

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Epysqli 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna 30ml injekční lahvička obsahuje 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

Po zředění je konečná koncentrace infuzního roztoku, který má být podán, 5 mg/ml.

Ekulizumab je humanizovaná monoklonální (IgG<sub>2/4κ</sub>) protilátka, kterou na principu technologie rekombinantní DNA produkuje buněčná linie ovárií čínského křečička (*Chinese Hamster Ovary*, CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok, pH 7,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Epysqli je indikován u dospělých a dětí k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie (*Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria*, PNH). Klinická prospěšnost přípravku Epysqli je prokázána u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem / klinickými příznaky, který/které svědčí o vysoké aktivitě onemocnění, bez ohledu na transfuzi v anamnéze (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Epysqli musí být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických poruch.

U pacientů, kteří dobře tolerovali infuzi v nemocničním prostředí, lze zvážit podání infuze v domácím prostředí. Po posouzení a doporučení ošetřujícím lékařem se pacient může rozhodnout pro podání infuze v domácím prostředí. Infuze v domácím prostředí mají být podávány kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem.

#### Dávkování

#### Dospělí pacienti s PNH

Režim dávkování u dospělých pacientů (ve věku ≥ 18 let) zahrnuje čtyřtýdenní úvodní fázi, po které následuje udržovací fáze:

- Úvodní fáze: během prvních čtyř týdnů se podává 600 mg přípravku Epysqli formou 25-45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze jednou týdně.

- Udržovací fáze: pátý týden se podává 900 mg přípravku Epysqli formou 25–45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze, poté se podává 900 mg přípravku Epysqli formou 25–45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze jednou za čtrnáct dní, plus minus 2 dny (viz bod 5.1).

### Pediatričtí pacienti s PNH

Pediatričtí pacienti s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg se léčí příslušnými doporučenými dávkami pro dospělé.

U pediatrických pacientů s tělesnou hmotností do 40 kg režim dávkování přípravku Epysqli zahrnuje:

**Tabulka 1: Dávka přípravku Epysqli u pediatrických pacientů**

Tělesná hmotnost pacienta	Úvodní fáze	Udržovací fáze
30 až <40 kg	600 mg týdně během prvních 2 týdnů	třetí týden 900 mg; poté 900 mg každé 2 týdny
20 až <30 kg	600 mg týdně během prvních 2 týdnů	třetí týden 600 mg; poté 600 mg každé 2 týdny
10 až <20 kg	600 mg týdně × 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 2 týdny
5 až <10 kg	300 mg týdně × 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 3 týdny

### Doba používání léku

Je doporučeno, aby léčba přípravkem Epysqli pokračovala po celou dobu života pacienta, pokud není její přerušování klinicky indikováno (viz bod 4.4).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší osoby*

Přípravek Epysqli je možné podávat pacientům ve věku 65 a více let. Neexistují žádné důkazy, na základě kterých by bylo možné se domnívat, že při léčbě starších osob jsou nutná zvláštní opatření, ačkoli zkušenosti s podáváním ekulizumabu u této skupiny pacientů jsou dosud omezené.

#### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.1).

#### *Porucha funkce jater*

Bezpečnost a účinnost ekulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater zkoumány.

### Způsob podání

Přípravek Epysqli se nesmí podávat formou intravenózní tlakové infuze nebo bolusové injekce. Přípravek Epysqli lze podávat pouze formou intravenózní infuze níže uvedeným způsobem.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Naředený roztok přípravku Epysqli má být podáván formou intravenózní infuze, která kape buď samospádem, nebo je podávána stříkačkovou pumpou či infuzní pumpou po dobu 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) u dospělých a po dobu 1–4 hodin u pediatrických pacientů mladších 18 let.

Pacienti by po ukončení podání infuze měli být sledováni po dobu jedné hodiny. Pokud se během podávání přípravku Epysqli objeví nežádoucí reakce, podle uvážení lékaře lze snížit rychlost infuze,

nebo infuzi zcela zastavit. V případě snížení rychlosti infuze by celková doba podávání infuze neměla překročit dvě hodiny u dospělých a čtyři hodiny u pediatrických pacientů mladších 18 let.

K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti podporující podání infuze v domácím prostředí, při podání v domácím prostředí se doporučují dodatečná preventivní opatření, jako je dostupnost akutní léčby reakcí na infuzi nebo anafylaxe.

Reakce na infuzi jsou popsány v bodech 4.4 a 4.8 SPC.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na přípravky na bázi CHO buněk nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčba ekulizumabem nesmí být zahájena u pacientů (viz bod 4.4):

- s nevyлéčenou infekcí *Neisseria meningitidis*;
- kteří nemají platné očkování proti *Neisseria meningitidis*, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Neočekává se, že bude ekulizumab ovlivňovat aplastickou složku anémie u pacientů s PNH.

#### Meningokoková infekce

Vzhledem k mechanismu účinku ekulizumabu jeho používání zvyšuje náchylnost pacientů k meningokokové infekci (původce *Neisseria meningitidis*). Může se vyskytnout meningokokové onemocnění způsobené jakoukoli séro skupinou. V zájmu snížení rizika infekce musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokové infekci minimálně dva týdny před zahájením léčby ekulizumabem, pokud riziko zpoždění terapie ekulizumabem nepřeváží nad riziky rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, u kterých byla zahájena léčba ekulizumabem dříve než 2 týdny po očkování tetraivalentní meningokokovou vakcínou, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Za účelem prevence běžných patogenních meningokokových sérotypů se doporučují vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W 135 a B, jsou-li k dispozici. Pacienty je třeba vakcinovat nebo revakcinovat dle aktuálních národních pokynů pro očkování.

Vakcinace může dále aktivovat komplement. Jako výsledek může u pacientů s onemocněním zprostředkovaným komplementem, včetně PNH, dojít ke zvýšenému výskytu známek a příznaků základního onemocnění jako je hemolýza. Proto se u pacientů mají po doporučené vakcinaci pozorně sledovat příznaky těchto onemocnění.

Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. Měly by být vzaty v úvahu oficiální pokyny pro správné používání antibakteriálních látek. U pacientů léčených ekulizumabem byly hlášeny případy závažných a fatálních meningokokových infekcí. Častým projevem meningokokové infekce u pacientů léčených ekulizumabem je sepsa (viz bod 4.8). Všichni pacienti mají být sledováni z důvodu možnosti výskytu časných příznaků meningokokové infekce, v případě podezření na infekci je třeba neodkladně vyhodnotit jejich stav a v případě potřeby u nich zahájit podávání vhodných antibiotik. Pacienti mají být informováni jak o těchto příznacích, tak i o nutných krocích vedoucích ve výsledku k neodkladnému vyhledání lékařské pomoci. Lékař musí s pacienty

probrat přínosy a rizika léčby ekulizumabem a poskytnout jim informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta (jejich popis naleznete v příbalové informaci).

### Další systémové infekce

Vzhledem k mechanismu účinku ekulizumabu je zapotřebí zvláštní opatrnosti při jeho použití v případě léčby pacientů s aktivními systémovými infekcemi. Pacienti mohou mít zvýšenou náchylnost k infekcím, především k infekcím bakteriemi rodu *Neisseria* a zapouzdřenými bakteriemi. Byly hlášeny závažné infekce druhu *Neisseria* (jinými než *Neisseria meningitidis*), včetně diseminovaných gonokokových infekcí.

Pacienty je třeba seznámit s informacemi uvedenými v příbalové informaci, aby se zvýšila jejich informovanost o potenciálních závažných infekcích a jejich příznacích. Lékaři musí pacienty poučit o prevenci gonorey.

### Reakce na infuzi

Podání ekulizumabu může vyvolat reakci na infuzi nebo imunitní odpověď (imunogenita), která může vyústit v alergickou nebo hypersenzitivní reakci (včetně anafylaxe). V klinických studiích referenčního léčivého přípravku byla u 1 (0,9 %) pacienta s refrakterní generalizovanou myastenií gravis (*generalised Myasthenia Gravis*, gMG) zaznamenána reakce na infuzi, která vyžadovala přerušeni léčby ekulizumabem. U žádného pacienta s PNH nebyla zaznamenána reakce na infuzi, která by vyžadovala přerušeni léčby ekulizumabem. U všech pacientů se závažnou reakcí na infuzi je třeba podávání ekulizumabu přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

### Imunogenita

Během léčby ekulizumabem se mohou vytvořit protilátky proti ekulizumabu. Nebyla pozorována žádná zřejmá korelace mezi rozvojem protilátek a klinickou odpovědí nebo nežádoucími příhodami.

### Imunizace

Před zahájením léčby ekulizumabem se doporučuje, aby byla u pacientů zahájena imunizace v souladu s aktuálními pokyny pro imunizaci. Navíc musí být všichni pacienti očkovaní proti meningokokové infekci minimálně 2 týdny před zahájením léčby ekulizumabem, pokud riziko zpoždění terapie ekulizumabem nepřeváží nad rizikem rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, u kterých byla zahájena léčba ekulizumabem dříve než 2 týdny po podání tetravalentní meningokokové vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkovaní. Za účelem prevence běžných patogenních meningokokových sérotypů se doporučují vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W 135 a B, jsou-li k dispozici (viz část Meningokoková infekce).

Pacienti, kteří jsou mladší 18 let, musí být očkovaní proti bakterii *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím, přičemž je nutné dodržovat národní očkovací doporučení pro každou věkovou skupinu.

Vakcinace může dále aktivovat komplement. Jako výsledek může u pacientů s onemocněním zprostředkovaným komplementem, včetně PNH, dojít ke zvýšenému výskytu známek a příznaků základního onemocnění, jako je hemolýza. Proto se u pacientů mají po doporučené vakcinaci pozorně sledovat příznaky těchto onemocnění.

### Antikoagulační terapie

Léčba ekulizumabem by neměla ovlivnit antikoagulační léčbu.

### Laboratorní sledování při PNH

Pacienti se mají sledovat kvůli známkám a příznakům intravaskulární hemolýzy včetně hladin laktátdehydrogenázy (LDH) v séru. U pacientů léčených ekulizumabem má být podobně sledován

výskyt příznaků intravaskulární hemolýzy na základě stanovení hladin LDH, přičemž tito pacienti mohou během udržovací fáze doporučeného dávkovacího režimu (jednou za 14 dní ± 2 dny) vyžadovat úpravu dávkování (až jednou za 12 dní).

### Přerušení léčby při PNH

U pacientů, u kterých je léčba ekulizumabem přerušena, je třeba pečlivě sledovat výskyt příznaků závažné intravaskulární hemolýzy. Závažná hemolýza je identifikována na základě výskytu zvýšených sérových hladin LDH nad hodnoty naměřené před zahájením léčby a současně výskytu kteréhokoli z následujících příznaků: absolutní snížení velikosti klonu PNH buněk o více než 25 % (za předpokladu, že nejsou rozředěny transfuzí) v průběhu maximálně jednoho týdne; snížení hladiny hemoglobinu pod hodnotu 5 g/dl nebo pokles hladiny hemoglobinu o více než 4 g/dl v průběhu maximálně jednoho týdne; angina pectoris; změna duševního stavu; 50% vzestup hladiny sérového kreatininu nebo trombóza. Každého pacienta, u něhož je přerušena léčba ekulizumabem, je třeba monitorovat po dobu minimálně 8 týdnů, aby se odhalila závažná hemolýza a další reakce. V případě, že po přerušení léčby ekulizumabem dojde k závažné hemolýze, je třeba zvážit následující léčebné postupy: krevní transfuze (červené krvinky oddělené od plazmy) nebo výměnná transfuze, jestliže počet PNH červených krvinek stanovených průtokovou cytometrií je vyšší než 50 % z celkového počtu červených krvinek; antikoagulace; kortikosteroidy nebo opětovné zahájení podávání ekulizumabu. V rámci klinických studií, do nichž byli zařazeni pacienti s PNH, přerušilo léčbu ekulizumabem 16 pacientů. Nebyly zaznamenány žádné případy závažné hemolýzy.

### Edukační materiály

Všichni lékaři, kteří budou předepisovat ekulizumab, musí být dobře obeznámeni s návodem pro předepisující lékaře. Lékař musí s pacienty diskutovat přínosy a rizika léčby ekulizumabem, poskytnout jim informační brožuru pro pacienta a bezpečnostní kartu pacienta.

Pacienti mají být poučeni, že pokud budou mít horečku, bolest hlavy doprovázenou horečkou a/nebo ztuhlý krk nebo citlivost na světlo, měli by neprodleně vyhledat lékařskou pomoc, neboť tyto příznaky mohou ukazovat na infekci způsobenou meningokokem.

### Obsah sodíku

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje maximální dávka tohoto léčivého přípravku 0,35 g sodíku na 180 ml, což odpovídá 17,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) obsahuje maximální dávka tohoto léčivého přípravku 0,19 g sodíku na 180 ml, což odpovídá 9,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě možného inhibičního účinku ekulizumabu na cytotoxicitu rituximabu závislou na komplementu může ekulizumab snižovat očekávané farmakodynamické účinky rituximabu.

Dlouhodobá léčba intravenózním lidským imunoglobulinem (i.v. Ig) může interferovat s endozomálním recyklačním mechanismem neonatálního Fc receptoru (FcRn) monoklonálních protilátek, jako je ekulizumab, a tím může snížit sérové koncentrace ekulizumabu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

U žen ve fertilním věku se má za účelem prevence početí zvážit použití vhodné antikoncepce během léčby a nejméně po dobu 5 měsíců po podání poslední dávky ekulizumabu.

### Těhotenství

Dobře kontrolované studie u těhotných žen léčených ekulizumabem nejsou k dispozici. Údaje získané z omezeného souboru těhotných žen exponovaných ekulizumabu (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují zvýšené riziko malformací plodu nebo fetální/neonatální toxicity. Nicméně vzhledem k nedostatku dobře kontrolovaných studií přetrvávají nejistoty. Z toho důvodu se před léčbou a během léčby ekulizumabem u těhotných žen doporučuje individuální analýza přínosů a rizik. Pokud je léčba během těhotenství považována za nutnou, doporučuje se pečlivé sledování matky i plodu v souladu s lokálními postupy.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s ekulizumabem provedeny (viz bod 5.3).

Je známo, že lidský IgG přestupuje přes lidskou placentární bariéru, a tudíž ekulizumab může ve fetálním oběhu potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu. Proto má být ekulizumab podáván těhotným ženám pouze v případech, kdy je to nezbytné.

### Kojení

Neočekávají se žádné účinky na kojené novorozence/děti, jelikož omezené množství údajů naznačuje, že se ekulizumab nevylučuje do lidského mateřského mléka. Nicméně vzhledem k omezenosti dostupných údajů se mají zvážit vývojové a zdravotní přínosy kojení spolu s klinickou potřebou léčby ekulizumabem pro matku a vliv jakýchkoliv možných nežádoucích příhod ekulizumabu nebo základního onemocnění matky na kojené dítě.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie ekulizumabu na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ekulizumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Podpůrné údaje týkající se bezpečnosti byly získány z 31 dokončených klinických studií, do nichž bylo zařazeno 1 503 pacientů z populací s onemocněním zprostředkovaným komplementem, včetně PNH, atypického hemolyticko-uremického syndromu (*atypical Haemolytic Uremic Syndrome*, aHUS), gMG a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, NMOSD), kterým byl podáván ekulizumab. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (objevovala se většinou v úvodní fázi léčby) a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla meningokoková sepsis.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané při spontánních hlášeních a při dokončených klinických studiích po podání ekulizumabu, včetně studií při PNH, aHUS, refrakterní gMG a NMOSD. Nežádoucí účinky pozorované po podání ekulizumabu jsou uvedeny podle jednotlivých tříd orgánových systémů a preferovaných termínů. Jsou rozděleny podle četnosti na velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s ekulizumabem u pacientů s PNH, aHUS, refrakterní gMG a NMOSD, včetně zkušeností po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
<b>Infekce a infestace</b>		Pneumonie, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, infekční onemocnění močových cest, herpes labialis	Meningokoková infekce <sup>b</sup> , sepse, septický šok, peritonitida, infekce dolních cest dýchacích, mykotická infekce, virová infekce, absces <sup>a</sup> , celulitida, chřipka, infekce trávicího traktu, cystitida, infekce, sinusitida	Aspergilová infekce <sup>c</sup> , bakteriální artritida <sup>c</sup> , gonokoková infekce urogenitálního traktu, infekce <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo, gingivitida
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>				Maligní melanom, myelodysplastický syndrom
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Leukopenie, anemie	Trombocytopenie, lymfopenie	Hemolýza*, abnormální faktor krevního srážení, aglutinace erytrocytů, koagulopatie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Anafylaktická reakce, hypersenzitivita	
<b>Endokrinní poruchy</b>				Basedowova choroba
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			Snížená chuť k jídlu	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Insomnie	Deprese, úzkost, výkyvy nálady	Abnormální sny, poruchy spánku
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závrať, dysgeuzie	Parestezie, tremor	Synkopa
<b>Poruchy oka</b>			Rozmazané vidění	Iritace spojivky
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Tinitus, vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			Palpitace	
<b>Cévní poruchy</b>		Hypertenze	Akcelerovaná hypertenze, hypotenze, nával horka, žilní porucha	Hematom
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, bolest faryngolaryngeální	Dyspnoe, krvácení z nosu, podráždění v krku, nazální překrvení, rinorea	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha	Zácpa, dyspepsie, břišní distenze	Refluxní choroba jícnu, bolest dásně



Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy jater a žlučových cest				Ikterus
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus, alopecie	Kopřivka, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá kůže	Dermatitida, kožní depigmentace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie	Svalový spasmus, kostní bolest, bolest zad, bolest krku, otok kloubu, bolest v končetině	Trismus
Poruchy ledvin a močových cest			Renální poškození, dysurie, hematurie	
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Spontánní erekce penisu	Porucha menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, únava, onemocnění podobající se chřipce	Edém, hrudní diskomfort, astenie, bolest na hrudi, bolest v místě infuze, zimnice	Extravazace, parestézie v místě infuze, pocit horka
Vyšetření			Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, snížený hematokrit, snížený hemoglobin	Pozitivní Coombsův test <sup>c</sup>
Poranění, otravy a procedurální komplikace			Reakce spojená s infuzí	

Zahrnuté studie: Astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyozitida (C99-006), gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (ECU-NMO-301), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriáza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA verze 21.0.

\*Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

<sup>a</sup> Absces zahrnuje následující preferované termíny: absces končetiny, absces tlustého střeva, absces ledviny, podkožní absces, zubní absces, hepatosplenický absces, perirektální absces, rektální absces.

<sup>b</sup> Meningokoková infekce zahrnuje následující preferované termíny: meningokoková infekce, meningokoková seps, meningokoková meningitida, neisseriová infekce.

<sup>c</sup> Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem ve všech klinických studiích byla meningokoková seps, která je u pacientů léčených ekulizumabem častým projevem meningokokové infekce (viz bod 4.4).

Byly hlášeny další případy infekce druhu *Neisseria*, včetně sepse způsobené *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* a jinými nespecifikovanými druhy *Neisseria*.

U pacientů byly zjištěny protilátky proti ekulizumabu. Podobně jako u všech proteinů zde existuje možnost vzniku imunogenity.

V souboru s vynechanou dávkou nebo opožděným podáním dávky ekulizumabu v průběhu klinických studií PNH byly hlášeny případy hemolýzy (viz rovněž bod 4.4).

V souboru s vynechanou dávkou nebo opožděným podáním dávky ekulizumabu v průběhu klinických studií aHUS byly hlášeny případy komplikací ve formě trombotické mikroangiopatie.

### Pediatrická populace

U dětských a dospívajících pacientů (ve věku od 11 do 18 let) zařazených do pediatrické PNH studie M07-005 vypadal bezpečnostní profil podobně jako bezpečnostní profil, který byl pozorován u dospělých pacientů. Nejčastějším nežádoucím účinkem zaznamenaným u pediatrických pacientů byla bolest hlavy.

### Další specifické skupiny populace

#### *Starší osoby*

Ve studii s ekulizumabem nebyly mezi staršími pacienty ( $\geq 65$  let) a mladšími pacienty ( $< 65$  let) s refrakterní gMG celkově hlášeny žádné rozdíly v bezpečnosti.

#### *Pacienti s dalšími onemocněními*

##### Údaje týkající se bezpečnosti z jiných klinických studií

Podpůrné údaje týkající se bezpečnosti byly získány z 12 dokončených klinických studií, do nichž bylo zařazeno 934 pacientů, kterým byl podáván ekulizumab. U těchto pacientů se nejednalo o PNH, aHUS, refrakterní gMG ani o NMOSD, ale o jiné typy onemocnění. U jednoho neočkovaného pacienta, u něhož byla diagnostikována idiopatická membranózní glomerulonefropatie, se vyskytla meningokoková meningitida. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s onemocněním jiným než PNH, aHUS, refrakterní gMG nebo NMOSD byly podobné nežádoucím účinkům hlášeným u pacientů s PNH, aHUS, refrakterní gMG nebo NMOSD (viz tabulka 2 výše). Žádné specifické nežádoucí účinky se v těchto klinických studiích neobjevily.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresiva, selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AA25

Ekulizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG<sub>2/4k</sub> protilátka, která se váže na lidský protein komplementu C5 a inhibuje aktivaci terminálního komplementu. Protilátka ekulizumab obsahuje konstantní lidské regiony a myší regiony určující komplementaritu, přenesené na základní strukturu z lidských variabilních regionů s lehkými a těžkými řetězci. Ekulizumab je složen ze dvou těžkých řetězců se 448 aminokyselinami a dvou lehkých řetězců s 214 aminokyselinami, přičemž jeho molekulová hmotnost je přibližně 148 kDa.

Přípravek Epysqli je produkován na základě exprese v buněčné linii CHO a je purifikován afinitní a iontově výměnnou chromatografií. Proces výroby léčivé látky zahrnuje také specifickou virovou inaktivaci a postupy odstranění.

Přípravek Epysqli je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Ekulizumab, léčivá látka přípravku Epysqli, je inhibitor terminálního komplementu, který se specificky a s vysokou afinitou váže na protein komplementu C5, čímž brání jeho štěpení na C5a a C5b a tvorbě terminálního komplexu komplementu C5b-9. Ekulizumab zachovává iniciální komponenty aktivace komplementu, které jsou nezbytné pro opsonizaci mikroorganismů a clearance (odstraňování) imunokomplexů.

U pacientů je léčbou ekulizumabem blokována nekontrolovaná aktivace terminálního komplexu komplementu a následná komplementem zprostředkovaná intravaskulární hemolýza.

U většiny pacientů sérová koncentrace ekulizumabu přibližně 35 mikrogramů/ml zajistí v podstatě úplnou inhibici intravaskulární hemolýzy vyvolané terminálním komplementem.

Dlouhodobé podávání ekulizumabu způsobilo rychlé a trvalé snížení hemolytické aktivity vyvolané komplementem.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Paroxysmální noční hemoglobinurie*

Bezpečnost a účinnost ekulizumabu byly hodnoceny u pacientů s PNH a hemolýzou v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (C04-001), která trvala 26 týdnů. Pacienti s PNH byli léčeni ekulizumabem také ve studii s jedinou skupinou pacientů, která trvala 52 týdnů (C04-002) a v dlouhodobé rozšířené studii (E05-001). Před zahájením podávání ekulizumabu pacienti dostali meningokokovou vakcínu. Ve všech studiích byl pacientům ekulizumab podáván v dávce 600 mg jednou za 7 dní  $\pm$  2 dny po dobu 4 týdnů, poté byl za 7  $\pm$  2 dny podán v dávce 900 mg, a dále byl podáván v dávce 900 mg jednou za 14 dní  $\pm$  2 dny po zbylou dobu trvání studií. Ekulizumab byl podáván formou 25–45minutové (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenózní infuze. Byl také spuštěn pozorovací neintervenci registr u pacientů s PNH (M07-001), aby bylo možné charakterizovat normální průběh PNH u neléčených pacientů a klinické výsledky při léčbě ekulizumabem.

Ve studii C04-001 (TRIUMPH) byli pacienti s PNH, kteří během posledních 12 měsíců absolvovali nejméně 4 transfuze a u kterých podíl PNH buněk dosahoval nejméně 10 % (tento nález byl potvrzen průtokovou cytometrií) a počet jejich krevních destiček byl minimálně 100 000/mikrolitr, náhodně rozděleni na osoby léčené ekulizumabem (n=43) nebo placebem (n=44). Před randomizací všichni pacienti absolvovali iniciální pozorovací fázi, ve které se potvrdila potřeba transfuze červených krvinek a určila se koncentrace hemoglobinu, která by definovala stabilizaci hemoglobinu u pacienta a výsledky transfuzí (tzv. set point). Set-point hemoglobinu byl  $\leq$  9 g/dl u pacientů s příznaky a  $\leq$  7 g/dl u pacientů bez příznaků. Primární parametry účinnosti byly stabilizace hemoglobinu (pacienti, u nichž se udržela vyšší hodnota koncentrace hemoglobinu, než byl set-point, a u nichž nemusela být po celou dobu 26 týdnů provedena transfuze červených krvinek) a potřeba krevní transfuze. Únava a kvalita života spojená se zdravím představovaly relevantní sekundární parametry. Hemolýza byla monitorovaná zejména na základě měření sérových hladin LDH a podíl PNH červených krvinek byl monitorován pomocí průtokové cytometrie. Pacienti, kteří na začátku studie dostávali antikoagulantia a systémové kortikosteroidy, pokračovali v užívání těchto léků. Základní charakteristiky na začátku studie byly vyrovnané (viz tabulka 3).

V rámci nekontrolované studie C04-002 (SHEPHERD) byl pacientům s PNH, kteří během posledních 24 měsíců absolvovali nejméně jednu transfuzi a měli alespoň 30 000 krevních destiček na mikrolitr, podáván ekulizumab po dobu 52 týdnů. Pacienti současně užívali také další léky: 63 % pacientů užívalo antitrombotické přípravky a 40 % systémové kortikosteroidy. Základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 3.

**Tabulka 3: Demografické údaje a charakteristika pacientů zařazených do studií C04-001 a C04-002**

Parametr	C04-001		C04-002
	Placebo N=44	ekulizumab N=43	ekulizumab N=97
Průměrný věk (standardní odchylka, SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Pohlaví - ženy (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Výskyt aplastické anémie nebo myelodysplastického syndromu (MDS) v anamnéze (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Současně podávaná antikoagulancia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Současně podávaná léčba steroidy/ imunosupresivy (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Přerušeni léčby	10	2	1
Podání červených krvinek oddělených od plazmy během posledních 12 měsíců (medián (první kvartil - Q1, třetí kvartil - Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Průměrná hladina hemoglobinu (g/dl) v určeném čase (set-point) (standardní odchylka)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Nehodnoceno
Hladiny LDH před zahájením léčby (medián, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Hladina volného hemoglobinu při počátečním vyšetření-výchozí parametr (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Ve studii TRIUMPH bylo u pacientů léčených ekulizumabem dosaženo signifikantního snížení hemolýzy ( $p < 0,001$ ), což mělo za následek zlepšení anémie. Toto se projevilo zvýšenou stabilizací hemoglobinu a sníženou potřebou transfuzí červených krvinek ve srovnání s pacienty léčenými placebem (viz tabulka 4). Tyto účinky byly pozorovány u pacientů v každé ze tří skupin, do nichž byli rozděleni před začátkem studie podle transfuzí červených krvinek (4–14 jednotek, 15–25 jednotek, > 25 jednotek). Po třech týdnech léčby ekulizumabem pacienti hlásili snížení únavy a zlepšení kvality života spojené se zdravím. Vzhledem k velikosti a trvání studie nemohly být stanoveny účinky ekulizumabu na výskyt trombotických příhod. Studii SHEPHERD ukončilo 96 z 97 zapojených pacientů (jeden pacient zemřel v důsledku trombotické příhody). Během celé doby léčby přetrvávalo snížení intravaskulární hemolýzy, měřené na základě sérových hladin LDH, což mělo za následek zvýšení počtu pacientů, kteří nepotřebovali transfuzi, sníženou potřebu transfuze červených krvinek a snížení únavy. Viz tabulka 4.

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studiích C04-001 a C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N=44	ekulizumab N=43	P-hodnota	ekulizumab N=97	P-hodnota
Procento pacientů se stabilizovanou hladinou hemoglobinu na konci studie	0	49	< 0,001	Nehodnoceno	
Transfuze červených krvinek oddělených od plazmy během léčby (medián)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Pacienti, kteří nepotřebovali transfuzi během léčby (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Hladiny LDH na konci studie (medián, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC u LDH na konci studie (medián, U/l x den)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Hladina volného hemoglobinu na konci studie (medián, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (míra účinku)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\*Výsledky studie C04-002 se vztahují ke srovnání stavu před zahájením léčby a po jejím ukončení.

Ze 195 pacientů, kteří se zapojili do studií C04-001, C04-002 a do dalších úvodních studií, byli do dlouhodobé rozšířené studie (E05-001) zařazeni pacienti s PNH léčení ekulizumabem. U všech pacientů přetrvávalo snížení intravaskulární hemolýzy po celou dobu léčby ekulizumabem, přičemž tato doba se pohybovala od 10 do 54 měsíců. U pacientů léčených ekulizumabem bylo zaznamenáno méně trombotických příhod ve srovnání se stejně dlouhým obdobím před zahájením léčby.

Tento efekt byl však prokázán v nekontrolovaných studiích.

Registr PNH (M07-001) byl použit k hodnocení účinnosti ekulizumabu u pacientů s PNH bez transfuze erytrocytů v anamnéze. Tito pacienti měli vysokou aktivitu onemocnění, která byla definovaná zvýšenou hemolýzou (LDH > 1,5 x horní limit normy) a přítomností souvisejícího klinického příznaku / souvisejících klinických příznaků: únavy, hemoglobinurie, bolesti břicha, dušnosti (dyspnoe), anemie (hemoglobin < 100 g/l), závažné vaskulární nežádoucí příhody (včetně trombózy), dysfagie nebo erektilní dysfunkce.

V registru PNH bylo u pacientů léčených ekulizumabem pozorováno snížení hemolýzy a souvisejících příznaků. Za 6 měsíců došlo u pacientů léčených ekulizumabem bez transfuze erytrocytů v anamnéze k významnému poklesu hodnot LDH ( $p < 0,001$ ; medián LDH 305 U/l; tabulka 5). Kromě toho 74 % pacientů bez přechodného podání transfuze léčených ekulizumabem zaznamenalo klinicky významná zlepšení ve skóre FACIT-Fatigue (tj. zvýšení o 4 body nebo více) a 84 % ve skóre EORTC fatigue (tj. snížení o 10 bodů nebo více).

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti (hladina LDH a FACIT-Fatigue) u pacientů s PNH bez transfuze v anamnéze ve studii M07-001**

M07-001	
Parametr	ekulizumab Bez transfuze
Počáteční hladina LDH (medián, U/l)	N=43 1 447
Hladina LDH za 6 měsíců (medián, U/l)	N=36 305
Počáteční skóre FACIT-Fatigue (medián)	N=25 32
Skóre FACIT-Fatigue při posledním dostupném hodnocení (medián)	N=31 44

FACIT-Fatigue se měří na stupnici 0-52, přičemž vyšší hodnoty znamenají menší únavu

#### Pediatrická populace

Celkem 7 pediatrickým pacientům s PNH, s mediánem tělesné hmotnosti 57,2 kg (rozmezí 48,6 až 69,8 kg) a ve věku 11 až 17 let (medián věku 15,6 let) byl ekulizumab podáván ve studii M07-005.

Léčba ekulizumabem v navrženém režimu dávkování byla v pediatrické populaci spojena se snížením intravaskulární hemolýzy, dle naměřených hladin LDH v séru. Tato léčba rovněž vedla k výraznému poklesu nebo eliminaci krevní transfuze a směřovala ke všeobecnému zlepšení celkového kondice. Účinnost léčby ekulizumabem u pediatrických pacientů s PNH vypadá shodně s účinností pozorovanou u dospělých pacientů s PNH, kteří byli zařazeni do pivotních studií (C04-001 a C04-002) (tabulky 4 a 6).

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s PNH ve studii M07-005**

	Střední hodnota (SD)	P-hodnota	
		Wilcoxonův test	Párový t-test
Změna LDH oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC u LDH (U/l x den)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Změna volného hemoglobinu v plazmě oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu(mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Změna velikosti klonu červených krvinek typu III oproti výchozí hodnotě (procento aberantních buněk)	1,80 (358,1)		
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Generic Core oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (pacienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Generic Core oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (rodiče)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Multidimensional Fatigue oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (pacienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 Multidimensional Fatigue oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (rodiče)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Farmakokinetika a metabolismus léčivé látky

#### Biotransformace

Lidské protilátky jsou odstraňovány trávením uvnitř buněk retikuloendotelového systému. Eculizumab obsahuje pouze přirozeně se vyskytující aminokyseliny a nejsou známy žádné jeho aktivní metabolity. Lidské protilátky jsou převážně katabolizovány lysozomálními enzymy na malé peptidy a aminokyseliny.

#### Eliminace

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící jaterní, renální, plicní, nebo gastrointestinální cestu exkrece/eliminace eculizumabu. Zdravými ledvinami nejsou protilátky vylučovány a vzhledem ke své velikosti nepodléhají filtraci.

#### Farmakokinetické parametry

U 40 pacientů s PNH byly farmakokinetické parametry po podání více dávek přípravku studovány za použití jednodílného modelu. Průměrná hodnota clearance byla  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg a průměrný biologický poločas eliminace byl  $11,3 \pm 3,4$  dní. Rovnovážného stavu je dosaženo za 4 týdny při použití dávkovacího režimu pro dospělé pacienty s PNH.

U pacientů s PNH farmakodynamická aktivita přímo koreluje s koncentracemi eculizumabu v séru a udržování nejnižších hladin v rovnovážném stavu nad hodnotou  $\geq 35$  mikrogramů/ml má za následek v podstatě úplné zablokování hemolytické aktivity u většiny pacientů s PNH.

Farmakodynamická aktivita stanovená pomocí koncentrace volného C5  $< 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  koreluje s téměř úplnou blokadou aktivity terminálního komplexu komplementu u pacientů s PNH.

#### Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly provedeny jednoúčelové studie hodnotící farmakokinetiku eculizumabu u zvláštních skupin pacientů charakterizovaných podle pohlaví, rasy, věku (geriatričtí pacienti) nebo podle přítomnosti renálního nebo jaterního poškození.

Populační farmakokinetická analýza údajů získaných ze studií u pacientů prokázala, že pohlaví, rasa, věk (geriatričtí pacienti) ani přítomnost poruchy funkce ledvin nebo jater nemají vliv na farmakokinetiku eculizumabu. Tělesná hmotnost byla významnou kovariantou, což mělo za následek nižší clearance eculizumabu u pediatrických pacientů, u kterých je nutné při dávkování vycházet z tělesné hmotnosti.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetika eculizumabu byla hodnocena u pediatrických pacientů (ve věku od 11 do 18 let) s dávkovacím režimem založeným na tělesné hmotnosti ve studii M07-005.

Hmotnost byla významnou kovariantou, která u dospívajících pacientů vedla k nižší clearanci eculizumabu  $0,0105$  l/hod.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Specifita působení eculizumabu na C5 v lidském séru byla hodnocena v rámci dvou *in vitro* studií.

Zkřížená tkáňová reaktivita eculizumabu byla hodnocena na základě posouzení jeho vazby na panel 38 lidských tkání. Expres C5 na panelu lidských tkání, posuzovaná v této studii, je shodná s

publikovanými zprávami o expresi C5, neboť C5 byl nalezen v hladké svalovině, příčně pruhované svalovině a v epitelu proximálního tubulu. Nebyla pozorována žádná neočekávaná zkřížená reaktivita.

Reprodukční studie u zvířat nebyly v případě ekulizumabu provedeny vzhledem k nedostatku jeho farmakologické aktivity u jiných živočišných druhů než u člověka.

Ve 26týdenní studii toxicity, která byla provedena u myši s náhradní protilátkou proti myšimu C5, neměla léčba vliv na žádný ze zkoumaných parametrů toxicity. Hemolytická aktivita během studie byla účinně blokována u myších samic i samců.

V reprodukčních toxikologických studiích u myši s náhradní protilátkou inhibující terminální komplement, která byla použita za účelem posouzení reprodukční bezpečnosti blokády C5, nebyly zaznamenány žádné účinky či nežádoucí účinky jednoznačně související s léčbou. Tyto studie zahrnovaly vyhodnocení fertility a časného embryonálního vývoje, vývojové toxicity a prenatalního a postnatalního vývoje.

Pokud během organogeneze došlo k expozici matky protilátkám, mezi 230 mláďaty narozenými matkám vystaveným působení vyšších hladin protilátek (přibližně čtyřnásobku doporučené maximální dávky ekulizumabu u lidí, určené na základě přepočtu rozdílů hmotnosti) byly pozorovány dva případy dysplazie retiny a jeden případ umbilikální hernie; expozice však nezvýšila fetální ztráty nebo úmrtnost novorozeneckých mláďat.

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily genotoxický a karcinogenní potenciál ekulizumabu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Dihydrát trehalosy  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Před naředěním

3 roky při 2 °C – 8 °C.

Přípravek Epsqli lze uchovávat při teplotě do maximálně 30 °C po jediné období v délce až 2 měsíců, přičemž nesmí uplynout původní doba použitelnosti. Na konci tohoto období lze přípravek uložit zpět do chladničky.

#### Po naředění

Chemická a fyzikální stabilita naředěného přípravku před použitím byla prokázána po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a při pokojové teplotě (až 30 °C) po vyjmutí z chladničky. Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok podán okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle by neměly být



delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku před jeho naředěním při teplotě až 30 °C jsou uvedeny v bodě 6.3.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

30 ml koncentráту v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (potažená chlorovaná butylová pryž), uzávěrem (hliník) a odtrhovacím víčkem (polypropylen).

Velikost balení je jedna injekční lahvička.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před aplikací má být zředěný roztok přípravku Epysqli vizuálně posouzen s ohledem na přítomnost částic a zbarvení.

*Pokyny:*

Rekonstituce a ředění mají být prováděny v souladu se zásadami správné klinické praxe, zejména pokud jde o asepsi.

Pomocí sterilní injekční stříkačky natáhněte celkové množství přípravku Epysqli z lahvičky (lahviček).

Doporučenou dávku přidejte do infuzního vaku.

Nařeďte roztok přípravku Epysqli na konečnou koncentraci 5 mg/ml tak, že dávku přípravku přidáte do infuzního vaku s použitím injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), injekčního roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) nebo 5% glukózy ve vodě jako rozpouštědla.

Konečný objem zředěného roztoku o koncentraci 5 mg/ml je 60 ml pro přípravu 300mg dávek, 120 ml pro přípravu 600mg dávek a 180 ml pro přípravu 900mg dávek. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Infuzní vak obsahující zředěný roztok jemně protřepejte, čímž zajistíte smíchání léčivého přípravku s rozpouštědlem.

Zředěný roztok je třeba před aplikací nechat volně na vzduchu ohřát na pokojovou teplotu (až 30 °C).

Nepoužitý zbytek přípravku v lahvičce ihned zlikvidujte, jelikož přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/23/1735/001

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci musí se všemi příslušnými národními orgány sjednat podmínky kontrolovaného systému distribuce léku a edukační materiály včetně bezpečnostní karty pacienta a na celonárodní úrovni zavést programy, které zajistí, že:

1. Všichni zdravotničtí pracovníci, kteří mohou předepisovat ekulizumab, obdrží příslušné edukační materiály.
2. Všichni pacienti léčení ekulizumabem obdrží bezpečnostní kartu pacienta.
3. Distribuce léku bude možná až po písemném potvrzení, že pacient dostal nebo dostane meningokokovou vakcínu a/nebo profylaxi antibiotiky.
4. Upomínky očkování budou zasílány předepisujícím lékařům.

Edukační materiály musí být schváleny příslušným národním orgánem a musí obsahovat následující:

- souhrn údajů o přípravku
- pokyny k preskripci pro lékaře
- příbalová informace
- informační brožura pro pacienty/rodiče
- bezpečnostní karta pacienta

Pokyny k preskripci pro lékaře musí obsahovat specifika indikace a následující důležitá sdělení:

- léčba ekulizumabem zvyšuje riziko závažné infekce a sepse, především *Neisseria meningitidis* a jinými druhy *Neisseria*; včetně diseminované gonorey.
- u všech pacientů musí být sledováno, zda se u nich neobjevily známky meningokokové infekce;
- potřeba očkovat pacienty proti *Neisseria meningitidis* dva týdny před podáním ekulizumabu a/nebo poskytnout pacientům profylaxi antibiotiky;
- požadavek na očkování dětí proti pneumokoku a *Haemophilus influenzae* před zahájením léčby ekulizumabem;
- u pacientů léčených ekulizumabem existuje významné riziko aspergilové infekce. Zdravotničtí pracovníci musejí být poučeni o sledování rizikových faktorů a známek a příznaků aspergilové infekce. Ke zmírnění rizika má být zahrnuto praktické poradenství;
- riziko reakce na infuzi, včetně anafylaxe, a doporučení sledovat pacienta po podání infuze;
- riziko rozvoje protilátek proti ekulizumabu;
- riziko závažné hemolýzy po ukončení léčby ekulizumabem a oddálení podání, její kritéria, potřeba sledovat pacienta po ukončení léčby a návrh léčebných postupů (pouze u PNH);
- potřeba vysvětlit pacientům/pečovatelům následující body a ujistit se, že jim porozuměli:
  - riziko léčby ekulizumabem
  - známky a příznaky sepse/závažné infekce a jak v takovém případě postupovat
  - pokyny pro pacienty/pečovatele a jejich obsah
  - nutnost nosit bezpečnostní kartu pacienta a informovat jakéhokoli zdravotnického pracovníka o léčbě ekulizumabem
  - požadavek na očkování/profylaxi antibiotiky

Pokyny pro pacienty/rodiče musí obsahovat specifika indikace a následující důležitá sdělení:

- léčba ekulizumabem zvyšuje riziko závažné infekce, především *Neisseria meningitidis* a jinými druhy *Neisseria*; včetně diseminované gonorey;
- známky a příznaky závažné infekce a nutnost neprodleně vyhledat lékařskou péči;
- bezpečnostní karta pacienta a nutnost nosit ji s sebou a informovat jakéhokoli ošetřujícího zdravotnického pracovníka o léčbě ekulizumabem;
- důležitost očkování meningokokovou vakcínou před zahájením léčby ekulizumabem a/nebo profylaktické léčby antibiotiky;
- u dětí nutnost očkování proti pneumokoku a *Haemophilus influenzae* před zahájením léčby ekulizumabem;
- riziko reakce na infuzi s ekulizumabem, včetně anafylaxe, a potřeba klinického sledování pacienta po podání infuze;
- riziko závažné hemolýzy (u PNH) po ukončení/oddálení podávání ekulizumabu, jejich známky a příznaky a doporučení poradit se s předepisujícím lékařem před ukončením/oddálením podávání ekulizumabu;

Bezpečnostní karta pacienta musí obsahovat:

- známky a příznaky infekce a sepse;
- upozornění na nutnost neprodleně vyhledat lékařskou péči, pokud se uvedené známky a příznaky objeví;
- sdělení, že je pacient léčen ekulizumabem;
- kontaktní údaje, kde může zdravotnický pracovník získat podrobnější informace.

Držitel rozhodnutí o registraci zašle každý rok předepisujícím lékařům nebo lékárníkům, kteří předepsali/vydali ekulizumab, upomínku, aby předepisující lékař/lékárník zkontroloval, zda je třeba provést očkování (přeočkování) pacientů léčených ekulizumabem proti *Neisseria meningitidis*.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Epysqli 300 mg koncentrát pro infuzní roztok  
ekulizumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 30ml injekční lahvička obsahuje 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).  
Po zředění je konečná koncentrace infuzního roztoku 5 mg/ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát trehalosy, polysorbát 80, voda pro injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok  
1 injekční lahvička 30 ml (10 mg/ml)

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

Dobu použitelnosti naředěného přípravku naleznete v příbalové informaci.

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/23/1735/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC

SN

NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Epysqli 300 mg koncentrát pro infuzní roztok  
ekulizumab  
Intravenózní podání po naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

30 ml (10 mg/ml)

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Epysqli 300 mg koncentrát pro infuzní roztok** ekulizumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

#### **Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Epysqli a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epysqli používat
3. Jak se přípravek Epysqli používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Epysqli uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **Co je přípravek Epysqli a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Epysqli**

Přípravek Epysqli obsahuje léčivou látku ekulizumab, který patří do skupiny léčiv nazývaných monoklonální protilátky. Ekulizumab se v těle váže na specifický protein, který způsobuje zánět, blokuje ho a tímto předchází napadání tělesných systémů a ničení zranitelných krevních buněk, ledvin, svalů nebo očních nervů a míchy.

##### **K čemu se přípravek Epysqli používá**

Přípravek Epysqli se používá k léčbě dospělých a dětských pacientů trpících určitým typem onemocnění postihujícím krevní systém s názvem paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH). Červené krvinky pacientů s PNH mohou být ničeny, což může vést k nízkému počtu krvinek (anémii), únavě, potížím s každodenními úkony, bolesti, tmavé moči, dechové nedostatečnosti a tvorbě krevních sraženin. Ekulizumab může v těle zablokovat zánětlivou reakci, na základě které jsou napadány a ničeny vlastní zranitelné PNH krvinky.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Epysqli používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Epysqli**

- jestliže jste alergický(á) na ekulizumab, bílkoviny získané z myších produktů nebo na jiné monoklonální protilátky, nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste nebyl(a) očkovan(a) proti meningokokové infekci, pokud neužíváte antibiotika ke snížení rizika infekce po dobu dvou týdnů od vašeho očkování.
- jestliže máte meningokokovou infekci.

##### **Upozornění a opatření**

**Varování týkající se meningokokové infekce a jiných infekcí způsobených bakteriemi *Neisseria***  
Léčba přípravkem Epysqli může snížit vaši přirozenou odolnost vůči infekcím, zejména vůči určitým mikroorganismům, které způsobují meningokokovou infekci (těžký zánět mozkových blan a sepsi) a jiné infekce způsobené bakteriemi *Neisseria*, včetně diseminované gonorey (kapavky).

Než začnete užívat přípravek Epysqli, poraďte se se svým lékařem a ujistěte se, že jste byl(a) minimálně dva týdny před zahájením léčby očkovan(a) proti *Neisseria meningitidis*, mikroorganismu způsobujícímu meningokokovou infekci, nebo že užíváte antibiotika ke snížení rizika infekce po dobu dvou týdnů od vašeho očkování. Ujistěte se, že vaše poslední očkování proti meningokokové infekci je stále platné. Měl(a) byste si rovněž uvědomit, že očkování nemusí zabránit vzniku tohoto typu infekce. V souladu s národními doporučeními může váš lékař rozhodnout, že jsou u vás zapotřebí další opatření k zabránění vzniku infekce.

Pokud u Vás existuje riziko gonorey (kapavky), poraďte se před použitím tohoto přípravku se svým lékařem nebo lékárníkem.

### Příznaky meningokokové infekce

Jelikož u pacientů léčených přípravkem Epysqli je důležité rychle identifikovat a zahájit léčbu určitých typů infekcí, dostanete kartu, kterou budete nosit s sebou, na níž budou uvedeny specifické počáteční příznaky. Tato karta se nazývá „Bezpečnostní karta pacienta“.

Jestliže se u vás vyskytne jakýkoli z následujících příznaků, měl(a) byste neprodleně informovat svého lékaře:

- bolest hlavy s pocitem na zvracení nebo zvracením;
- bolest hlavy se ztuhnutím šíje nebo zad;
- horečka;
- kožní vyrážka;
- zmatenost;
- silná bolest svalů v kombinaci s příznaky chřipkovitého onemocnění;
- citlivost na světlo.

### Léčba meningokokové infekce během cestování

Pokud cestujete do odlehlejší oblasti, kde nebudete mít možnost kontaktovat lékaře nebo kde dočasně nebudete mít možnost přístupu k lékařské péči, váš lékař vám jako preventivní opatření může předepsat antibiotikum proti *Neisseria meningitidis*, které si vezmete s sebou. Jestliže se u vás vyskytne jakýkoli z výše uvedených příznaků, měl(a) byste užít antibiotika dle předpisu. Měl(a) byste mít na paměti, že je třeba co nejdříve navštívit lékaře, dokonce i tehdy, budete-li se po užití antibiotik cítit lépe.

### **Infekce**

Než začnete užívat přípravek Epysqli, informujte svého lékaře, pokud trpíte jakoukoli infekcí.

### **Alergické reakce**

Přípravek Epysqli obsahuje bílkovinu a bílkoviny mohou u některých osob způsobovat alergické reakce.

### **Děti a dospívající**

Pacienti ve věku do 18 let musí být očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím.

### **Starší pacienti**

Neexistují žádná zvláštní opatření nezbytná při léčbě pacientů ve věku nad 65 let.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Epysqli**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které používáte, které jste v nedávné době používal(a) nebo které možná budete používat.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

#### *Ženy v plodném věku*

U žen, které mohou otěhotnět, se musí zvážít použití účinné antikoncepce během léčby a ještě 5 měsíců po ukončení léčby.

#### *Těhotenství/kojení*

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Epysqli nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Přípravek Epysqli obsahuje sodík**

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) obsahuje maximální dávka tohoto léčivého přípravku 0,35 g sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) na 180 ml. To odpovídá 17,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Toto je zapotřebí vzít v úvahu, pokud máte dietu s kontrolovaným příjmem sodíku.

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%) obsahuje maximální dávka tohoto léčivého přípravku 0,19 g sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) na 180 ml. To odpovídá 9,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Toto je zapotřebí vzít v úvahu, pokud máte dietu s kontrolovaným příjmem sodíku.

## **3. Jak se přípravek Epysqli používá**

Nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Epysqli vám váš lékař podá vakcínu proti meningokokové infekci, jestliže vám ještě nebyla podána, nebo jestliže je vaše předchozí očkování již neplatné. Pokud je vaše dítě mladší než věk vhodný pro očkování nebo pokud nejste očkovaný(á) alespoň 2 týdny před započatím léčby přípravkem Epysqli, předepíše vám váš lékař antibiotika ke snížení rizika infekce, dokud neuplynou 2 týdny od očkování.

Lékař podá vašemu dítěti mladšímu 18 let vakcínu proti bakterii *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím podle národních doporučení k očkování pro každou věkovou skupinu.

### **Pokyny pro správné použití**

Léčba vám bude poskytována vaším lékařem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem formou infuze přípravku Epysqli, který je z injekční lahvičky naředěn do infuzního vaku, z něhož prostřednictvím hadičky kape přímo do jedné z vašich žil. Doporučuje se, aby začátek léčby, nazývaný úvodní fáze, trval 4 týdny, po nichž následuje udržovací fáze:

#### Pro dospělé:

- Úvodní fáze:  
Během prvních čtyř týdnů vám váš lékař podá jednou týdně intravenózní infuzi naředěného přípravku Epysqli. Každá infuze bude obsahovat dávku 600 mg (2 injekční lahvičky s obsahem 30 ml) a bude trvat 25–45 minut (35 minut ± 10 minut).
- Udržovací fáze:
  - V pátém týdnu vám váš lékař podá intravenózní infuzi naředěného přípravku Epysqli v dávce 900 mg (3 injekční lahvičky s obsahem 30 ml) během 25–45 minut (35 minut ± 10 minut)

- Po uplynutí pátého týdne vám váš lékař bude jednou za dva týdny podávat 900 mg naředěného přípravku Epysqli jako dlouhodobou léčbu.

### Pro děti a dospívající

Děti a dospívající, kteří váží 40 kg a více, se léčí dávkami pro dospělé.

U dětí a dospívajících, kteří váží méně než 40 kg, je nutné snížit dávkování v závislosti na jejich hmotnosti. Váš lékař vypočítá správnou dávku.

Pro děti a dospívající ve věku do 18 let:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní fáze</b>	<b>Udržovací fáze</b>
30 až <40 kg	600 mg týdně během prvních 2 týdnů	třetí týden 900 mg; poté 900 mg každé 2 týdny
20 až <30 kg	600 mg týdně během prvních 2 týdnů	třetí týden 600 mg; poté 600 mg každé 2 týdny
10 až <20 kg	600 mg týdně × 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 2 týdny
5 až <10 kg	300 mg týdně × 1	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 3 týdny

Pacienti, kteří podstupují výměnu plazmy, mohou dostat dodatečnou dávku přípravku Epysqli.

Po podání každé infuze budete sledován(a) po dobu přibližně jedné hodiny. Měl(a) byste pečlivě dodržovat pokyny svého lékaře.

#### **Jestliže vám bylo podáno více přípravku Epysqli, než jste měl(a) dostat**

Jestliže máte podezření, že vám byla náhodně podána vyšší dávka přípravku Epysqli, než máte předepsáno, poraďte se, prosím, se svým lékařem.

#### **Jestliže jste se zapomněl(a) dostavit do zdravotnického zařízení k aplikaci přípravku Epysqli**

Jestliže jste se zapomněl(a) dostavit do zdravotnického zařízení, kontaktujte, prosím, neprodleně svého lékaře a přečtěte si další bod „Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Epysqli“.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Epysqli k léčbě PNH**

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Epysqli může způsobit, že dojde k návratu příznaků PNH, přičemž tyto příznaky mohou být mnohem výraznější. Váš lékař s vámi probere možné nežádoucí účinky a vysvětlí vám rizika. Váš lékař bude chtít pečlivě sledovat váš zdravotní stav po dobu minimálně 8 týdnů.

Z přerušeni užívání přípravku Epysqli vyplývá riziko zvýšené destrukce červených krvinek, které může způsobit:

- významné snížení počtu červených krvinek (anémie),
- zmatenost nebo změnu pozornosti,
- bolest na hrudníku nebo angínu,
- zvýšení hladiny kreatininu v krvi (problémy s ledvinami) nebo
- trombózu (zvýšenou srážlivost krve).

Jestliže se u vás vyskytne kterýkoli z uvedených příznaků, kontaktujte svého lékaře.



#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Lékař s vámi před zahájením léčby prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí vám rizika a přínosy přípravku Epysqli.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla meningokoková seps (frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)).

Pokud se u Vás objeví kterýkoli z příznaků meningokokové infekce (viz bod 2 „Varování týkající se meningokokové infekce a jiných infekcí způsobených bakteriemi *Neisseria*“), okamžitě informujte svého lékaře.

Pokud si nejste jistý(á), co znamenají nežádoucí účinky uvedené níže, požádejte o vysvětlení svého lékaře.

**Velmi časté:** mohou postihnout více než 1 z 10 osob:  
bolest hlavy

**Časté:** mohou postihnout až 1 z 10 osob:

- infekce plic (pneumonie), nachlazení (nazofaryngitida), infekce močového ústrojí (močových cest)
- nízký počet bílých krvinek (leukopenie), snížený počet červených krvinek, což může způsobit bledost kůže, slabost nebo dušnost
- nespavost
- závrať, poruchy chuti (dysgeuzie)
- vysoký krevní tlak
- infekce horních cest dýchacích, kašel, bolest v krku (orofaryngeální bolest), zánět průdušek (bronchitida), opary (herpes simplex)
- průjem, zvracení, pocit na zvracení, bolest břicha, vyrážka, vypadávání vlasů a chlupů (alopecie), svědění (pruritus)
- bolesti v kloubech (paže a nohy)
- horečka, zimnice, pocit únavy (vyčerpání), onemocnění podobné chřipce

**Méně časté:** mohou postihnout až 1 ze 100 osob:

- těžké infekce (meningokokové infekce), seps, septický šok, virová infekce, infekce dolních cest dýchacích, střevní chřipka (infekce trávicího traktu), zánět močového měchýře (cystitida)
- infekce, plísňové infekce, nahromadění hnisu (absces), určitý typ infekce kůže (celulitida), chřipka, zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida), zubní infekce (absces)
- relativně nízký počet krevních destiček v krvi (trombocytopenie), nízký počet lymfocytů – zvláštního typu bílých krvinek (lymfopenie), vnímání tlukotu srdce
- vážná alergická reakce, která způsobuje ztížené dýchání nebo závrať (anafylaktická reakce), přecitlivělost
- ztráta chuti k jídlu
- deprese, úzkost, změny nálad
- mravenčení v některých částech těla (parestézie), třes
- rozmazané vidění
- zvonění v uších, závrať
- náhlý a rychlý vývoj extrémně vysokého krevního tlaku, nízký krevní tlak, návaly horka, žilní poruchy
- dušnost (potíže s dýcháním), krvácení z nosu, ucpaný nos (nazální překrvení), podráždění v krku, rýma (výtok z nosu)
- zánět pobřišnice (tkáň, která pokrývá většinu orgánů dutiny břišní), zácpa, nepříjemný pocit v žaludku po jídle (dyspepsie), distenze („nafouknutí“) břicha
- kopřivka, zarudnutí kůže, suchá pokožka, červené nebo fialové skvrny pod kůží, zvýšené pocení
- svalové křeče, bolesti svalů, bolesti krku a zad, kostní bolest, otok kloubů, bolest v končetinách (paže a nohy)
- onemocnění ledvin, obtíže nebo bolest při močení (dysurie), krev v moči

- spontánní erekce (ztopoření) penisu
- otok (edém), nepříjemné pocity na hrudi, pocity slabosti (astenie), bolest na hrudi, bolest v místě podání infuze, zimnice
- zvýšení jaterních enzymů, snížení části krevního objemu, který je tvořen červenými krvinkami, snížení množství bílkovin v červených krvinkách, které přenášejí kyslík
- reakce spojené s infuzí

**Vzácné:** mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:

- plísňová infekce (aspergilová infekce), infekce kloubů (bakteriální artritida), infekce *Haemophilus influenzae*, infekce dásní, impetigo, bakteriální onemocnění přenosné pohlavním stykem (gonorea – kapavka)
- kožní nádor (melanom), porucha kostní dřene
- ničení červených krvinek (hemolýza), shlukování buněk, abnormální srážení krve
- zvýšená funkce (hyperaktivita) štítné žlázy (Basedowova choroba)
- poruchy spánku, abnormální sny
- mdloby
- podráždění oka
- podlitiny (modřiny)
- neobvyklé vrácení jídla ze žaludku, bolest dásní
- žloutnutí kůže a/nebo očí (žloutenka)
- zánět kůže, poruchy barvy kůže
- křeče svalů v ústech
- menstruační porucha
- abnormální vytékání vstříkovaného léku ze žíly, abnormální citlivost v místě podání infuze, pocit horka

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Epysqli uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku injekční lahvičky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičky přípravku Epysqli v původním obalu mohou být vyjmuty z chladničky do prostředí s pokojovou teplotou (až 30 °C) **pouze na jediné období v délce až 2 měsíce**, přičemž nesmí uplynout původní doba použitelnosti. Na konci tohoto období je možné přípravek do chladničky vrátit.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po zředění musí být léčivý přípravek použit v průběhu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo při pokojové teplotě (až 30 °C).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Epysqli obsahuje

- Léčivou látkou je ekulizumab (300 mg v 30ml injekční lahvičce, což odpovídá koncentraci 10 mg/ml).
  - Dalšími složkami jsou:
    - monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (viz bod 2 „Přípravek Epysqli obsahuje sodík“)
    - heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (viz bod 2 „Přípravek Epysqli obsahuje sodík“)
    - dihydrát trehalosy
    - polysorbát 80
- Rozpouštědlo: voda pro injekci

### Jak přípravek Epysqli vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Epysqli je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok (30 ml v injekční lahvičce – velikost balení odpovídá jedné lahvičce).

Přípravek Epysqli je čirý a bezbarvý roztok.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v**

### Další zdroje informací:

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

---

## **Pokyny pro použití pro zdravotnické pracovníky, kteří zacházejí s přípravkem Epysqli**

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

### **1- V jaké formě je přípravek Epysqli dodáván?**

Jedna injekční lahvička přípravku Epysqli obsahuje 300 mg léčivé látky v 30 ml roztoku přípravku.

### **2- Před aplikací**

Rekonstituce a ředění je třeba provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména vzhledem k aseptici.

Přípravek Epysqli má být před podáním připraven kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem za aseptických podmínek.

- Zkontrolujte roztok přípravku Epysqli vizuálně s ohledem na přítomnost částic a zbarvení.
- Pomocí sterilní injekční stříkačky natáhněte požadované množství přípravku Epysqli z lahvičky (lahviček).
- Doporučenou dávku přeneste do infuzního vaku.
- Nařed'te přípravek Epysqli na konečnou koncentraci 5 mg/ml (původní koncentrace děleno 2) tak, že příslušnou dávku rozpouštědla přidáte do infuzního vaku. Pro přípravu 300mg dávek použijte 30 ml přípravku Epysqli (10 mg/ml) a přidejte 30 ml rozpouštědla. Pro přípravu 600mg dávek použijte 60 ml přípravku Epysqli a přidejte 60 ml rozpouštědla. Pro přípravu 900mg dávek použijte 90 ml přípravku Epysqli a přidejte 90 ml rozpouštědla. Konečný objem naředěného přípravku Epysqli o koncentraci 5 mg/ml je 60 ml pro přípravu 300mg dávek, 120 ml pro přípravu 600mg dávek nebo 180 ml pro přípravu 900mg dávek.
- Rozpouštědla jsou: injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), injekční roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45%), nebo 5% glukóza ve vodě.
- Infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku Epysqli jemně protřepejte, čímž zajistíte důkladné smíchání léčivého přípravku s rozpouštědlem.
- Naředěný roztok by se měl před podáním nechat volně na vzduchu ohřát na pokojovou teplotu.
- Zředěný roztok nelze zahřívát v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného zdroje tepla, než je teplota okolního vzduchu.
- Nepoužitý zbytek přípravku v lahvičce zlikvidujte, jelikož tento léčivý přípravek neobsahuje žádné konzervační látky.
- Naředěný roztok přípravku Epysqli lze před podáním uchovávat po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C nebo při pokojové teplotě (až 30 °C) po vyjmutí z chladničky.

### **3- Aplikace**

- Přípravek Epysqli nepodávejte formou intravenózní tlakové infuze nebo bolusové injekce.
- Přípravek Epysqli lze podávat pouze formou intravenózní infuze.
- Naředěný roztok přípravku Epysqli má být podáván formou 25–45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze u dospělých a 1-4hodinové intravenózní infuze u pediatrických pacientů mladších 18 let, která buď kape samospádem, nebo je podávána stříkačkovou pumpou či infuzní pumpou. Během podávání infuze pacientovi není nutné chránit naředěný roztok přípravku Epysqli před světlem.

Pacient má být po podání infuze sledován po dobu jedné hodiny. Pokud se během aplikace přípravku Epysqli objeví nežádoucí reakce, podle uvážení lékaře lze snížit rychlost infuze nebo infuzi zastavit. V případě, že bude snížena rychlost infuze, celková doba podávání infuze by neměla překročit dvě hodiny u dospělých a čtyři hodiny u pediatrických pacientů mladších 18 let.

#### **4- Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem a jeho uchování**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Injekční lahvičky přípravku Epysqli v původním obalu mohou být vyjmuty z chladničky do prostředí s pokojovou teplotou (až 30 °C) pouze na jediné období v délce až 2 měsíce, přičemž nesmí uplynout původní doba použitelnosti.

Na konci tohoto období je možné přípravek do chladničky vrátit.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „Použitelné do“.

Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.