση διάρκεια αιματολογικής ομαλοποίησης, εβδομάδες (εύρος) ¹	36 (88) 46 (10, 74)
Πλήρης απόκριση TMA, n (%) Διάμεση διάρκεια της πλήρους απόκρισης TMA, εβδομάδες (εύρος) ¹	23 (56) 42 (6, 74)
Ελεύθερη συμβαμάτων TMA, n (%) 95% CI	37 (90) 77, 97
Καθημερινός Ρυθμός Παρέμβασης TMA, διάμεση τιμή (εύρος) Πριν τη χορήγηση εκουλιζουμάμπης Κατά τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη	0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

¹Έως τη διακοπή συλλογής δεδομένων (4 Σεπτεμβρίου 2012), με διάμεση διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη τις 50 εβδομάδες (εύρος: 13 εβδομάδες έως 86 εβδομάδες).

Η πιο μακροχρόνια θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (διάμεση τιμή 52 εβδομάδες με εύρος από 15 έως 126 εβδομάδες) συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης κλινικά σημαντικών βελτιώσεων σε ενήλικες ασθενείς με aHUS. Όταν η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη συνεχίστηκε για περισσότερο από

26 εβδομάδες, σε τρεις επιπλέον ασθενείς (63% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη Πλήρης απόκριση TMA και σε τέσσερις επιπλέον ασθενείς (98% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη αιματολογική ομαλοποίηση. Κατά την τελευταία αξιολόγηση, σε 25 από τους 41 ασθενείς (61%) επετεύχθη βελτίωση του eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² από την αρχική τιμή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

Συνολικά 7 παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ με διάμεσο σωματικό βάρος 57,2 kg (εύρος από 48,6 έως 69,8 kg) και ηλικίας από 11 έως 17 ετών (διάμεση ηλικία: 15,6 έτη), έλαβαν εκουλιζουμάμπη στη μελέτη M07-005.

Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη στο προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικό πληθυσμό σχετίστηκε με μείωση της ενδοαγγειακής αιμόλυσης όπως μετρήθηκε από το επίπεδο της LDH στον ορό. Είχε επίσης ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση ή εξάλειψη των μεταγγίσεων αίματος και μια τάση για συνολική βελτίωση στη γενική κατάσταση. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ εμφανίζεται να είναι σε συμφωνία με αυτήν που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΝΑ που εισήχθησαν στις βασικές Μελέτες ΠΝΑ (C04-001 και C04-002) (Πίνακας 3 και 9).

Πίνακας 9: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην παιδιατρική μελέτη ΠΝΑ M07-005

	Μέση τιμή (SD)	Τιμή P	
		Προσημικός βαθμολογικός έλεγχος Wilcoxon	Έλεγχος t κατά ζεύγη παρατηρήσεων
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της τιμής LDH (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x Ημέρα)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στο μέγεθος κλώνου Τύπου III RBC (Ποσοστό μη φυσιολογικών κυττάρων)	1,80 (358,1)		
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ 4.0 γενικής βασικής κλίμακας (ασθενείς)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ 4.0 γενικής βασικής κλίμακας (γονείς)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ πολυπαραγοντική κόπωση (ασθενείς)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ πολυπαραγοντική κόπωση (γονείς)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο

Συνολικά 15 παιδιατρικοί ασθενείς (ηλικίας 2 μηνών έως 12 ετών) έλαβαν εκουλιζουμάμπη στη Μελέτη C09-001r για το aHUS. Σαράντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν ταυτοποιημένη μετάλλαξη του ρυθμιστικού παράγοντα του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα. Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση του aHUS μέχρι την πρώτη δόση της εκουλιζουμάμπης ήταν 14 μήνες (εύρος <1,

110 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος από την τρέχουσα εκδήλωση θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας έως την πρώτη δόση της εκουλιζουμάμπης ήταν 1 μήνας (εύρος <1 έως 16 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη ήταν 16 εβδομάδες (εύρος 4-70 εβδομάδες) για τα παιδιά <2 ετών (n=5) και 31 εβδομάδες (εύρος 19 έως 63 εβδομάδες) για παιδιά ηλικίας 2 έως <12 ετών (n=10). Συνολικά, οι εκβάσεις των αποτελεσμάτων για αυτούς τους παιδιατρικούς ασθενείς εμφανίστηκαν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που εντάχθηκαν στις κύριες Μελέτες aHUS C08-002 και C08-003 (Πίνακας 6). Για κανέναν παιδιατρικό ασθενή δεν απαιτήθηκε νέα διύλιση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη.

Πίνακας 10: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας σε Παιδιατρικούς Ασθενείς που Εντάχθηκαν στην aHUS C09-001r

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	<2 ετών (n=5)	2 έως <12 ετών (n=10)	<12 ετών (n=15)
Ασθενείς με ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Συνολική απόκριση TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Καθημερινός Ρυθμός παρέμβασης TMA, διάμεση τιμή (εύρος) Πριν την εκουλιζουμάμπη Μετά την εκουλιζουμάμπη	1 (0, 2) <1 (0, <1)	<1 (0,07, 1,46) 0 (0, <1)	<1 (0, 2) 0 (0, <1)
Ασθενείς με βελτίωση του eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μικρότερης διάρκειας τρέχουσα εκδήλωση σοβαρής κλινικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) πριν από τη χορήγηση εκουλιζουμάμπης, υπήρξε έλεγχος της TMA και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας με θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (Πίνακας 10). Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μεγαλύτερης διάρκειας τρέχουσα εκδήλωση σοβαρής κλινικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) πριν από τη χορήγηση της εκουλιζουμάμπης, υπήρξε έλεγχος της TMA με θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Ωστόσο, η νεφρική λειτουργία δε μεταβλήθηκε λόγω της προηγούμενης μη αναστρέψιμης βλάβης των νεφρών (Πίνακας 11).

Πίνακας 11: Εκβάσεις της Αποτελεσματικότητας σε Παιδιατρικούς Ασθενείς στη Μελέτη C09-001r ανάλογα με τη διάρκεια της τρέχουσας εκδήλωσης σοβαρής κλινικής θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA)

	Διάρκεια τρέχουσας εκδήλωσης σοβαρής κλινικής TMA	
	< 2 μήνες N=10 (%)	>2 μήνες N=5 (%)
Ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων	9 (90)	5 (100)
Κατάσταση ελεύθερη συμβαμάτων TMA	8 (80)	3 (60)
Συνολική απόκριση TMA	7 (70)	0
Βελτίωση του eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

* Σε έναν ασθενή επετεύχθη βελτίωση του eGFR μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Συνολικά 22 παιδιατρικοί και έφηβοι ασθενείς (ηλικίας 5 μηνών έως 17 ετών) έλαβαν εκουλιζουμάμπη στη Μελέτη C10-003 για το aHUS. Στη Μελέτη C10-003, οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη απαιτούνταν να έχουν αριθμό αιμοπεταλίων $\leq$ από το χαμηλότερο όριο του φυσιολογικού εύρους (LLN), ενδείξεις αιμόλυσης, όπως αύξηση της LDH του ορού πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια και ποσοστό επιπέδου κρεατινίνης ορού $\geq 97\%$ για ηλικίες στις οποίες δεν υπάρχει ανάγκη για χρόνια διύλιση. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 6,5 έτη (εύρος: 5 μήνες έως 17 έτη). Οι ασθενείς που είχαν ενταχθεί στην C10-003 για το aHUS είχαν επίπεδο ADAMTS-13 άνω του 5%. Πενήντα τοις εκατό των ασθενών

είχαν ταυτοποιημένη μετάλλαξη του ρυθμιστικού παράγοντα του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα. Συνολικά 10 ασθενείς έλαβαν PE/PI πριν από την εκουλιζουμάμπη. Ο Πίνακας 12 συνοψίζει τα βασικά κλινικά και σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά των ασθενών που εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-003 για το aHUS κατά την έναρξη της θεραπείας.

Πίνακας 12: Χαρακτηριστικά των Παιδιατρικών και Εφήβων Ασθενών που Εντάχθηκαν στη Μελέτη C10-003 για το aHUS κατά την Εναρξη της Θεραπείας

Παράμετρος	1 μηνός έως <12 ετών (N = 18)	Όλοι οι Ασθενείς (N = 22)
Χρόνος από τη διάγνωση του aHUS έως την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες) διάμεση τιμή (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Χρόνος από την τρέχουσα κλινική εκδήλωση TMA μέχρι την πρώτη δόση της μελέτης (μήνες), διάμεση τιμή (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Αρχική τιμή του αριθμού των αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$), διάμεση τιμή (min, max)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Αρχική τιμή της LDH (U/l), διάμεση τιμή (min, max)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Αρχική τιμή του eGFR (ml/min/1,73 m ²), διάμεση τιμή (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Οι ασθενείς στην C10-003 για το aHUS έλαβαν εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 26 εβδομάδες. Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής περιόδου θεραπείας διάρκειας 26 εβδομάδων, οι περισσότεροι ασθενείς επέλεξαν να συνεχίσουν με χρόνια χορήγηση. Παρατηρήθηκε μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε όλους τους ασθενείς μετά την έναρξη του εκουλιζουμάμπη. Η εκουλιζουμάμπη μείωσε τα σημεία της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα δράσης της TMA, όπως φαίνεται από μια αύξηση στο μέσο όρο του αριθμού των αιμοπεταλίων από την έναρξη της θεραπείας έως τις 26 εβδομάδες. Ο μέσος όρος ($\pm$ SD) του αριθμού των αιμοπεταλίων αυξήθηκε από $88 \pm 42 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη της θεραπείας σε $281 \pm 123 \times 10^9/l$ σε μία εβδομάδα. Η δράση αυτή διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 26 εβδομάδων (μέσος όρος του αριθμού των αιμοπεταλίων ($\pm$ SD) κατά την εβδομάδα 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Η νεφρική λειτουργία, όπως μετρήθηκε από τη τιμή του eGFR, βελτιώθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Εννιά από τους 11 ασθενείς που χρειάζονταν διύλιση κατά την έναρξη, δε χρειάζονταν πλέον διύλιση μετά την Ημέρα 15 της Μελέτης της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη. Οι αποκρίσεις ήταν παρόμοιες σε όλες τις ηλικίες από 5 μηνών έως 17 ετών. Στην C10-003 για το aHUS, οι αποκρίσεις στην εκουλιζουμάμπη ήταν παρόμοιες σε ασθενείς με και χωρίς ταυτοποιημένες μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν για τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος ή αυτο-αντίσωμα στον αντισώματα Η. Ο Πίνακας 13 συνοψίζει τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην C10-003 για το aHUS.

Πίνακας 13: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας στην Προοπτική Μελέτη C10-003 για το aHUS

Παράμετρος Αποτελεσματικότητας	1 μηνός έως <12 ετών (N = 18) Στις 26 εβδομάδες	Όλοι οι Ασθενείς (N = 22) Στις 26 εβδομάδες
Πλήρης Αιματολογική Ομαλοποίηση, n (%)	14 (78)	18 (82)
Διάμεση Διάρκεια πλήρους αιματολογικής ομαλοποίησης, εβδομάδες (εύρος) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)

Πλήρης απόκριση TMA, n (%)	11 (61)	14 (64)
Διάρκεια Διάρκεια της πλήρους απόκρισης TMA, εβδομάδες (εύρος) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Κατάσταση Ελεύθερη συμβαμάτων TMA, n (%) 95% CI	17 (94) Δεν εφαρμόζεται	21 (96) 77, 99
Καθημερινός Ρυθμός Παρέμβασης TMA διάμεση τιμή (εύρος) Πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, διάμεση τιμή (εύρος) Κατά τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, διάμεση τιμή	Δεν εφαρμόζεται Δεν εφαρμόζεται	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
Βελτίωση του eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Μεταβολή του eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) στις 26 εβδομάδες, διάμεση τιμή (εύρος)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Βελτίωση της XNN κατά ≥ 1 στάδιο, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Κατάσταση Ελεύθερη συμβαμάτων PE/PI, n (%) Νέα Κατάσταση Ελεύθερη συμβαμάτων Διύλιση, n (%) 95% CI	16 (89) 18 (100) Δεν εφαρμόζεται	20 (91) 22 (100) 85,100

¹Έως τη διακοπή συλλογής δεδομένων (12 Οκτωβρίου 2012), με διάμεση διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη τις 44 εβδομάδες (εύρος: 1 δόση έως 88 εβδομάδες)

Η πιο μακροχρόνια θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (διάμεση τιμή 55 εβδομάδες με εύρος από 1 ημέρα έως 107 εβδομάδες) συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό εμφάνισης κλινικά σημαντικών βελτιώσεων σε παιδιατρικούς και έφηβους ασθενείς με aHUS. Όταν η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη συνεχίστηκε για περισσότερο από 26 εβδομάδες, σε έναν επιπλέον ασθενή (68% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη Πλήρης Απόκριση TMA και σε δύο επιπλέον ασθενείς (91% των ασθενών συνολικά) επετεύχθη αιματολογική ομαλοποίηση. Κατά την τελευταία αξιολόγηση, σε 19 από τους 22 ασθενείς (86%) επετεύχθη βελτίωση του eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² από την αρχική τιμή. Για κανέναν ασθενή δεν απαιτήθηκε νέα διύλιση με την εκουλιζουμάμπη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός δραστικής ουσίας

Βιομετασχηματισμός

Τα ανθρώπινα αντισώματα υφίστανται ενδοκυττάρια πέψη στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Η εκουλιζουμάμπη περιέχει μόνο φυσικά αμινοξέα και δεν έχει γνωστούς ενεργούς μεταβολίτες. Τα ανθρώπινα αντισώματα καταβολίζονται κατά κύριο λόγο από λυσοσωμικά ένζυμα σε μικρά πεπτιδία και αμινοξέα.

Αποβολή

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της απέκκρισης/αποβολής της εκουλιζουμάμπης μέσω της ηπατικής, νεφρικής, πνευμονικής ή γαστρεντερικής οδού. Στους φυσιολογικούς νεφρούς, τα αντισώματα δεν απεκκρίνονται, και αποκλείονται από τη διήθηση λόγω του μεγέθους τους.

Φαρμακοκινητικές παράμετροι

Σε 40 ασθενείς με ΠΝΑ, χρησιμοποιήθηκε ένα μονοδιαμερισματικό μοντέλο για τον προσδιορισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η μέση κάθαρση ήταν $0,31 \pm 0,12$ ml/hr/kg, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν $110,3 \pm 17,9$ ml/kg και ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν $11,3 \pm 3,4$ ημέρες. Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε έως τις 4 εβδομάδες με χρήση του δοσολογικού σχήματος ενηλίκων για την ΠΝΑ.

Σε ασθενείς με ΠΝΑ, η φαρμακοδυναμική δραστηριότητα συσχετίζεται ευθέως με τις συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό και η διατήρηση των κατώτατων επιπέδων άνω των ≥ 35 μικρογραμμάτων/ml έχει ως αποτέλεσμα την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της αιμολυτικής δραστηριότητας στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΝΑ.

Μια δεύτερη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με ένα πρότυπο μονοδιαμερισματικό μοντέλο διεξήχθη σε φαρμακοκινητικά δεδομένα πολλαπλών δόσεων από 37 ασθενείς με aHUS που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα εκουλιζουμάμπης στις μελέτες C08-002A/B και C08-003A/B. Σε αυτό το μοντέλο, η κάθαρση της εκουλιζουμάμπης για έναν τυπικό ασθενή με aHUS βάρους 70 kg, ήταν $0,0139$ l/hr και ο όγκος κατανομής ήταν $5,6$ l. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ήταν 297 ώρες (περίπου 12,4 ημέρες).

Το δεύτερο φαρμακοκινητικό μοντέλο πληθυσμού εφαρμόστηκε σε φαρμακοκινητικά δεδομένα πολλαπλών δόσεων από 22 παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS που λάμβαναν το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα με εκουλιζουμάμπη στη μελέτη C10-003 για το aHUS. Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής της εκουλιζουμάμπης είναι εξαρτώμενα από το βάρος, γεγονός που θέτει τη βάση για δοσολογικά σχήματα που βασίζονται στην κατηγοριοποίηση του βάρους στους παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Οι τιμές της κάθαρσης της εκουλιζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS ήταν $10,4$, $5,3$ και $2,2$ ml/hr με βάρος σώματος 70, 30, και 10 kg, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές του όγκου κατανομής ήταν $5,23$, $2,76$ και $1,21$ l, αντίστοιχα. Ο αντίστοιχος χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής παρέμεινε σχεδόν αμετάβλητος εντός ενός εύρους από 349 έως 378 h (περίπου 14,5 έως 15,8 ημέρες).

Η κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής της εκουλιζουμάμπης αξιολογήθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων. Η απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση περίπου 50% στις συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης μετά από την άρροδο 1 ώρας και ο χρόνος ημίσειας ζωής της εκουλιζουμάμπης μειώθηκε στις 52,4 ώρες. Συνιστάται συμπληρωματική δόση όταν η εκουλιζουμάμπη χορηγείται σε ασθενείς με aHUS που λαμβάνουν έγχυση πλάσματος ή ανταλλαγή (βλ. παράγραφο 4.2).

Όλοι οι ασθενείς με aHUS που έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη χορηγούμενη σύμφωνα με τις συστάσεις έδειξαν ταχεία και σταθερή μείωση της δράσης του τερματικού συμπληρώματος. Στους ασθενείς με aHUS, η φαρμακοδυναμική δράση συσχετίζεται άμεσα με τις συγκεντρώσεις εκουλιζουμάμπης στον ορό και η διατήρηση των κατώτατων επιπέδων περίπου σε 50-100 μικρογραμμάτια/ml οδηγεί σε ουσιαστικά πλήρη αποκλεισμό της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε όλους τους ασθενείς με aHUS.

Οι παράμετροι ΦΚ είναι συνεπείς σε όλους τους πληθυσμούς ασθενών με ΠΝΑ και aHUS. Η φαρμακοδυναμική δραστηριότητα που μετρήθηκε με τις συγκεντρώσεις του ελεύθερου C5 $< 0,5$ μικρογραμμάτια/ml, συσχετίζεται με ουσιαστικά πλήρη αποκλεισμό της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε ασθενείς με ΠΝΗ και aHUS.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής (ΦΚ) της εκουλιζουμάμπης σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών που προσδιορίζονται βάσει φύλου, φυλής, ηλικίας (γηριατρικοί ασθενείς), ή της παρουσίας νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

Φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού (PopPK) στα δεδομένα που συλλέχθηκαν από όλες τις μελέτες στους ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS έδειξε ότι το φύλο, η φυλή, η ηλικία (γηριατρικοί ασθενείς) ή η παρουσία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας δεν επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική της εκουλιζουμάμπης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της εκουλιζουμάμπης αξιολογήθηκε στη μελέτη M07-005 σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (ηλικίας από 11 έως κάτω των 18 ετών) και στις μελέτες C08-002, C08-003, C09-001r και C10-003 σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS (ηλικίας 2 μηνών έως κάτω των 18 ετών). Η ανάλυση PopPK έδειξε ότι για την ΠΝΑ και την aHUS το σωματικό βάρος ήταν μια σημαντική συμμεταβλητή που απαιτούσε δοσολογία βασισμένη στο σωματικό βάρος για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ειδικότητα της εκουλιζουμάμπης για το C5 στον ανθρώπινο ορό αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες *in vitro*.

Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα της εκουλιζουμάμπης με ιστούς εκτιμήθηκε μέσω αξιολόγησης της πρόσδεσης σε σειρά 38 ανθρώπινων ιστών. Η έκφραση της C5 στη σειρά των ανθρώπινων ιστών που εξετάστηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη συμφωνεί με τις δημοσιευμένες εκθέσεις της έκφρασης της C5, καθώς η C5 έχει αναφερθεί στους λείους μυς, στους γραμμωτούς μυς και στο εγγύς νεφροσωληναριακό επιθήλιο. Δεν παρατηρήθηκε μη αναμενόμενη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με ιστούς.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με την εκουλιζουμάμπη λόγω έλλειψης φαρμακολογικής δράσης σε μη ανθρώπινα είδη.

Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 26 εβδομάδων η οποία διεξήχθη σε ποντικούς με υποκατάστατο αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης C5 του ποντικού, η θεραπεία δεν επηρέασε καμία από τις υπό εξέταση παραμέτρους τοξικότητας. Η αιμολυτική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της μελέτης ανεστάλη αποτελεσματικά τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς ποντικούς.

Στις μελέτες τοξικότητας της αναπαραγωγικής ικανότητας σε ποντικούς με ένα υποκατάστατο αντίσωμα αναστολής του τερματικού συμπληρώματος, που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του αποκλεισμού της C5 για την αναπαραγωγική ικανότητα, δεν παρατηρήθηκαν σαφείς επιδράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Αυτές οι μελέτες περιλάμβαναν την αξιολόγηση της γονιμότητας και της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, της αναπτυξιακής τοξικότητας και της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Όταν η μητρική έκθεση στο αντίσωμα συνέβη στο στάδιο της οργανογένεσης, παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις νεφρικής δυσπλασίας και μία περίπτωση ομφαλοκήλης μεταξύ των 230 απογόνων που γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν εκτεθεί στην υψηλότερη δόση αντισωμάτων (περίπου 4 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη δόση εκουλιζουμάμπης για τον άνθρωπο, κατ' αναλογία προς το σωματικό βάρος). Εντούτοις, η έκθεση δεν επέφερε αύξηση στην απώλεια των εμβρύων ή στον θάνατο των νεογνών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης της εκουλιζουμάμπης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Νάτριο δισόξινο φωσφορικό μονοένυδρο

Νάτριο όξινο φωσφορικό επταένυδρο
Τρεχαλόζη διένυδρη
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν την αραίωση

3 χρόνια σε θερμοκρασία 2 °C – 8 °C.

Το Erysqli μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία έως 30 °C κατά μέγιστο, για μία περίοδο έως και 2 μηνών, χωρίς ωστόσο να γίνεται υπέρβαση της αρχικής ημερομηνίας λήξης. Στο τέλος αυτής της περιόδου της φύλαξης το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Μετά την αραίωση

Έχει καταδειχθεί η φυσική και χημική σταθερότητα κατά τη χρήση του αραιωμένου διαλύματος για κάθε αραιωτικό μέσο, ως εξής:

- Ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ως αραιωτικό μέσο: 3 μήνες στους 2 °C έως 8 °C ακολουθούμενοι από έως 72 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C)
- Υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5% ως αραιωτικό μέσο: 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C και σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C) μετά την αφαίρεση από το ψυγείο

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και συνθήκες διατήρησης κατά τη χρήση πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κατά κανόνα δεν θα ξεπερνούν τις 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C, εκτός εάν η αραίωση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης σε θερμοκρασία έως 30 °C πριν την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

30 ml πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί Τύπου I) με πώμα εισχώρησης (από επικαλυμμένο χλωριωμένο ελαστικό από βουτύλιο), και ένα κάλυμμα (από αλουμίνιο) με αποσπώμενο πώμα τύπου flip-off (από πολυπροπυλένιο).

Μέγεθος συσκευασίας του ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Erysqli πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν ενδείξεις σωματιδίων ή αποχρωματισμού.

Οδηγίες:

Η ανασύσταση και η αραιώση πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα όσους αφορούν την ασηψία.

Με μια αποστειρωμένη σύριγγα, αφαιρέστε τη συνολική ποσότητα Epysql από το(α) φιαλίδιο(α).

Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.

Αραιώστε το Epysql σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml, προσθέτοντας στον σάκο έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5% ως αραιωτικό μέσο.

Ο τελικός όγκος ενός αραιωμένου διαλύματος 5 mg/ml είναι 60 ml για δόσεις των 300 mg, 120 ml για δόσεις των 600 mg, 180 ml για δόσεις των 900 mg και 240 ml για δόσεις των 1.200 mg. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Ανακινήστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα, για να διασφαλιστεί η πλήρης ανάμειξη του προϊόντος και του αραιωτικού..

Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία περιβάλλοντος μέσω της έκθεσης σε αέρα περιβάλλοντος (έως τους 30 °C).

Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο του φιαλιδίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1735/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Μαΐου 2023

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα έλθει σε συμφωνία με κάθε Αρμόδια Εθνική Αρχή όσον αφορά στα επιμέρους στοιχεία του εκπαιδευτικού υλικού συμπεριλαμβανομένης της κάρτας ασθενούς, το οποίο καλείται να υλοποιήσει σε εθνικό επίπεδο ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι:

Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που ενδέχεται να συνταγογραφήσουν εκουλιζουμάμπη λαμβάνουν το κατάλληλο εκπαιδευτικό υλικό.

Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη λαμβάνουν μια κάρτα ασθενούς.

Έχουν σταλεί στους συνταγογράφους ή τους φαρμακοποιούς που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν/να χορηγήσουν το Erysqi υπενθυμίσεις σχετικά με τον εμβολιασμό.

Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να συμφωνηθεί με την Αρμόδια Εθνική Αρχή και πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Οδηγό για επαγγελματίες υγείας
- Οδηγό για ασθενείς/γονείς/φροντιστές
- Κάρτα ασθενούς
- Έχουν σταλεί στους συνταγογράφους ή τους φαρμακοποιούς που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν/να χορηγήσουν το Erysqi υπενθυμίσεις σχετικά με τον εμβολιασμό

Τα εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας πρέπει να περιλαμβάνουν:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για επαγγελματίες υγείας

Ο Οδηγός συνταγογράφησης για επαγγελματίες υγείας πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης και σηψαιμίας, κυρίως από *Neisseria meningitidis* και άλλα είδη *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.
- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Η ανάγκη για τους ασθενείς να εμβολιάζονται κατά της *Neisseria meningitidis* δύο εβδομάδες πριν από τη λήψη εκουλιζουμάμπης ή/και τη λήψη αντιβιοτικής προφύλαξης. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εμβολιασμό και επανεμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων.
- Η ανάγκη για επεξήγηση και διασφάλιση ότι οι ασθενείς/γονείς/φροντιστές έχουν κατανοήσει:
 - ο τους κινδύνους της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη
 - ο τα σημεία και τα συμπτώματα της σηψαιμίας/σοβαρής λοίμωξης και τι μέτρα πρέπει να ληφθούν
 - ο τους οδηγούς για ασθενείς/γονείς/φροντιστές και το περιεχόμενό τους
 - ο την ανάγκη να έχουν μαζί τους την κάρτα ασθενούς και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη
 - ο την απαίτηση για εμβολιασμούς και αντιβιοτική προφύλαξη και για επανεμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων.

Τα εκπαιδευτικά υλικά για ασθενείς/γονείς/φροντιστές πρέπει να περιλαμβάνουν:

- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Οδηγό για ασθενείς/γονείς/φροντιστές
- Κάρτα ασθενούς

Ο Οδηγός για ασθενείς/γονείς/φροντιστές πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης, κυρίως από *Neisseria meningitidis* και άλλα είδη *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.
- Τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρής λοίμωξης και την ανάγκη για λήψη επείγουσας ιατρικής φροντίδας.
- Την κάρτα ασθενούς και την ανάγκη να την έχουν μαζί τους και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Η σπουδαιότητα του εμβολιασμού κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη και/ή τη λήψη αντιβιοτικής προφύλαξης.
- Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εμβολιασμό και επανεμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων.
- Η ανάγκη των παιδιών για εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου και του *Haemophilus influenza* πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (για ασθενείς με aHUS) μετά από διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματά τους και τις συστάσεις να συμβουλευονται το θεράποντα ιατρό, πριν τη διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης.

Η Κάρτα ασθενούς πρέπει να περιέχει:

- Τα σημεία και τα συμπτώματα των λοιμώξεων και της σηψαιμίας.
- Προειδοποιήσεις για αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας εάν παρουσιαστούν τα παραπάνω.
- Δήλωση ότι ο ασθενής λαμβάνει εκουλιζουμάμπη.
- Δήλωση ότι ο ασθενής πρέπει να υποβληθεί σε εμβολιασμό ή επανεμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων.
- Οι ημερομηνίες εμβολιασμού και επανεμβολιασμού πρέπει να περιλαμβάνονται στην κάρτα ασθενούς.
- Στοιχεία επικοινωνίας όπου ένας επαγγελματίας υγείας μπορεί να λάβει περισσότερες πληροφορίες.

*Ο ΚΑΚ θα στέλνει κάθε χρόνο στους θεράποντες ιατρούς ή τους φαρμακοποιούς που συνταγογραφούν/διαθέτουν εκουλιζουμάμπη, μια υπενθύμιση ώστε ο συνταγογράφος/φαρμακοποιός να ελέγχει εάν ο (επανα-)εμβολιασμός κατά του *Neisseria meningitidis* απαιτείται σε ασθενείς του/της που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Erpysqli 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
εκουλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg εκουλιζουμάμπης (10 mg/ml)
Μετά την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Νάτριο δισόξινο φωσφορικό μονοένυδρο, νάτριο όξινο φωσφορικό επταένυδρο, τρεχαλόζη διένυδρη,
πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. φύλλο οδηγιών

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 30 ml (10 mg/ml)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά την αραιώση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για τη διάρκεια ζωής του αραιωμένου φαρμάκου.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1735/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΦΙΑΛΙΔΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Erpysql 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
εκουλιζουμάμπη
Για ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

30 ml (10 mg/ml)

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Erpysqli 300 mg, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση εκουλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Erpysqli και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Erpysqli
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Erpysqli
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Erpysqli
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Erpysqli και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Erpysqli

Το Erpysqli περιέχει τη δραστική ουσία εκουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα. Η εκουλιζουμάμπη συνδέεται και αναστέλλει μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη του οργανισμού η οποία προκαλεί φλεγμονή και έτσι αποτρέπει τα συστήματα του σώματός σας να επιτεθούν και να καταστρέψουν τα ευάλωτα κύτταρα του αίματος, τους νεφρούς, τους μύες ή τα νεύρα των ματιών και τον νωτιαίο μυελό.

Ποια είναι η χρήση του Erpysqli

Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

Το Erpysqli χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικες και παιδιά ασθενείς ένα συγκεκριμένο τύπο ασθένειας που επηρεάζει το αιμοποιητικό σύστημα και ονομάζεται Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ). Σε ασθενείς με ΠΝΑ, τα ερυθρά τους αιμοσφαίρια μπορεί να καταστραφούν το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλές αιματολογικές μετρήσεις (αναιμία), κόπωση, δυσκολία στη λειτουργία, άλγος, σκούρα ούρα, δύσπνοια και θρομβώσεις. Η εκουλιζουμάμπη μπορεί να αναστείλει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα δικά του ευαίσθητα ΠΝΑ κύτταρα του αίματος.

Άτυπο Αιμολυτικό Ουραιμικό Σύνδρομο

Το Erpysqli χρησιμοποιείται επίσης για να θεραπεύσει ενήλικες και παιδιά ασθενείς με ένα συγκεκριμένο τύπο ασθένειας που επηρεάζει το αιμοποιητικό σύστημα και τους νεφρούς και ονομάζεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS). Σε ασθενείς με aHUS, οι νεφροί τους και τα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί να παρουσιάσουν

φλεγμονή η οποία μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό αιμοσφαιρίων (θρομβοπενία και αναιμία), μείωση ή απώλεια λειτουργίας των νεφρών, θρόμβους στο αίμα, κόπωση και δυσκολία στη λειτουργία. Η εκουλιζουμάμπη μπορεί να μπλοκάρει τη φλεγμονώδη απάντηση του σώματος, και την ικανότητά του να επιτεθεί και να καταστρέψει τα ευάλωτα κύτταρα του αίματος και των νεφρών του ιδίου.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Erysqli

Μη χρησιμοποιήσετε το Erysqli

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην εκουλιζουμάμπη, στις πρωτεΐνες που προέρχονται από προϊόντα ποντικού, σε άλλα μονοκλωνικά αντισώματα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της λοίμωξης από μηνιγγιτιδόκοκκο, εκτός εάν λαμβάνετε αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κίνδυνος μηνιγγιτιδοκοκκικών και άλλων λοιμώξεων από το *Neisseria*

Η αγωγή με Erysqli μπορεί να μειώσει σημαντικά τη φυσική σας αντίσταση στις λοιμώξεις, ιδίως έναντι ορισμένων οργανισμών που προκαλούν μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (σοβαρή λοίμωξη των επενδυματικών κυττάρων του εγκεφάλου και σπληνία) και άλλες λοιμώξεις από το *Neisseria* συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν πάρετε το Erysqli, για να βεβαιωθείτε ότι λαμβάνετε εμβόλιο κατά της *Neisseria meningitidis*, ενός οργανισμού που προκαλεί μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη, τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, ή ότι λαμβάνετε αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Βεβαιωθείτε ότι ο τρέχων εμβολιασμός σας κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου είναι σε ισχύ. Πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει το συγκεκριμένο είδος λοίμωξης. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Εάν διατρέχετε κίνδυνο γονόρροιας, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Λόγω της σημασίας του έγκαιρου εντοπισμού και θεραπείας ορισμένων μορφών λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν Erysqli, θα σας δοθεί μια κάρτα που πρέπει να μεταφέρετε μαζί σας, στην οποία αναγράφονται συγκεκριμένα αρχικά συμπτώματα. Η κάρτα αυτή ονομάζεται «Κάρτα Ασθενούς».

Σε περίπτωση που εκδηλώσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- κεφαλαλγία συνοδευόμενη από ναυτία ή έμετο
- κεφαλαλγία συνοδευόμενη από δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετός
- εξάνθημα
- σύγχυση
- έντονη μυαλγία σε συνδυασμό με συμπτώματα τύπου γρίπης
- φωτοευαισθησία

Θεραπεία της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε απομακρυσμένη περιοχή όπου δεν μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή στην οποία δεν μπορείτε προσωρινά να λάβετε φαρμακευτική αγωγή, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ως προληπτικό μέτρο ένα αντιβιοτικό για την καταπολέμηση της *Neisseria meningitidis*, το οποίο θα έχετε μαζί σας. Εάν αισθανθείτε οποιοδήποτε από τα προαναφερόμενα συμπτώματα, πρέπει να πάρετε τα αντιβιοτικά, σύμφωνα με τις οδηγίες του συνταγογράφου. Λάβετε υπόψη ότι, ακόμη και εάν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών, πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν.

Λοιμώξεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με Erysqli, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πάσχετε από λοίμωξη.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Erysqli περιέχει μια πρωτεΐνη και οι πρωτεΐνες μπορούν να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις σε ορισμένους ανθρώπους.

Παιδιά και έφηβοι

Ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν ειδικές προφυλάξεις που απαιτούνται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας από 65 ετών και άνω.

Άλλα φάρμακα και Erysqli

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως 5 μήνες μετά τη θεραπεία σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες.

Κύηση/Θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Erysqli δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Erysqli περιέχει νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,47 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) στα 24 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 23,4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να το λαμβάνετε υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,26 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) στα 24 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 12,8% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να το λαμβάνετε υπόψη εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Το Erysqli περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 6,6 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο (φιαλίδιο των 30 ml) που ισοδυναμούν με 0,66 mg/kg ή λιγότερο στη μέγιστη δόση για τους ενήλικες ασθενείς και τους παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος άνω των 10 kg, και που ισοδυναμούν με 1,32 mg/kg ή λιγότερο στη μέγιστη δόση για τους παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος 5 έως < 10 kg. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε/το παιδί σας έχει γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Erysqli

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Erysqli, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει εμβόλιο κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, εάν δεν έχετε εμβολιαστεί στο παρελθόν ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν είναι πλέον σε ισχύ. Εάν το παιδί σας είναι κάτω από την ηλικία εμβολιασμού ή εάν δεν έχετε εμβολιαστεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με Erysqli, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Ο γιατρός σας θα χορηγήσει στο παιδί σας ηλικίας κάτω των 18 ετών το εμβόλιο κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων, σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για σωστή χορήγηση

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται από τον γιατρό σας ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, με έγχυση του αραιωμένου διαλύματος του φιαλιδίου του Erysqli, από σάκο στάγδην έγχυσης μέσω σωλήνα απευθείας σε μία από τις φλέβες σας. Συνιστάται η έναρξη των θεραπειών/θεραπειών αρχική φάση να εκτείνεται 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης.

Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία της ΠΝΑ

Για ενήλικες:

- **Αρχική Φάση:**
Κάθε εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες, ο γιατρός σας θα σας χορηγεί αραιωμένο διάλυμα Erysqli μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Σε κάθε έγχυση θα χορηγείται δόση 600 mg (2 φιαλίδια των 30 ml) και η διάρκειά της θα είναι 25-45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά).
- **Φάση Συντήρησης:**
 - Την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, αραιωμένο διάλυμα Erysqli σε δόση των 900 mg (3 φιαλίδια των 30 ml) κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 25-45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά).
 - Μετά την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγεί 900 mg αραιωμένου διαλύματος Erysqli κάθε δύο εβδομάδες στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας.

Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία του aHUS

Για ενήλικες:

- **Αρχική Φάση:**
Κάθε εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες, ο γιατρός σας θα σας χορηγεί αραιωμένο διάλυμα Erysqli μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Σε κάθε έγχυση θα χορηγείται δόση 900 mg (3 φιαλίδια των 30 ml), και η διάρκειά της θα είναι 25-45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά).
- **Φάση Συντήρησης:**
 - Την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, αραιωμένο διάλυμα Erysqli σε δόση των 1.200 mg (4 φιαλίδια των 30 ml) κατά τη μιας περιόδου 25-45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά).

- Μετά την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγεί 1.200 mg αραιωμένο διάλυμα Erypsqli κάθε δύο εβδομάδες στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας.

Για παιδιά και εφήβους

Παιδιά και έφηβοι με ΠΝΑ ή aHUS οι οποίοι έχουν βάρος 40 κιλά και άνω λαμβάνουν αγωγή με τη δόση των ενηλίκων.

Παιδιά και έφηβοι με ΠΝΑ ή aHUS οι οποίοι έχουν βάρος κάτω των 40 κιλών απαιτούν μια μικρότερη δόση βάσει του πόσο ζυγίζουν. Ο γιατρός σας θα το υπολογίσει αυτό.

Για παιδιά και εφήβους με ΠΝΑ ή aHUS ηλικίας κάτω των 18 ετών:

Σωματικό Βάρος	Αρχική Φάση	Φάση Συντήρησης
30 έως < 40 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	900 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 900 mg κάθε 2 εβδομάδες
20 έως < 30 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	600 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες
10 έως < 20 kg	600 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 2 εβδομάδες
5 έως < 10 kg	300 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 3 εβδομάδες

Μετά από κάθε έγχυση, θα παρακολουθείστε για μία περίπου ώρα. Οι οδηγίες του γιατρού σας πρέπει να τηρούνται με προσοχή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Erypsqli από την κανονική

Εάν υποψιαστείτε ότι σας έχει κατά λάθος χορηγηθεί δόση Erypsqli μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη, παρακαλείστε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Erypsqli

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, παρακαλείστε να συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας και ανατρέξετε στην παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Erypsqli».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Erypsqli για θεραπεία ΠΝΑ

Η διακοπή ή ο τερματισμός της θεραπείας με Erypsqli μπορεί να προκαλέσει επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ σε πιο βαριά μορφή σύντομα. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θέλει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 8 εβδομάδες.

Μεταξύ των κινδύνων της διακοπής της θεραπείας με Erypsqli περιλαμβάνεται η αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- Σημαντική πτώση των επιπέδων των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία),
- Σύγχυση ή μεταβολή στην εγρήγορσή σας,
- Θωρακικό άλγος ή στηθάγχη,
- Αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού (προβλήματα με τους νεφρούς σας), ή
- Θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Erysqli για το aHUS

Η διακοπή ή ο τερματισμός της θεραπείας με Erysqli μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θέλει να σας παρακολουθεί στενά.

Οι κίνδυνοι λόγω της διακοπής της θεραπείας με Erysqli περιλαμβάνουν αύξηση της φλεγμονής των αιμοπεταλίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

Σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
Σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθροκυττάρων σας,
Μειωμένη ούρηση (προβλήματα με τους νεφρούς σας),
Αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τους νεφρούς σας),
Σύγχυση ή μεταβολή στην εγρήγορση σας,
Θωρακικό άλγος ή στηθάγχη,
Δύσπνοια, ή
Θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Πριν από τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη της θεραπείας με Erysqli.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία (συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 «Κίνδυνος μηνιγγιτιδοκοκκικών και άλλων λοιμώξεων από το *Neisseria*»), πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:

- κεφαλαλγία

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα:

- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία), κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (ουρολοίμωξη)
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), μείωση των ερυθροκυττάρων, η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή λαχάνιασμα
- δυσκολία στον ύπνο
- ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, βήχας, πόνος στον λαιμό (στοματοφαρυγγικό άλγος), βρογχίτιδα, έρπης (απλός έρπητας)
- διάρροια, εμετός, ναυτία, κοιλιακό άλγος, εξάνθημα, απώλεια τριχών (αλωπεκία), κνησμώδες δέρμα (κνησμός)
- πόνοι στις αρθρώσεις (χέρια και πόδια), πόνος στα άκρα (χέρια και πόδια)
- πυρετός (πυρεξία), ρίγη, αίσθημα κούρασης (κόπωση), γριπώδης συνδρομή
- αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα:

- σοβαρή λοίμωξη (μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη), σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, ιογενής λοίμωξη, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, στομαχική διαταραχή (γαστρεντερική λοίμωξη), κυστίτιδα
- λοίμωξη, μυκητίαση, συλλογή πύου (απόστημα), τύπος λοίμωξης του δέρματος (κυτταρίτιδα), γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, οδοντική λοίμωξη (απόστημα), λοίμωξη των δοντιών
- σχετικά λίγα αιμοπετάλια στο αίμα (θρομβοπενία), χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων ένα συγκεκριμένο είδος λευκοκυττάρων (λεμφοπενία), αίσθηση του καρδιακού κτύπου σας
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση), υπερευαισθησία
- απώλεια όρεξης
- κατάθλιψη, άγχος, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, διαταραχή ύπνου
- αίσθημα μυρμηγκιάσματος σε τμήμα του σώματος (παραίσθησία), τρέμουλο, διαταραχές γεύσης (δυσγευσία), λιποθυμία
- θαμπή όραση
- βουητό στα αυτιά, ίλιγγος
- ξαφνική και ραγδαία ανάπτυξη εξαιρετικά υψηλής αρτηριακής πίεσης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, έξαψη, φλεβική διαταραχή
- δύσπνοια (δυσκολία στην αναπνοή), ρινορραγία, βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση), ερεθισμός του λαιμού, καταρροή (ρινόρροια)
- φλεγμονή του περιτοναίου (του ιστού που περιβάλλει τα περισσότερα όργανα της κοιλίας), δυσκοιλιότητα, στομαχική δυσφορία μετά τα γεύματα (δυσπεψία), διάταση κοιλίας
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων
- κνίδωση, ερυθρότητα του δέρματος, ξηρό δέρμα, ερυθρές ή μωβ κηλίδες κάτω από το δέρμα, αυξημένη εφίδρωση, φλεγμονή του δέρματος
- μυϊκές κράμπες, μυϊκά άλγη, πόνος στην πλάτη και τον αυχένα, οστικό άλγος
- νεφρική διαταραχή, δυσκολία ή πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία), παρουσία αίματος στα ούρα
- αυτόματη στύση πέους
- πρήξιμο (οίδημα), δυσφορία στον θώρακα, αίσθημα αδυναμίας (εξασθένιση), θωρακικό άλγος, άλγος στη θέση έγχυσης, ρίγη
- μείωση του ποσοστού του όγκου του αίματος που καταλαμβάνεται από τα ερυθροκύτταρα, μείωση της πρωτεΐνης των ερυθροκυττάρων που μεταφέρει το οξυγόνο

Σπάνιες: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα:

- λοίμωξη από μύκητα (λοίμωξη από ασπέργιλλο), λοίμωξη της άρθρωσης (αρθρίτιδα βακτηριακή), λοίμωξη από *Haemophilus*, μολυσματικό κηρίο, βακτηριακή σεξουαλικά μεταδιδόμενη νόσος (γονόρροια)
- όγκος του δέρματος (μελάνωμα), διαταραχή του μυελού των οστών
- καταστροφή των ερυθροκυττάρων (αιμόλυση), συγκόλληση των κυττάρων, διαταραχή παράγοντα πήξης, μη φυσιολογική πήξη του αίματος
- νόσος με υπερδραστηριότητα του θυρεοειδούς (νόσος του Graves)
- μη φυσιολογικά όνειρα
- ερεθισμός του οφθαλμού
- μώλωπας
- ασυνήθιστη αντίστροφη ροή της τροφής από το στομάχι, άλγος στα ούλα
- κίτρινη χρώση του δέρματος ή/και των οφθαλμών (ίκτερος)
- διαταραχή του χρώματος του δέρματος
- σπασμοί των μυών του στόματος, διόγκωση άρθρωσης
- διαταραχές εμμήνου ρύσης
- μη φυσιολογική διαρροή του εγχύομενου φαρμάκου έξω από τη φλέβα, μη φυσιολογική αίσθηση στη θέση έγχυσης, αίσθηση θερμού

Μη γνωστής συχνότητας: δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα:

- ηπατική κάκωση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Erysqli

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Τα φιαλίδια του Erysqli στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν εκτός ψυγείου **για μία μόνο περίοδο διάρκειας έως και 2 μηνών** σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C), αλλά όχι πέρα από την αρχική ημερομηνία λήξης. Στο τέλος αυτής της περιόδου το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά την αραίωση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών στους 2 °C – 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C). Ωστόσο, εάν το διάλυμα προετοιμαστεί σε άσηπτες (χωρίς μικρόβια) συνθήκες, μπορεί να φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C για έως 3 μήνες και για επιπλέον 72 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C) όταν έχει αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Erysqli

- Η δραστική ουσία είναι η εκουλιζουμάμπη (300 mg/30 ml σε φιαλίδιο που αντιστοιχεί σε 10 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - νάτριο δισόξινο φωσφορικό μονοένυδρο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Erysqli περιέχει νάτριο»)
 - νάτριο όξινο φωσφορικό επταένυδρο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Erysqli περιέχει νάτριο»)
 - τρεχαλόζη διένυδρη
 - πολυσορβικό 80

Διαλύτης: ύδωρ για ενέσιμα

- Το Erysqli περιέχει νάτριο και πολυσορβικό 80. Βλέπε παράγραφο 2.

Εμφάνιση του Erysqli και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ερυσqλι είναι πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (30 ml σε ένα φιαλίδιο – συσκευασία του 1 φιαλιδίου).

Το Ερυσqλι είναι ένα διαυγές και άχρωμο διάλυμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Samsung Bioepis NL B.V.

Tél/Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Lietuva

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

България

Samsung Bioepis NL B.V.

Тел.: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Luxembourg/Luxemburg

Samsung Bioepis NL B.V.

Tél/Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Česká republika

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Magyarország

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel.: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Danmark

Samsung Bioepis NL B.V.

Tlf.: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Malta

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Deutschland

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Eesti

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Norge

Samsung Bioepis NL B.V.

Tlf: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Ελλάδα

Pharmachim S.A.

Τηλ: +30 210 330 3985

Österreich

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

España

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Polska

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel.: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

France

Samsung Bioepis NL B.V.
Tél: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Hrvatska

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ireland

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ísland

Samsung Bioepis NL B.V.
Sími: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Italia

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Κύπρος

Samsung Bioepis NL B.V.
Τηλ: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Latvija

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Portugal

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

România

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Slovenija

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Slovenská republika

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Suomi/Finland

Samsung Bioepis NL B.V.
Puh/Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Sverige

Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά:

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οδηγίες Χρήσης για Επαγγελματίες Υγείας Χειρισμός του Erysqli

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:

1- Πώς διατίθεται το Erysqli

Κάθε φιαλίδιο Erysqli περιέχει 300 mg της δραστικής ουσίας σε 30 ml διαλύματος προϊόντος.

2- Πριν από τη χορήγηση

Η ανασύσταση και η αραιώση πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα όσους αφορούν την ασηψία.

Το Erysqli πρέπει να παρασκευάζεται για χορήγηση από καταρτισμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα Erysqli για ύπαρξη σωματιδίων ή αποχρωματισμό.
- Με μια αποστειρωμένη σύριγγα, αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα Erysqli από το(α) φιαλίδιο(α).
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.
- Αραιώστε το Erysqli σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml (το ήμισυ της αρχικής συγκέντρωσης) προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα αραιωτικού στον σάκο έγχυσης. Για τη δόση των 300 mg, χρησιμοποιήστε 30 ml Erysqli (10 mg/ml) και προσθέστε 30 ml αραιωτικού. Για τη δόση των 600 mg, χρησιμοποιήστε 60 ml Erysqli και προσθέστε 60 ml αραιωτικού. Για τις δόσεις των 900 mg, χρησιμοποιήστε 90 ml Erysqli και προσθέστε 90 ml αραιωτικού. Για τις δόσεις των 1.200 mg, χρησιμοποιήστε 120 ml Erysqli και προσθέστε 120 ml αραιωτικού. Ο τελικός όγκος ενός αραιωμένου διαλύματος Erysqli 5 mg/ml είναι 60 ml για τη δόση των 300 mg, 120 ml για τη δόση των 600 mg, 180 ml για τη δόση των 900 mg ή 240 ml για τη δόση των 1.200 mg.
- Τα αραιωτικά είναι ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5%.
- Ανακινήστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Erysqli, για να διασφαλιστεί η πλήρης ανάμειξη του προϊόντος και του αραιωτικού.
- Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να αφήνεται να θερμανθεί σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C) μέσω της έκθεσης σε αέρα περιβάλλοντος.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ή με άλλη πηγή θερμότητας, εκτός από την επικρατούσα θερμοκρασία δωματίου.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Erysqli μπορεί να φυλάσσεται στους 2 °C – 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C) για 24 ώρες μετά την αφαίρεση από το ψυγείο. Ωστόσο, εάν το διάλυμα προετοιμαστεί σε άσηπτες (χωρίς μικρόβια) συνθήκες, μπορεί να φυλάσσεται στο ψυγείο στους 2 °C έως 8 °C για έως 3 μήνες και για επιπλέον 72 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C) όταν έχει αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%).

3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Erysqli με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus).
- Το Erysqli πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Erysqli πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 25 έως 45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά) σε ενήλικες και επί 1-4 ωρών σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών μέσω της δράσεως της βαρύτητας, αντλίας τύπου σύριγγας ή μέσω αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγησή του στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Erysqli δεν είναι αναγκαίο να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά την έγχυση. Σε περίπτωση εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη χορήγηση του Erysqli, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Σε περίπτωση επιβράδυνσης της έγχυσης, η συνολική διάρκειά της δεν μπορεί να υπερβεί τις δύο ώρες για ενήλικες και τις τέσσερις ώρες για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Τα φιαλίδια του Erysqli στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν εκτός ψυγείου για μία μόνο περίοδο διάρκειας έως και 2 μηνών σε θερμοκρασία δωματίου (έως τους 30 °C), χωρίς ωστόσο να γίνεται υπέρβαση της αρχικής ημερομηνίας λήξης. Στο τέλος αυτής της περιόδου το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την ετικέτα του φιαλιδίου μετά τη «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.