

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epysqli 300 mg infusioonilahuse kontsentratsioon

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg ekulizumabi (10 mg/ml).

Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahendamist on 5 mg/ml.

Ekulizumab on Hiina hamstri munasarjade rakuliinis rekombinantse DNA-tehnoloogiaga valmistatud humaniseeritud monoklonaalne (IgG<sub>2/4κ</sub>) antikeha.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentratsioon.

Selge värvitu lahus, pH 7,0.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Epysqli on näidustatud täiskasvanutele ja lastele järgmiste haiguste raviks:

- paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria.  
Ravi kliiniline kasulikkus on tõendatud patsientidel, kel varasematest vereülekannetest hoolimata on kliinilis(t)e sümptomi(te)ga hemolüüs, mis viitab haiguse kõrgele aktiivsusele (vt lõik 5.1);
- atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epysqlit peab manustama tervishoiutöötaja hematoloogiliste või neerufunktsiooni häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Patsientide puhul, kes on kliinikus infusioone hästi talunud, võib kaaluda infusioonide tegemist kodus. Otsus patsiendi infusioonravi kodus tegemise kohta tuleb teha pärast raviarstipoolset hindamist ja soovitude saamist. Kodus peab infusioone tegema kvalifitseeritud tervishoiutöötaja.

#### Annustamine

*Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria, PNH) täiskasvanutel*

PNH annustamisskeem täiskasvanud patsientidele (vanuses  $\geq 18$  aastat) koosneb 4-nädalasest algetapist, millele järgneb säilitava ravi etapp:

- Algetapp: esimese 4 nädala jooksul üks kord nädalas 600 mg Epysqlit manustatuna 25...45 (35 minutit  $\pm$  10 minutit) minutit kestva intravenoosse infusioonina,
- Säilitava ravi etapp: 900 mg Epysqlit manustatuna 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$  10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina viiendal nädalal, seejärel 900 mg Epysqlit manustatuna 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$  10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina iga  $14 \pm 2$  päeva järel (vt lõik 5.1).

*Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (atypical Haemolytic Uremic Syndrome, aHUS) täiskasvanutel*

aHUS-i annustamisskeem täiskasvanud patsientidele ( $\geq 18$  aasta vanused) koosneb 4-nädalasest algetapist, millele järgneb säilitava ravi etapp:

- algetapp: esimese 4 nädala jooksul üks kord nädalas 900 mg Epysqlit manustatuna 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$  10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina,
- säilitava ravi etapp: 1200 mg Epysqlit manustatuna 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$  10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina viiendal nädalal, seejärel 1200 mg Epysqlit manustatuna 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$  10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina iga  $14 \pm 2$  päeva järel (vt lõik 5.1).

Lapsed PNH või aHUS-i korral

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria või atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lapsi kehakaaluga  $\geq 40$  kg ravitakse täiskasvanute annustamissoovituste järgi.

Epysqli annustamisskeem paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ja atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lastele kehakaaluga kuni 40 kg on järgmine:

**Tabel 1. Epysqli annus lastel**

| Patsiendi kehakaal | Algetapp                             | Säilitava ravi etapp                                  |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 30 kuni < 40 kg    | Esimesed 2 nädalat<br>600 mg nädalas | 900 mg 3. nädalal; seejärel 900 mg iga 2 nädala järel |
| 20 kuni < 30 kg    | Esimesed 2 nädalat<br>600 mg nädalas | 600 mg 3. nädalal; seejärel 600 mg iga 2 nädala järel |
| 10 kuni < 20 kg    | 1. nädalal<br>600 mg ühe annusena    | 300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 2 nädala järel |
| 5 kuni < 10 kg     | 1. nädalal<br>300 mg ühe annusena    | 300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 3 nädala järel |

Epysqlit ei ole uuritud vähem kui 40 kg kaaluvatel paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria. Vähem kui 40 kg kaaluvatele paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria või refraktaarse generaliseerunud raskekujulise müasteeniaga lastele annustatakse Epysqlit samamoodi, nagu näeb ette kehakaalupõhine annuse soovitus aHUS-iga lastele. Ekulizumabiga ravitud aHUS-i ja PNH-ga patsientide kohta olemasolevate farmakokineetika/farmakodünaamika uuringute andmete järgi on see kehakaalupõhine annustamisskeem lastel eeldatavasti samasuguse efektiivsuse ja ohutusprofiiliga kui täiskasvanutel.

Samaaegse plasmafereesi, plasmavahetuse või värskelt külmutatud plasma infusiooni korral on vajalik Epysqli täiendav annustamine, nagu kirjeldatud allpool:

| Plasma-<br>protseduur                         | Kõige<br>hiljutisem<br>Epysqli<br>annus | Epysqli täiendav annus koos iga<br>plasmafereesi/-vahetuse/-infusiooni<br>protseduuriga | Epysqli<br>täiendava<br>annuse<br>manustamise aeg                      |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Plasmaferees<br>või<br>plasmavahetus          | 300 mg                                  | 300 mg iga plasmafereesi või<br>plasmavahetuse kohta                                    | 60 minuti jooksul<br>pärast iga<br>plasmafereesi või<br>plasmavahetust |
|                                               | ≥ 600 mg                                | 600 mg iga plasmafereesi või<br>plasmavahetuse kohta                                    |                                                                        |
| Värskelt<br>külmutatud<br>plasma<br>infusioon | ≥ 300 mg                                | 300 mg värskelt külmutatud plasma<br>infusiooni kohta                                   | 60 minutit enne<br>iga värskelt<br>külmutatud<br>plasma infusiooni     |

Samaaegse ravi korral intravenoosse immunoglobuliiniga (IVIg) on vajalik Epysqli täiendav annus, nagu kirjeldatud allpool (vt ka lõik 4.5):

| Kõige hiljutisem<br>Epysqli annus | Epysqli täiendav annus   | Epysqli täiendava annuse<br>manustamise aeg |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 900 mg                          | 600 mg IVIg tsükli kohta | Võimalikult kiiresti pärast IVIg<br>tsükli  |
| ≤ 600 mg                          | 300 mg IVIg tsükli kohta |                                             |

Lühend: IVIg = intravenoosne immunoglobuliin

#### *Ravi jälgimine*

aHUS-iga patsiente tuleb jälgida trombootilise mikroangiopaatia märkide ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4 aHUS-i laboratoorne jälgimine).

Ravi Epysqliga on soovitatav jätkata kogu patsiendi eluaeg, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.4).

#### Erirühmad

##### *Eakad*

Epysqlit võib manustada 65-aastastele või vanematele patsientidele. Eriliste ettevaatusabinõude vajalikkuse kohta eakate ravimisel andmed puuduvad – ehkki ekulizumabi kasutamise kohta sellel patsiendirühmal on kogemus seni piiratud.

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.1).

##### *Maksakahjustus*

Ekulizumabi kasutamise ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud.

#### Manustamisviis

Epysqlit ei tohi manustada intravenoosse kiirinfusiooni ega boolussüstina. Epysqlit tohib manustada ainult allpool kirjeldatud intravenoosse infusioonina.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

Epysqli lahjendatud lahust manustatakse intravenoosse infusioonina täiskasvanutele 25...45 minuti (35 minuti ±10 minuti) jooksul ja alla 18-aastastele lastele 1...4 tunni jooksul vedelikku raskusjõu mõjul edasiviiva süstlatüüpi pumbaga või infusioonipumbaga.

Patsiente tuleb jälgida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Kui Epysqli manustamise ajal tekib kõrvalnähte, võib arst infusiooni aeglustada või selle katkestada. Infusiooni aeglustamisel ei tohi infusiooni kestus ületada kokku kaht tundi täiskasvanutel ja nelja tundi alla 18-aastastel lastel.

Koduseid infusioone toetavaid ohutusandmeid on vähe, soovitatav on kodus kasutada täiendavaid ettevaatusabinõusid, näiteks tagada infusioonireaktsioonide või anafülaksia erakorralise ravi kättesaadavus.

Infusioonireaktsioone on kirjeldatud ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes 4.4 ja 4.8.

#### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, Hiina hamstri munasarjade rakutoodete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ravi ekulizumabiga ei tohi alustada patsientidel (vt lõik 4.4):

kellel on ravimata *Neisseria meningitidis*'e nakkus

kellel on tegemata kehtiv vaktsineerimine *Neisseria meningitidis*'e vastu, välja arvatud juhul, kui nad saavad sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ekulizumab eeldatavalt ei mõjuta paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel aneemia aplastilist komponenti.

##### Meningokokkinfektsioon

Ekulizumabi kasutamisel suureneb selle toimemehhanismi tõttu patsiendi vastuvõtlikkus meningokokkinfektsioonile (*Neisseria meningitidis*). Meningokokkinfektsioon võib tekkida mis tahes serorühma tõttu. Infektsiooniohu vähendamiseks tuleb kõiki patsiente vaktsineerida vähemalt 2 nädalat enne ekulizumabi saamist, välja arvatud juhul, kui ekulizumabiga saadava ravi edasilükkamise risk kaalub üles meningokokkinfektsiooni haigestumise riski. Patsiendid, kes alustavad ravi ekulizumabiga vähem kui 2 nädala jooksul pärast meningokoki vastu vaktsineerimist neljavalentse vaktsiiniga, peavad saama sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Sagedasti esinevate patogeensete meningokokk-serorühmade vältimiseks soovitatakse kasutada kõikide olemasolevate serorühmade, sealhulgas A, C, Y, W 135 ja B vastaseid vaktsiine. Patsiente tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele immuniseerimisjuhiste.

Vaktsineerimine võib täiendavalt aktiveerida komplemendi. Selle tulemusena võib komplemendi vahendatud haigustega, sealhulgas PNH ja aHUS-iga, patsientidel ägeneda olemasoleva haiguse tunnused ja sümptomid, nagu hemolüüs (PNH) või trombootiline mikroangiopaatia (aHUS). Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse sümptomite ägenemise suhtes pärast soovitatud vaktsineerimist.

Vaktsineerimine ei pruugi olla meningokokkinfektsiooni ennetamiseks piisav meede. Tuleb võtta arvesse antibakteriaalsete ainete nõuetekohase kasutamise ametlikke suuniseid. Ekulizumabiga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid või surmaga lõppenud meningokokkinfektsiooni juhtumeid. Meningokokkinfektsioonide sagedane näht ekulizumabiga ravitavatel patsientidel on sepsis (vt lõik 4.8). Kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni varaste nähtude suhtes, infektsiooni kahtluse korral kohe hinnata ja vajaduse korral ravida sobivate antibiootikumidega. Patsiente tuleb teavitada neist nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest kohe arsti poole pöörduda. Arst peab arutama patsientidega ekulizumabiga saadava ravi kasulikkust ja riske ning andma neile patsiendi juhendi ja patsiendikaardi (kirjeldust vt pakendi infoleht).

## Muud süsteemsed infektsioonid

Aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientide ravimisel ekulizumabiga tuleb olla selle toimemehhanismi tõttu ettevaatlik. Patsientidel võib olla suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonide, eriti *Neisseria*'st ja kapseldunud bakteritest põhjustatud infektsioonide suhtes. On esinenud tõsiseid *Neisseria* liikidest (peale *Neisseria meningitidis*'e) põhjustatud infektsioone, sealhulgas dissemineerinud gonokokkinfektsioone. Patsientidele tuleb anda pakendi infolehel esitatud teavet, et nad oleksid tõsiste infektsioonide võimalikkusest ja nende nähtudest ja sümptomitest teadlikud. Arstid peavad nõustama patsiente gonorröa ennetamise suhtes.

## Infusioonireaktsioonid

Ekulizumabi manustamine võib esile kutsuda infusioonireaktsioone või immunogeensust, mis võib tekitada allergia- või ülitundlikkusreaktsioone (sealhulgas anafülaksiat). Võrdlusravimi kliinilistes uuringutes tekkis 1-l (0,9%) refraktaarse generaliseerunud müasteeniaga (gMG) patsiendil infusioonireaktsioon, mille tõttu tuli ravi ekulizumabiga katkestada. Ühelgi paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga ega atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsiendil ei tekkinud infusioonireaktsiooni, mille tõttu oleks tulnud ravi ekulizumabiga katkestada. Raskete infusioonireaktsioonide tekkimisel tuleb kõikide patsientide ravi ekulizumabiga katkestada ja anda sobivat ravi.

## Immunogeensus

Ravi ajal ekulizumabiga võivad tekkida ekulizumabivastased antikehad. Antikehade tekkimisel seost kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete tekkimisega ei täheldatud.

## Immuniseerimine

Enne ravi alustamist ekulizumabiga on soovitatav alustada patsientide immuniseerimist kehtivate immuniseerimissuuniste kohaselt. Peale selle tuleb kõiki patsiente vaktsineerida meningokokkinfektsiooni vastu vähemalt 2 nädalat enne ekulizumabi saamist, välja arvatud juhul, kui ekulizumabiga ravi saamise edasilükkamise risk kaalub üles haigestumise riski meningokokkinfektsiooni. Patsiendid, kes alustavad ravi ekulizumabiga vähem kui 2 nädala jooksul pärast meningokoki vastu vaktsineerimist neljavalentse vaktsiiniga, peavad saama sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Sagedasti esinevate patogeensete meningokokk-serorühmade vältimiseks soovitatakse kasutada kõikide olemasolevate serorühmade, sealhulgas A, C, Y, W 135 ja B vastaseid vaktsiine. Patsiente tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele (vt lõik „Meningokokkinfektsioon”).

Alla 18 aasta vanuseid patsiente tuleb vaktsineerida *Haemophilus influenza* ja pneumokokkinfektsiooni vastu järgides rangelt riigisiseseid vaktsineerimissoovitusi iga vanuserühma kohta.

Vaktsineerimine võib täiendavalt aktiveerida komplemendi. Selle tulemusena võib komplemendi vahendatud haigustega, sealhulgas PNH ja aHUS-iga, patsientidel ägeneda olemasoleva haiguse tunnused ja sümptomid, nagu hemolüüs (PNH) või trombootiline mikroangiopaatia (aHUS). Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse sümptomite ägenemise suhtes pärast soovitatud vaktsineerimist.

## Hüübimisvastane ravi

Ravi ekulizumabiga ei muuda hüübimisvastase ravi käsitlust.

## Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria laboratoorne jälgimine

PNH-ga patsiente tuleb jälgida intravaskulaarse hemolüüsi nähtude ja sümptomite, sealhulgas seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suhtes. Ekulizumabiga ravitavaid patsiente tuleb samuti jälgida

intravaskulaarse hemolüüsi suhtes vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse määramise teel ning säilitava ravi etapil võib osutada vajalikuks kohandada nende annust soovitusliku  $14 \pm 2$ -päevase annustamisskeemi piires (kuni manustamiseni iga 12 päeva järel).

#### aHUS-i laboratoorne jälgimine

aHUS-iga patsiente tuleb jälgida trombootilise mikroangiopaatia nähtude ja sümptomite suhtes trombotsüütide arvu, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse ja vere kreatiniini määramise teel ning säilitava ravi etapil võib osutada vajalikuks kohandada nende annust soovitatava  $14 \pm 2$ -päevase annustamisskeemi piires (kuni manustamiseni iga 12 päeva järel).

#### Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi katkestamine

Ravi ekulizumabiga katkestavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida raske intravaskulaarse hemolüüsi nähtude ja sümptomite suhtes. Raske hemolüüsi korral ületab seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsus ravieelseid näitajaid ning esinevad ükskõik millised järgmistest nähtudest: paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kloonide suuruse absoluutne vähenemine rohkem kui 25% võrra (kui puudub lahjenemine vereülekande tulemusel) kuni ühe nädala jooksul; hemoglobiinitase  $< 5$  g/dl või alanemine  $> 4$  g/dl kuni ühe nädala jooksul; stenokardia; vaimse seisundi muutus; seerumi kreatiniinitaseme 50% tõus; või tromboos. Kõiki ravi ekulizumabiga katkestanud patsiente tuleb jälgida vähemalt 8 nädala jooksul raske hemolüüsi ja muude reaktsioonide avastamiseks. Kui pärast ravi katkestamist ekulizumabiga tekib raske hemolüüs, kaaluge järgmiste protseduuride/raviviiside kasutamist: vereülekande (erütrotsüütide mass) või verevahetus, kui paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seonduvad erütrotsüüdid moodustavad vooltsütomeetriaga määrates erütrotsüütide üldarvust  $>50\%$ ; hüübimisvastane ravi; kortikosteroidid; või ravi taasalgustamine ekulizumabiga. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kohta läbi viidud kliinilistes uuringutes katkestas raviskeemi ekulizumabiga 16 patsienti. Rasket hemolüüsi ei täheldatud.

#### aHUS-i ravi katkestamine

Mõnedel patsientidel täheldati trombootilise mikroangiopaatia (TMA) komplikatsioone juba 4. nädalal ja kuni 127 nädala jooksul pärast ravi katkestamist ekulizumabiga. Ravi katkestamist peaks kaaluma ainult juhul, kui see on meditsiiniliselt põhjendatud.

aHUS-i kliinilistes uuringutes katkestasid ravi ekulizumabiga 61 patsienti (sh 21 last) keskmise järelkontrolliga 24 nädalat. Pärast ravi katkestamist täheldati 15 raske trombootilise mikroangiopaatia (TMA) komplikatsiooni 12 patsiendil ja lisaks esines veel 2 rasket TMA komplikatsiooni 2 patsiendil, kes said ekulizumabi vähendatud annust väljaspool kinnitatud raviskeemi (vt lõik 4.2). Raske TMA komplikatsioon esines patsientidel vaatamata sellele, kas neil oli tuvastatud geneetiline mutatsioon, kõrge polümorfismi risk või auto-antikehad. Nendel patsientidel esines täiendavaid raskeid meditsiinilisi komplikatsioone, sh raske neerufunktsiooni halvenemine, haigusega seotud haiglaravi ja neeruhaiguse progresseerumine lõppstaadiumini, mis vajab dialüüsi. Vaatamata ravi taasalgustamisele ekulizumabiga peale ravi katkestamist progresseerus neeruhaigus lõppstaadiumini ühel patsiendil.

Ravi ekulizumabiga katkestavaid aHUS-iga patsiente tuleb hoolikalt jälgida trombootilise mikroangiopaatia raskete komplikatsioonide nähtude ja sümptomite suhtes. Jälgimine võib jääda ebapiisavaks, et ennustada või vältida tõsiseid trombootilise mikroangiopaatia komplikatsioone aHUS-iga patsientidel peale ravi katkestamist ekulizumabiga. Ravi katkestamise järgsed trombootilise mikroangiopaatia raskete komplikatsioonide tunnused on: (i) kaks, või korduval määramisel üks, järgmistest tunnustest: trombotsüütide hulga langus 25% või rohkem võrreldes ravieelse algtasemega või maksimaalse trombotsüütide hulgaga ekulizumabi ravi ajal; vere kreatiniini taseme tõus 25% või rohkem võrreldes ravieelse algtasemega või algtasemega ekulizumabi ravi ajal; vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse tõus 25% või rohkem võrreldes ravieelse algtasemega või algtasemega ekulizumabi ravi ajal; või (ii) mõni järgmistest tunnustest: vaimse seisundi muutus või krampid; stenokardia või düspnoe; või tromboos.

Kui pärast ravi katkestamist ekulizumabiga tekivad trombootilise mikroangiopaatia rasked komplikatsioonid, tuleb kaaluda ravi taasalgust ekulizumabiga, toetavat ravi plasmavahetuse või -infusiooniga või sobivat organspetsiifilist toetavat meetodit, sh neerufunktsiooni toetamist dialüüsiga, hingamisfunktsiooni toetamist mehaanilise ventilatsiooniga või hüübimisvastast ravi.

#### Teabematerjalid

Kõik arstid, kes määravad raviks ekulizumabi, peavad tutvuma ravimi väljakirjutamisjuhendiga tervishoiutöötajatele. Arstidel tuleb patsientidega arutada ekulizumabiga ravi saamisega kaasnevat kasu ja ohte ning nendele selgitada, et nad tutvuksid pakendi juhendiga ja, et neil oleks patsiendikaart. Patsientidele tuleb selgitada, et kui neil tekib palavik, peavalu, millega kaasneb palavik ja/või kaelajäikus või valgustundlikkus, tuleb neil viivitamatult pöörduda arsti poole, kuna need märgid võivad viidata meningokokknakkusele.

#### Teadaoleva toimega abiained

##### *Naatriumi sisaldus*

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, sisaldab ravim 0,47 g naatriumi 240 ml maksimaalse annuse kohta, mis on võrdne 23,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega, sisaldab ravim 0,26 g naatriumi 240 ml maksimaalse annuse kohta, mis on võrdne 12,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

##### *Polüsorbaat 80*

Ravim sisaldab ühes viaalis (30 ml viaal) 6,6 mg polüsorbaat 80, mis täiskasvanud patsientidel ja lastel, kelle kehakaal on üle 10 kg, vastab maksimaalse annuse korral 0,66 mg/kg või vähemale, ning maksimaalse annuse korral lastel, kelle kehakaal on 5 kuni <10 kg, maksimaalse annuse korral 1,32 mg/kg või vähemale. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud. Ekulizumabil võib olla inhibeeriv mõju rituksimabi komplemendist sõltuvale tsütotoksilisusele, mistõttu võib ekulizumab vähendada rituksimabi oodatavat farmakodünaamilist toimet.

On näidatud, et plasmavahetus, plasmaferees, värskelt külmutatud plasma infusioon ja intravenoosne immunoglobuliin vähendavad ekulizumabi sisaldust seerumist. Neil juhtudel on vajalik ekulizumabi täiendav annus. Juhised samaaegse plasmavahetuse, -fereesi, -infusiooni või IVIg-ravi korral vt lõik 4.2.

Ekulizumabi kasutamine samaaegselt intravenoosse immunoglobuliiniga võib vähendada ekulizumabi efektiivsust. Ekulizumabi efektiivsuse vähenemise suhtes on vajalik hoolikas jälgimine.

Ekulizumabi kasutamine samaaegselt neonataalse Fc-retseptori (FcRn) blokaatoritega võib vähendada ekulizumabi süsteemset kontsentratsiooni ja efektiivsust. Ekulizumabi efektiivsuse vähenemise suhtes on vajalik hoolikas jälgimine.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Fertiilses eas naiste puhul tuleb kaaluda raseduse vältimiseks efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja kuni vähemalt 5 kuu jooksul pärast ekulizumabiga ravi viimase annuse saamist.

#### Rasedus

Ekulizumabiga ravitud rasedate kohta ei ole häid kontrolliga uuringuid läbi viidud. Piiratud hulga raseduse ajal ekulizumabiga kokku puutunud patsientide kohta saadud andmed (vähem kui 300 raseda andmed) näitavad, et ravim ei suurenda väärengute tekkimise ega lootel/vastsündinul kahjulike toimete tekkimise riski. Siiski ei saa heade kontrolliga uuringute puudumise tõttu selles täiesti kindel olla. Seetõttu on enne rasedal ekulizumabiga ravi alustamist ja ravi ajal soovitatav teostada individuaalne riski-kasu analüüs. Kui seda ravi peetakse raseduse ajal vajalikuks, on soovitatav ema ja loodet hoolikalt jälgida vastavalt kohalikele juhenditele.

Ekulizumabi kohta ei ole loomadega reproduktsooniuuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

Inim-IgG läbib teadaolevalt inimesel platsentabarjääri, mistõttu ekulizumab võib loote vereringes pärssida terminaalset komplementi. Seega ei tohi ekulizumabi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

#### Imetamine

Toimeid imetatavale vastsündinule/imikule ei eeldata, sest piiratud andmete kohaselt ei imendu ekulizumab inimese rinnapiima. Olemasolevate andmete piiratuse tõttu tuleb siiski võtta arvesse imetamise kasulikkust lapse arengule ja tervisele koos ema kliinilise vajadusega kasutada ekulizumabi ning ekulizumabist või ema olemasolevast haigusest põhjustatavaid võimalikke potentsiaalseid kõrvaltoimeid imetatavale imikule.

#### Fertiilsus

Ekulizumabiga ei ole spetsiaalset fertiilsuseuuringut läbi viidud.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ekulizumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiendavad ohutusandmed saadi 33-st lõpetatud kliinilisest uuringust, milles osales 1555 patsienti, kes kasutasid ekulizumabi komplemendi vahendatud haiguse raviks, sealhulgas PNH, aHUS, gMG ja nägemisnärvi neuromüeliidi spektrihäire (NMOSD). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli peavalu (esines põhiliselt annustamise algetapil), ning kõige tõsisem kõrvaltoime oli meningokokkinfektsioon.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 2 on toodud spontaanselt raporteeritud ja ekulizumabiga lõpetatud kliinilistes uuringutes, sealhulgas PNH, aHUS-i refraktoorse gMG ja NMOSD uuringutes, täheldatud kõrvaltoimed. Väga sagedad ( $\geq 1/10$ ), sagedad ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt esinevad ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) või harvad ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ) kõrvaltoimed, mida esines ekulizumabi kasutamisel, on esitatud organsüsteemide klasside järgi ja eelistatavate terminitega. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 2. Ekulizumabi kliinilistes uuringutes, sealhulgas PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG ja NMOSD patsientidel esinenud ning turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed**

| Organsüsteem<br>MedDRA<br>liigituse järgi | Väga sage | Sage                                                        | Aeg-ajalt                                                                                        | Harv                                                                                                                       |
|-------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>   |           | Kopsupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, | Meningokokkinfektsioon <sup>b</sup> , sepsis, septiline šokk, peritoniit, alumiste hingamisteede | <i>Aspergillus</i> -infektsioon <sup>c</sup> , bakteriaalne artriit <sup>c</sup> , kuse- ja suguteede gonokokkinfektsioon, |

| <b>Organsüsteem<br/>MedDRA<br/>liigituse järgi</b>                                                            | <b>Väga sage</b> | <b>Sage</b>                                               | <b>Aeg-ajalt</b>                                                                                                                                                                     | <b>Harv</b>                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                               |                  | nasofarüingiit,<br>kuseteede<br>infektsioon,<br>suuherpes | infektsioon,<br>seeninfektsioon,<br>viirusinfektsioon,<br>abstsess <sup>a</sup> , tselluliit,<br>gripp, seedetrakti<br>infektsioon, tsüstiit,<br>infektsioon, sinusiit,<br>gingiviit | <i>Haemophilus</i> -<br>infektsioon,<br>impetiigo                                              |
| <b>Hea-,<br/>pahaloomulised<br/>ja täpsustamata<br/>kasvajad<br/>(sealhulgas<br/>tsüstid ja<br/>polüübid)</b> |                  |                                                           |                                                                                                                                                                                      | Pahaloomuline<br>melanoom,<br>müelodüsplastiline<br>sündroom                                   |
| <b>Vere ja<br/>lümfisüsteemi<br/>häired</b>                                                                   |                  | Leukopeenia,<br>aneemia                                   | Trombotsütopeenia,<br>lümfopeenia                                                                                                                                                    | Hemolüüs*, tavatult<br>suur hüübimisfaktor,<br>punaliblede<br>aglutinatsioon,<br>koagulopaatia |
| <b>Immuunsüsteemi<br/>häired</b>                                                                              |                  |                                                           | Anafülaktiline<br>reaktsioon,<br>ülitundlikkus                                                                                                                                       |                                                                                                |
| <b>Endokriinsüsteemi<br/>häired</b>                                                                           |                  |                                                           |                                                                                                                                                                                      | Gravesi õbi                                                                                    |
| <b>Ainevahetus- ja<br/>toitumishäired</b>                                                                     |                  |                                                           | Isu vähenemine                                                                                                                                                                       |                                                                                                |
| <b>Psühhiaatrilised<br/>häired</b>                                                                            |                  | Unetus                                                    | Depressioon, ärevus,<br>meeleolu kõikumine,<br>unehäire                                                                                                                              | Ebanormaalsed<br>unenäod                                                                       |
| <b>Närvisüsteemi<br/>häired</b>                                                                               | Peavalu          | Pearinglus                                                | Paresteesia, treemor,<br>düsgeusia                                                                                                                                                   |                                                                                                |
| <b>Silma<br/>kahjustused</b>                                                                                  |                  |                                                           | Nägemise<br>ähmastumine                                                                                                                                                              | Silma sidekesta ärritus                                                                        |
| <b>Kõrva ja<br/>labürindi<br/>kahjustused</b>                                                                 |                  |                                                           | Tinnitus, vertiigo                                                                                                                                                                   |                                                                                                |
| <b>Südame häired</b>                                                                                          |                  |                                                           | Südamepekslemine                                                                                                                                                                     |                                                                                                |
| <b>Vaskulaarsed<br/>häired</b>                                                                                |                  | Hüpertensioon                                             | Kiire hüpertensioon,<br>hüpotensioon,<br>kuumahood, veenide<br>häired                                                                                                                | Hematoom                                                                                       |
| <b>Respiratoorsed,<br/>rindkere ja<br/>mediastiinumi<br/>häired</b>                                           |                  | Köha, neelu- ja<br>kõrivalu                               | Düspnoe,<br>ninaverejooks,<br>kurguärritus, kinnine<br>nina, rinorröa                                                                                                                |                                                                                                |
| <b>Seedetrakti<br/>häired</b>                                                                                 |                  | Kõhulahtisus,<br>oksendamine,<br>iiveldus,<br>kõhuvalu    | Kõhukinnisus,<br>düspepsia, kõhu<br>paisumine                                                                                                                                        | Gastroösofageaalne<br>reflukshaigus,<br>igemevalu                                              |
| <b>Maksa ja<br/>sapiteede häired</b>                                                                          |                  |                                                           |                                                                                                                                                                                      | Kollatõbi                                                                                      |

| Organsüsteem<br>MedDRA<br>liigituse järgi          | Väga sage | Sage                                  | Aeg-ajalt                                                                                                                                                                                    | Harv                                                       |
|----------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused                    |           | Lööve, pruuritus, alopeetsia          | Nõgestõbi, erüteem, petehhiad, hüperhidroos, nahakuivus, dermatiit                                                                                                                           | Naha depigmentatsioon                                      |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused           |           | Artralgia, müalgia, jäsemevalu        | Lihasspasmid, luuvalu, seljavalu, kaelavalu                                                                                                                                                  | Trism, liigeseturse                                        |
| Neerude ja kuseteede häired                        |           |                                       | Neerufunktsiooni kahjustus, düsuuria, hematuuria                                                                                                                                             |                                                            |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired      |           |                                       | Spontaanne erektsioon                                                                                                                                                                        | Menstruatsioonihäire                                       |
| Üldised häired ja manustamiskohalised reaktsioonid |           | Püreksia, väsimus, gripilaadne haigus | Ödeem, ebamugavustunne rindkeres, asteenia, valu rindkeres, valu infusioonikohal, külmavärinad                                                                                               | Ekstrasvasatsioon, paresteesia infusioonikohal, kuumatunne |
| Uuringud                                           |           |                                       | Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine, hematokriti langus, hemoglobiini langus | Coombsi test positiivne <sup>c</sup>                       |
| Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused      |           | Infusiooniga seotud reaktsioon        |                                                                                                                                                                                              |                                                            |

Valimisse hõlmatud uuringud: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomüosiit (C99-006), refraktaarne gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), nägemisnärvi neuromüeliidi spektri häire (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriaas (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versioon 26.1.

\* Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>a</sup> Abstsess hõlmab järgmist eelistatud terminitega kõrvaltoimete rühma: jäsemeabstsess, käärsooleabstsess, neeruabstsess, subkutaanne abstsess, hambaabstsess, maksaabstsess, perirektaalne abstsess, rektaalne abstsess.

<sup>b</sup> Meningokokkinfektsioon hõlmab järgmist eelistatud terminitega kõrvaltoimete rühma: meningokokkinfektsioon, meningokokksepsis, meningokokk-meningiit.

<sup>c</sup> Turuletulekujärgsetest teadetest tuvastatud kõrvaltoimed

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõikides kliinilistes uuringutes oli kõige raskem kõrvaltoime meningokokksepsis, mis on meningokokkinfektsioonide sage näht ekulizumabiga ravitavatel patsientidel (vt lõik 4.4). On esinenud ka muid *Neisseria* liikide põhjustatud juhtumeid, sealhulgas *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* ja *Neisseria* täpsustamata liikide põhjustatud sepsist.

Patsientidel leiti ekulizumabivastaseid antikehi. Nagu kõikide valkude puhul, on võimalik immunogeensuse tekkimine.

PNH kliinilistes uuringutes on esinenud ekulizumabi annuse vahelejäämisel või manustamise hilinemisel hemolüüsi juhtumeid (vt ka lõik 4.4).

aHUS'i kliinilistes uuringutes on esinenud ekulizumabi annuse vahelejäämisel või manustamise hilinemisel trombootilise mikroangiopaatia komplikatsiooni juhtumeid.

### Lapsed

Laste paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria uuringus M07-005 osalenud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga laste ja noorukite (vanuses 11 kuni vähem kui 18 aastat) ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanud patsientidel täheldatud profiiliga. Kõige sagedam kõrvaltoime lastel oli peavalu.

Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringutes C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 osalenud aHUS-iga lastel (vanuses 2 kuud kuni vähem kui 18 aastat) oli ohutusprofiil sarnane aHUS-iga täiskasvanute omaga. Lastel eri vanuserühmades on ohutusprofiilid sarnased.

### Muud erirühmad

#### *Eakad*

Ekulizumabi uuringus eakate ( $\geq 65$  aastat) ja nooremate refraktoorse gMG-ga patsientide ( $< 65$  aastat) vahel üldisi erinevusi ohutuses ei esinenud.

#### *Muude haigustega patsiendid*

##### Muudest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmed

Täiendavaid ohutusandmeid saadi 12-st lõpuleviidud kliinilisest uuringust, milles osales 934 patsienti, kes kasutasid ekulizumabi teiste haiguste raviks peale PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG või NMOSD. Ühel vaksineerimata patsiendil, kellel oli diagnoositud idiopaatiline membranoosne glomerulonefroopia, tekkis meningokokkmeningiit. Teiste haiguste peale PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG või NMOSD korral esinenud kõrvaltoimed olid sarnased PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG või NMOSD-ga patsientidel teatatud kõrvaltoimetega (vt eespool tabel 2). Nendes kliinilistes uuringutes ei täheldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üheski kliinilises uuringus ei ole üleannustamise juhtudest teatatud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: komplemendi inhibiitorid, ATC-kood: L04AJ01.

Ekulizumab on rekombinantne humaniseeritud monoklonaalne IgG<sub>2/4k</sub> antikeha, mis seondub inimese komplementvalguga C5 ja pärsib terminaalset komplemendi aktiveerumist. Ekulizumabi antikeha sisaldab inimese konstantseid piirkondi ja hiire komplementaarsust määravaid piirkondi, mis on viidud inimese üldistesse vahelduvalt kerge ja raske ahelaga piirkondadesse. Ekulizumab koosneb kahest

448 aminohappega raskest ahelast ja kahest 214 aminohappega kergest ahelast ning selle molekulmass on ligikaudu 148 kDa.

Epysqlit valmistatakse Hiina hamstri munasarja rakuliini ekspressiooni süsteemis ning puhastatakse afiinsus- ja ionivahetuskromatograafiaga. Toimeaine üldisesse tootmisprotsessi kuuluvad ka teatavad viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise meetmed.

Epysqli on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

### Toimemehhanism

Epysqlis sisalduv toimeaine ekulizumab on terminaalse komplemendi inhibiitor, mis seondub spetsiifiliselt kõrge afiinsusega komplementvalguga C5, pärssides sellega valgu lõhustumist C5a-ks ja C5b-ks ning hoides ära terminaalse komplemendi kompleksi C5b-9 tekkimise. Ekulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsonisatsiooniks ja immuunkomplekside kliirensiks.

PNH-ga patsientidel blokeeritakse ekulizumabiga saadava raviga kontrolli alt väljunud terminaalse komplemendi aktiivsus ja komplemendi vahendatud intravaskulaarne hemolüüs.

Enamikul PNH-ga patsientidest piisab terminaalse komplemendi vahendatava intravaskulaarse hemolüüsi sisuliselt täielikuks pärssimiseks ekulizumabi kontsentratsioonist seerumis ligikaudu 35 mikrogrammi/ml.

PNH korral vähenes ekulizumabi korduva manustamise tulemusena komplemendi vahendatav hemolüütiline aktiivsus kiiresti ja püsivalt.

aHUS-iga patsientidel blokeeritakse ekulizumabiga raviga kontrolli alt väljunud terminaalse komplemendi aktiivsus ja komplemendi vahendatud trombootiline mikroangiopaatia.

Kõikidel ekulizumabi soovitatud annustega ravitud patsientidel täheldati kiiret ja püsivat terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist. Kõikidel aHUS-iga patsientidel piisab terminaalse komplemendi aktiivsuse sisuliselt täielikuks pärssimiseks ekulizumabi kontsentratsioonist seerumis ligikaudu 50–100 mikrogrammi/ml.

aHUS-i korral vähenes ekulizumabi korduva manustamise tulemusena komplemendi vahendatav trombootiline mikroangiopaatia kiiresti ja püsivalt.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria*

Ekulizumabi ohutust ja efektiivsust hemolüüsiga paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 26-nädalases uuringus (C04-001). Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente raviti ekulizumabiga ka ühe ravirühmaga 52-nädalases uuringus (C04-002) ja pikaajalises jätku-uuringus (E05-001). Enne ravi ekulizumabiga vaktsineeriti patsiente meningokoki vastu. Kõikides uuringutes oli ekulizumabi annus 4 nädala jooksul iga 7 ± 2 päeva järel 600 mg, seejärel 7 ± 2 päeva pärast 900 mg ja seejärel uuringu lõpuni iga 14 ± 2 päeva järel 900 mg. Ekulizumabi manustati 25...45 minutit (35 minutit ± 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina. Loodi vaatlev mittesekuv paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide register (M07-001), et kirjeldada paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria haiguslugu ravi mittedaanud patsientidel ja kliinilisi tulemusi ravi ajal ekulizumabiga.

Uuringus C04-001 (TRIUMPH) randomiseeriti paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes olid saanud viimase 12 kuu jooksul vähemalt 4 vereülekannet, kellel oli vooltsütomeetriaga kinnitatult vähemalt 10% paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seonduvaid rakke ja kelle trombotsüütide sisaldus mikrolitris oli vähemalt 100 000, kas ekulizumabi rühma (n = 43) või platseeborühma (n = 44). Enne randomiseerimist läbisid kõik patsiendid esialgse vaatlusperioodi, et kinnitada erütrotsüütide ülekande vajadust ja määrata kindlaks hemoglobiini kontsentratsioon

(tasakaalupunkt), mis määrab igal patsiendil hemoglobiinitaseme stabiliseerumise ja vereülekande tulemuse. Sümptomitega patsientidel oli hemoglobiini tasakaalupunkt mitte üle 9 g/dl ja sümptomiteta patsientidel mitte üle 7 g/dl. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid hemoglobiinitaseme stabiliseerumine (patsiendid, kelle hemoglobiini kontsentratsioon püsis üle hemoglobiini tasakaalupunkti ja kellel välditi erütrotsüütide ülekandeid kogu 26-nädalase perioodi jooksul) ning vereülekannete vajadus. Asjakohased teised tulemusnäitajad olid väsimus ja tervisega seotud elukvaliteet. Hemolüüsi jälgiti põhiliselt seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse määramise teel ning paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud erütrotsüütide osakaalu jälgiti vooltsütomeetriaga. Ravi algul hüübimisvastast ravi ja süsteemseid kortikosteroide saanud patsiendid jätkasid nende ravimite kasutamist. Põhilised algandmed olid tasakaalus (vt tabel 3).

Kontrollrühmata uuringus C04-002 (SHEPHERD) said paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes olid saanud viimase 24 kuu jooksul vähemalt ühe vereülekande ja kelle trombotsüütide sisaldus mikrolitris oli vähemalt 30 000, ekulizumabi 52 nädala jooksul. Samaaegsete ravimite kasutas 63% patsientidest antitrombootilisi ravimeid ja 40% patsientidest süsteemseid kortikosteroide. Algandmed on esitatud tabelis 3.

**Tabel 3. Uuringute C04-001 ja C04-002 patsientide demograafilised ja muud andmed**

| Parameeter                                                                | C04-001             |                      | C04-002              |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                           | Platseebo<br>N = 44 | Ekulizumab<br>N = 43 | Ekulizumab<br>N = 97 |
| Keskmine vanus (standardhälve)                                            | 38,4 (13,4)         | 42,1 (15,5)          | 41,1 (14,4)          |
| Sugu – naine (%)                                                          | 29 (65,9)           | 23 (53,5)            | 49 (50,5)            |
| Põdenud aplastilist aneemiat või müelodüsplastilist sündroomi (%)         | 12 (27,3)           | 8 (18,7)             | 29 (29,9)            |
| Samaaegne ravi antikoagulantidega (%)                                     | 20 (45,5)           | 24 (55,8)            | 59 (61)              |
| Samaaegne ravi steroidide või immunosupressantidega (%)                   | 16 (36,4)           | 14 (32,6)            | 46 (47,4)            |
| Ravi katkestatud                                                          | 10                  | 2                    | 1                    |
| Erütrotsüütide annuseid viimase 12 kuu jooksul (mediaan (Q1,Q3))          | 17,0 (13,5; 25,0)   | 18,0 (12,0; 24,0)    | 8,0 (4,0; 24,0)      |
| Hgb keskmine tasakaalutase (g/dl) (standardhälve)                         | 7,7 (0,75)          | 7,8 (0,79)           | Puudub               |
| Laktaatdehüdrogenaasi ravieelne aktiivsus (mediaan, ühikuid liitri kohta) | 2234,5              | 2032,0               | 2051,0               |
| Vaba hemoglobiin ravi algul (mediaan, mg/dl)                              | 46,2                | 40,5                 | 34,9                 |

Uuringus TRIUMPH vähenes ekulizumabiga ravitud patsientidel oluliselt ( $p < 0,001$ ) hemolüüs, mille tulemusena paranes aneemia, mida näitab ka hemoglobiinitaseme oluline stabiliseerumine ja erütrotsüütide ülekannete vajaduse vähenemine võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (vt tabel 4). Need toimed ilmnesisid patsientidel kõigist kolmest uuringueelsest erütrotsüütide ülekannete kihist (4...14 ühikut; 15...25 ühikut; > 25 ühikut). Pärast 3 nädalat kestnud ravi ekulizumabiga olid patsiendid vähem väsinud ja nende tervisega seotud elukvaliteet oli paranenud. Uuringu valimi suuruse ja uuringu kestuse tõttu ei saanud ekulizumabi mõju tromboosinähtudele kindlaks määrata. Uuringus SHEPHERD osalesid 97-st uuringusse registreeritud patsiendist 96 uuringu lõpuni (üks patsient suri pärast tromboosinähu tekkimist). Intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine, määratuna seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsusega, püsis ravi jooksul ja selle tulemusena välditi rohkem vereülekandeid, vähenes erütrotsüütide ülekannete vajadus ja väsimus. Vt tabel 4.

**Tabel 4. Uuringute C04-001 ja C04-002 efektiivsusega seotud tulemused**

|                                                                                                                   | C04-001             |                      |           | C04-002*             |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------|
|                                                                                                                   | Platseebo<br>N = 44 | Ekulizumab<br>N = 43 | P-väärtus | Ekulizumab<br>N = 97 | P-väärtus |
| Patsientide osakaal, kellel hemoglobiinitase ravi lõpuks stabiliseerus                                            | 0                   | 49                   | < 0,001   | Puudub               |           |
| Ravi jooksul üle kantud erütrotsüüdiannuste arv (mediaan)                                                         | 10                  | 0                    | < 0,001   | 0                    | < 0,001   |
| Vereülekannete vältimine ravi jooksul (%)                                                                         | 0                   | 51                   | < 0,001   | 51                   | < 0,001   |
| Laktaatdehüdrogenaasi aktiivsus ravi lõpuks (mediaan, ühikuid liitri kohta)                                       | 2167                | 239                  | < 0,001   | 269                  | < 0,001   |
| Laktaatdehüdrogenaasi kontsentratsiooni kõveraallane pindala ravi lõpuks (mediaan, ühikuid liitri kohta × päevad) | 411 822             | 58 587               | < 0,001   | -632 264             | < 0,001   |
| Vaba hemoglobiin ravi lõpuks (mediaan, mg/dl)                                                                     | 62                  | 5                    | < 0,001   | 5                    | < 0,001   |
| FACIT väsimus (mõju suurus)                                                                                       |                     | 1,12                 | < 0,001   | 1,14                 | < 0,001   |

\* Uuringu C04-002 tulemused viitavad ravieelsete andmete võrdlusele ravijärgsete andmetega.

195-st algselt uuringutes C04-001, C04-002 ja muudes algsetes uuringutes osalenud patsiendist kaasati pikaajalisse jätku-uuringusse (E05-001) ekulizumabiga ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid. Kõikidel neil patsientidel püsis intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine kogu ravi ajal ekulizumabiga, mis kestis 10 kuni 54 kuud. Ekulizumabiga ravimise tulemusena tromboosinähtude sagedus vähenes võrreldes ravieelse ajaga.

See tulemus ilmnes aga kontrollrühmata kliinilistes uuringutes.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registri (M07-001) abil hinnati ekulizumabi efektiivsust varem erütrotsüütide ülekandeid mittesaanud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel. Neil patsientidel oli kõrge haiguse aktiivsus, mis määratleti suurenenud hemolüüsiga (LDH  $\geq 1,5 \times$  ULN) ja ühe või mitme seotud kliinilise tunnuse olemasoluga: väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düsnoe), aneemia (hemoglobiini sisaldus veres < 100 g/l), raske veresoonkonna kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäired.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registrisse kuulunud ekulizumabiga ravitud patsientidel täheldati hemolüüsi ja sellega seotud sümptomite vähenemist. 6 kuud ekulizumabiga ravitud varem erütrotsüütide ülekandeid mittesaanud patsientidel vähenes oluliselt ( $p < 0,001$ ) LDH tase (mediaan LDH 305 U/l; tabel 5). 74% ekulizumabiga ravitud patsientidest, kes ei olnud eelnevalt saanud vereülekannet, tundsid kliiniliselt olulist paranemist FACIT väsimuse skoori järgi (s.t suurenes 4 või enam punkti) ja 84% EORTC väsimuse skoori järgi (s.t vähenes 10 või enam punkti).

**Tabel 5. Efektiivsuse tulemused (LDH tase ja FACIT väsimus) varem erütrotsüütide ülekandeid mittedaanud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel M07-001 registris**

| M07-001                                            |                                        |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Parameeter                                         | Ravi ekulizumabiga<br>Vereülekanneteta |
| LDH taseme algväärtus<br>(mediaan, U/l)            | N = 43<br>1447                         |
| LDH tase 6. kuuks<br>(mediaan, U/l)                | N = 36<br>305                          |
| FACIT väsimuse skoori algväärtus<br>(mediaan)      | N = 25<br>32                           |
| FACIT väsimuse skoor viimasel hindamisel (mediaan) | N = 31<br>44                           |

FACIT väsimust mõõdetakse skaalal 0-52, kus suuremad väärtused näitavad vähem väsimust.

#### *Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom*

aHUS-i ravis kasutati ekulizumabi efektiivsuse hindamiseks nelja 100 patsiendiga prospektiivse, kontrollrühmaga uuringut, millest kolmes osalesid täiskasvanud ja noorukieas patsiendid (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) ja ühes lapsed ja noorukid (C10-003), ja ühe 30 patsiendiga retrospektiivse uuringu (C09-001r) andmeid.

Uuring C08-002A/B oli prospektiivne, kontrollrühmaga avatud uuring, kus osalesid varajases staadiumis atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (aHUS) patsiendid, kellel esinesid plasmavahetusest või -infusioonist (PE/PI) hoolimata trombootilise mikroangiopaatia kliinilised ilmingud (trombotsüütide arv  $\leq 150 \times 10^9/l$ ) ning seerumi laktaadi dehüdrogenaasi ja kreatiniini normivahemiku ülempiirist kõrgem tase. Uuring C08-003A/B oli prospektiivne, kontrollrühmaga avatud uuring, kus osalesid kauem kestnud aHUS-iga patsiendid, kellel puudusid trombootilise mikroangiopaatia kliinilised ilmingud ning kes said pikaajalist plasmavahetust või –infusiooni ( $\geq 1$  plasmavahetus või –infusioonravi iga kahe nädala järel ning mitte üle 3 plasmavahetuse või –infusioonravi/nädalas vähemalt 8 nädala jooksul enne esimese annuse manustamist). Mõlemas prospektiivses uuringus raviti patsiente ekulizumabiga 26 nädala vältel ning enamik patsiente kaasati pikaajalisse avatud jätku-uuringusse. Kõikidel mõlemasse prospektiivsesse uuringusse kaasatud patsientidel oli ADAMTS-13 tase üle 5%.

Patsiendid said meningokokk-vaktsiini enne ekulizumabi saamist või profülaktilist ravi sobivate antibiootikumidega kuni 2 nädalat pärast vaksineerimist. Kõikides uuringutes oli aHUS-iga täiskasvanutele ja noorukitele manustatav ekulizumabi annus 900 mg iga  $7 \pm 2$  päeva järel 4 nädala jooksul, millele järgnes 1200 mg manustamine  $7 \pm 2$  päeva hiljem, seejärel 1200 mg manustamine iga  $14 \pm 2$  päeva järel ülejäänud uuringu kestel. Ekulizumabi manustati 35 minutit kestva veeniinfusiooni teel. Lastele ja noorukitele kehakaaluga alla 40 kg määrati annustamisskeem farmakokineetilise simulatsiooni alusel, mis määras kindlaks kehakaalul põhineva soovitatava annuse ja manustamisskeemi (vt lõik 4.2).

Esmased tulemusnäitajad olid trombotsüütide arvu muutus algväärtusest uuringus C08-002A/B ja trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumine uuringus C08-003A/B. Täiendavad tulemusnäitajad olid trombootilise mikroangiopaatia ravi sagedus, verenäitajate normaliseerumine, trombootilise mikroangiopaatia täielik taandumine, seerumi laktaadi dehüdrogenaasi taseme muutused, neerufunktsioon ja elukvaliteet. Trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumist määratleti kui järgmiste näitajate puudumist vähemalt 12 nädala jooksul: trombotsüütide arvu langus  $> 25\%$  algväärtusest, plasmavahetus või –infusioon ja esmakordne dialüüs. Trombootilise mikroangiopaatia ravi määratleti kui plasmavahetust või –infusiooni või esmakordset dialüüsi. Verenäitajate normaliseerumist määratleti kui

trombotsüütide arvu normaliseerumist ja seerumi laktaadi dehüdrogenaasi taseme püsimumist  $\geq 2$  järjestikusel mõõtmisel  $\geq 4$  nädala jooksul. Trombootilise mikroangiopaatia täielikku taandumist määratleti kui verenäitajate normaliseerumist ja seerumi kreatiniinisalduse  $\geq 25\%$  languse püsimumist  $\geq 2$  järjestikusel mõõtmisel  $\geq 4$  nädala jooksul. Algnäitajad on toodud tabelis 6.

**Tabel 6. Patsientide demograafilised andmed ja näitajad uuringutes C08-002A/B ja C08-003A/B**

|                                                                                                                                  | <b>C08-002A/B</b>           | <b>C08-003A/B</b>           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                  | <b>Ekulizumab</b><br>N = 17 | <b>Ekulizumab</b><br>N = 20 |
| Aeg esmasest diagnoosimisest kuni skriininguni kuudes, mediaan (min, max)                                                        | 10 (0,26; 236)              | 48 (0,66; 286)              |
| Aeg praegu esineva trombootilise mikroangiopaatia episoodi kliinilisest ilmnemisest kuni skriininguni kuudes, mediaan (min, max) | < 1 (< 1; 4)                | 9 (1; 45)                   |
| Plasmavahetuse või -infusiooni kordade arv praegu esineva trombootilise mikroangiopaatia episoodi raviks, mediaan (min, max)     | 17 (2; 37)                  | 62 (20; 230)                |
| Plasmavahetuse või -infusiooni kordade arv 7 päeva jooksul enne ekulizumabi esimese annuse manustamist, mediaan (min, max)       | 6 (0; 7)                    | 2 (1; 3)                    |
| Trombotsüütide arvu algväärtus ( $\times 10^9/l$ ), keskmine (SD)                                                                | 109 (32)                    | 228 (78)                    |
| Seerumi laktaadi dehüdrogenaasi algväärtus (U/l), keskmine (SD)                                                                  | 323 (138)                   | 223 (70)                    |
| Tuvastatud mutatsioonita patsiendid, n (%)                                                                                       | 4 (24)                      | 6 (30)                      |

Uuringus C08-002A/B manustati aHUS-iga patsientidele ekulizumabi minimaalselt 26 nädala jooksul. Pärast esialgse 26-nädalase raviperioodi lõppu kaasati enamik patsiente jätku-uuringusse, kus neile jätkuvalt manustati ekulizumabi. aHUS-i uuringus C08-002A/B kestis ravi ekulizumabiga keskmiselt ligikaudu 100 nädalat (vahemikus: 2 kuni 145 nädalat).

Pärast ravi algust ekulizumabiga täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist ja trombotsüütide arvu suurenemist algväärtusest. Pärast ravi algust ekulizumabiga täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist kõigil patsientidel. Tabelis 7 on kokkuvõtlikult toodud aHUS-i uuringu C08-002A/B efektiivsuse tulemused. Kõikide efektiivsuse tulemusnäitajate esinemissagedused paranesid või püsisid 2 aastat kestnud ravi ajal. Kõikidel ravivastusega uuringus osalejatel püsis täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus. Kui ravi jätkati kauem kui 26 nädalat, saavutati püsiv täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus veel kahel patsiendil tänu LDH normaliseerumisele (1 patsiendil) ja seerumi kreatiniinitaseme langusele (2 patsiendil).

Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) mõõtmisel leiti, et ravi jooksul ekulizumabiga paranes ja püsis neerufunktsioon. Neli patsienti viiest, kes vajasis dialüüsi uuringusse kaasamise ajal, ei vajanud ravi ajal ekulizumabiga enam dialüüsi, ühel patsiendil tekkis esmakordselt vajadus dialüüsile. Patsiendid teavitasid terviseiga seotud elukvaliteedi paranemisest.

aHUS-i uuringus C08-002A/B oli ekulizumabiga saadava ravi toime sarnane nii tuvastatud komplemendi reguleerivate faktorproteiinide sisaldavate geenmutatsioonidega kui geenmutatsioonideta patsientidel.

Uuringus C08-003A/B manustati aHUS-iga patsientidele ekulizumabi minimaalselt 26 nädala jooksul. Pärast esialgse 26-nädalase raviperioodi lõppu kaasati enamik patsiente jätku-uuringusse, kus neile jätkuvalt manustati ekulizumabi. aHUS-i uuringus C08-003A/B kestis ravi ekulizumabiga keskmiselt ligikaudu 114 nädalat (vahemikus: 26 kuni 129 nädalat). Tabelis 7 on kokkuvõtlikult toodud aHUS-i uuringu C08-003A/B efektiivsuse tulemused.

aHUS-i uuringus C08-003A/B oli ekulizumabiga saadava ravi toime sarnane nii tuvastatud komplemendi reguleerivate faktorproteiinide sisaldavate geenmutatsioonidega kui geenmutatsioonideta patsientidel. Pärast ravi algust ekulizumabiga täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse

vähennemist kõigil patsientidel. Kõikide efektiivsuse tulemusnäitajate esinemissagedused paranesid või püsisid 2 aastat kestnud ravi ajal.

Kõikidel ravivastusega uuringus osalejatel püsis täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus. Kui ravi jätkati kauem kui 26 nädalat, saavutati püsiv täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus veel kuuel patsiendil tänu seerumi kreatiniinitaseme langusele. Ükski patsient ei vajanud ravi ajal ekulizumabiga esmakordselt dialüüsi. Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (eGFR) mõõtmisel leiti, et ravi jooksul ekulizumabiga paranes neerufunktsioon.

**Tabel 7. Efektiivsuse tulemused prospektiivsetes aHUS-i uuringutes C08-002A/B ja C08-003A/B**

|                                                                                                                                                                                                         | C08-002A/B N = 17                                   |                                                     | C08-003A/B N = 20                         |                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                         | 26 nädala pärast                                    | 2 aasta pärast <sup>1</sup>                         | 26 nädala pärast                          | 2 aasta pärast <sup>1</sup>               |
| Trombotsüütide arvu normaliseerumine<br>Kõik patsiendid, n (%) (95% CI) Hälbinud<br>algväärtusega patsiendid, n/n (%)                                                                                   | 14 (82)<br>(57...96)<br>13/15 (87)                  | 15 (88)<br>(64...99)<br>13/15 (87)                  | 18 (90)<br>(68...99) 1/3<br>(33)          | 18 (90)<br>(68...99) 1/3<br>(33)          |
| Trombootilise mikroangiopaatia episoodide<br>puudumine, n (%) (95% CI)                                                                                                                                  | 15 (88)<br>(64...99)                                | 15 (88)<br>(64...99)                                | 16 (80)<br>(56...94)                      | 19 (95)<br>(75...99)                      |
| Trombootilise mikroangiopaatia ravi<br>sagedus<br>Sagedus päevas enne ekulizumabi<br>manustamist, mediaan (min, max) Sagedus<br>päevas ekulizumabi manustamise ajal,<br>mediaan (min, max)<br>p-väärtus | 0,88<br>(0,04; 1,59)<br>0 (0; 0,31)<br>$P < 0,0001$ | 0,88<br>(0,04; 1,59)<br>0 (0; 0,31)<br>$P < 0,0001$ | 0,23<br>(0,05; 1,09)<br>0<br>$P < 0,0001$ | 0,23<br>(0,05; 1,09)<br>0<br>$P < 0,0001$ |
| Kroonilise neerupuudulikkuse<br>paranemine $\geq 1$ staadiumi võrra, n (%)<br>(95% CI)                                                                                                                  | 10 (59)<br>(33...82)                                | 12 (71)<br>(44...90)                                | 7 (35)<br>(15...59)                       | 12 (60)<br>(36...81)                      |
| eGFR muutus ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : mediaan<br>(vahemik)                                                                                                                                           | 20 (-1, 98)                                         | 28 (3, 82)                                          | 5 (-1, 20)                                | 11 (-42, 30)                              |
| eGFR paranemine<br>$\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (95% CI)                                                                                                                                | 8 (47)<br>(23...72)                                 | 10 (59)<br>(33...82)                                | 1 (5)<br>(0...25)                         | 8 (40) (19...64)                          |
| Hemoglobiinisalduse muutus<br>> 20 g/l, n (%) (95% CI)                                                                                                                                                  | 11 (65)<br>(38...86) <sup>2</sup>                   | 13 (76)<br>(50...93)                                | 9 (45)<br>(23...68) <sup>3</sup>          | 13 (65)<br>(41...85)                      |
| Verenäitajate normaliseerumine, n (%)<br>(95% CI)                                                                                                                                                       | 13 (76)<br>(50...93)                                | 15 (88)<br>(64...99)                                | 18 (90)<br>(68...99)                      | 18 (90)<br>(68...99)                      |
| Trombootilise mikroangiopaatia täielik<br>taandumine, n (%) (95% CI)                                                                                                                                    | 11 (65)<br>(38...86)                                | 13 (76)<br>(50...93)                                | 5 (25)<br>(9...49)                        | 11 (55)<br>(32...77)                      |

<sup>1</sup> Andmete lõppemisel (20. aprillil 2012).

<sup>2</sup> Uuring C08-002: 3 patsiendile manustati erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA), mille manustamine lõpetati pärast ekulizumab-ravi alustamist.

<sup>3</sup> Uuring C08-003: 8 patsiendile manustati erütropoeesi stimuleerivaid aineid (ESA), mille manustamine lõpetati 3 patsiendil ekulizumab-ravi ajal.

Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringus C10-004 osales 41 patsienti, kellel esines trombootilise mikroangiopaatia (TMA) nähte. Uuringusse kaasamiseks pidi patsientide trombotsüütide arv olema < normi alampiirist (LLN) ning neil pidi olema tõendeid hemolüüsisist, näiteks seerumi LDH taseme tõus ja seerumi kreatiniinitase üle normi ülempiiri, vajamata kroonilist dialüüsi.

Patsientide vanuse mediaan oli 35 (vahemik: 18...80 aastat). Kõigil atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse C10-004 kaasatud patsientidel oli ADAMTS-13 tase kõrgem kui 5%. 51%-l patsientidest oli määratud kindlaks komplementi reguleeriva faktori mutatsioon või autoantikehad.

Kokku 35 patsienti raviti enne ekulizumabi PE/PI-ga. Tabelis 8 on esitatud kokkuvõtte atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse C10-004 kaasatud patsientide põhilistest ravieelsetest kliinilistest ja haigusega seotud iseärasustest.

**Tabel 8. Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse C10-004 kaasatud patsientide ravieelsed iseärasused**

| Parameeter                                                                                                                      | aHUS uuring C10-004<br>N = 41 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Aeg atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi diagnoosimisest kuni esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max)      | 0,79 (0,03; 311)              |
| Aeg praeguse trombootilise mikroangiopaatia kliinilisest avaldumisest kuni esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max) | 0,52 (0,03; 19)               |
| Ravieelne trombotsüütide arv ( $\times 10^9/l$ ), mediaan (min, max)                                                            | 125 (16; 332)                 |
| Ravieelne LDH ( $\bar{U}/l$ ), mediaan (min, max)                                                                               | 375 (131; 3318)               |
| Ravieelne eGFR ( $ml/min/1,73 m^2$ ), mediaan (min, max)                                                                        | 10 (6; 53)                    |

aHUS-i uuringus C10-004 manustati patsientidele ekulizumabi vähemalt 26 nädalat.

Pärast algse 26-nädalase raviperioodi lõppu soovis enamik patsiente korduvat annustamist jätkata.

Pärast ravi alustamist ekulizumabiga täheldati terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist ja trombotsüütide arvu kasvu ravieelse tasemega võrreldes. Ekulizumab vähendas komplemendi vahendatud trombootilise mikroangiopaatia aktiivsust, mida näitas trombotsüütide keskmise arvu suurenemine ravieelse tasemega võrreldes 26. nädalaks. aHUS-i uuringus C10-004 suurenes keskmine ( $\pm SD$ ) trombotsüütide arv ravieelselt tasemelt  $119 \pm 66 \times 10^9/l$  ühe nädalaga tasemeni  $200 \pm 84 \times 10^9/l$ ; see toime püsis 26. nädalani (keskmine trombotsüütide arv ( $\pm SD$ ) 26. nädalal:  $252 \pm 70 \times 10^9/l$ ).

Glomerulaarfiltratsiooni kiirusega mõõdetud neerufunktsioon paranes ravi ajal ekulizumabiga.

24 patsiendist, kes vajasisid ravieelset dialüüsi, said 20 ravi ajal ekulizumabiga dialüüsist loobuda.

aHUS-i uuringu C10-004 tulemused efektiivsuse osas on esitatud tabelis 9.

**Tabel 9. Prospektiivse aHUS-i uuringu C10-004 tulemused efektiivsuse osas**

| Efektiivsuse parameeter                                                                                                                                         | aHUS-i uuring C10-004 (N = 41)<br>26. nädalal |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Trombotsüütide arvu muutus 26. nädalaks ( $10^9/l$ )                                                                                                            | 111 (−122; 362)                               |
| Hematoloogiline normaliseerumine, n (%)                                                                                                                         | 36 (88)                                       |
| Hematoloogilise normaliseerumise mediaanne kestus, nädalates (vahemik) <sup>1</sup>                                                                             | 46 (10; 74)                                   |
| Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus, n (%) Täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse mediaanne kestus, nädalates (vahemik) <sup>1</sup> | 23 (56)<br>42 (6; 74)                         |
| Trombootilise mikroangiopaatia nähtudeta seisund, n (%) 95% usaldusvahemik                                                                                      | 37 (90)<br>77; 97                             |
| Igapäevase trombootilise mikroangiopaatia protseduuri sagedus, mediaan (vahemik) enne ekulizumabi ravi ajal ekulizumabiga                                       | 0,63 (0; 1,38)<br>0 (0; 0,58)                 |

<sup>1</sup> Andmete lõppemise tõttu (4. septembril 2012), ekulizumabiga saadud ravi mediaanne kestus 50 nädalat (vahemik: 13 nädalat kuni 86 nädalat).

Pikemaajaline ravi ekulizumabiga (keskmine 52 nädalat vahemikus 15–126 nädalat) oli seotud kliiniliselt olulise paranemise kõrgema määraga täiskasvanud aHUS patsientidel. Kui ravi

ekulizumabiga kestis kauem kui 26 nädalat, saavutati lisaks kolmel patsiendil (63% patsientidest) täielik TMA ravivastus ja veel neljal patsiendil (98% patsientidest) hematoloogiline normaliseerumine. Viimasel hindamisel, 25 patsiendil 41-st (61%) saavutati eGFR paranemine  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> algväärtusest.

### Lapsed

#### *Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria*

Uuringus M07-005 manustati ekulizumabi kokku 7 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lapsele mediaanse kehakaaluga 57,2 kg (vahemikus 48,6 kuni 69,8 kg) ja vanuses 11 kuni 17 aastat (mediaanne vanus: 15,6 aastat).

Lastel kaasnes ettenähtud annustamisskeemikohase ekulizumabraviga intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine, mõõdetuna seerumi LDH-tasemega. Selle tulemusena vähenes ka märgatavalt või kadus vereülekannete vajadus ja hakkas paranema üldine funktsioon. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga laste ekulizumabravi efektiivsus tundub olevat kooskõlas paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria otsustava tähtsusega uuringutesse (C04-001 ja C04-002) kaasatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide tulemustega (tabelid 4 ja 10).

**Tabel 10. Efektiivsusega seotud tulemused laste paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria uuringus M07-005**

|                                                                                            | Keskmine<br>(standardhälve) | P-väärtus                            |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
|                                                                                            |                             | Wilcoxon<br>märgistatud<br>astaktest | Paarisvalimi t-<br>test |
| LDH väärtuse muutus algväärtusest 12. nädalaks (Ü/l)                                       | -771 (914)                  | 0,0156                               | 0,0336                  |
| LDH AUC (Ü/l x päev)                                                                       | -60 634<br>(72 916)         | 0,0156                               | 0,0350                  |
| Plasma vaba hemoglobiini muutus algväärtusest 12. nädalaks (mg/dl)                         | -10,3 (21,13)               | 0,2188                               | 0,1232                  |
| III tüüpi punaliblede kloori suuruse muutus algväärtusest (hålbivate rakkude protsent)     | 1,80 (358,1)                |                                      |                         |
| Muutus algväärtusest PedsQL™ 4.0 üldisel põhiskaalal 12. nädalaks (patsiendid)             | 10,5 (6,66)                 | 0,1250                               | 0,0256                  |
| Muutus algväärtusest PedsQL™ 4.0 üldisel põhiskaalal 12. nädalaks (lapsevanemad)           | 11,3 (8,5)                  | 0,2500                               | 0,0737                  |
| Muutus algväärtusest PedsQL™ mitmemõõtmelisel väsimuse skaalal 12. nädalaks (patsiendid)   | 0,8 (21,39)                 | 0,6250                               | 0,4687                  |
| Muutus algväärtusest PedsQL™ mitmemõõtmelisel väsimuse skaalal 12. nädalaks (lapsevanemad) | 5,5 (0,71)                  | 0,5000                               | 0,0289                  |

#### *Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom*

aHUS-i uuringus C09-001r said ravi ekulizumabiga kokku 15 last (vanuses 2 kuud kuni alla 12 eluaasta). 47% patsientidest leiti komplementi reguleeriva faktori mutatsioon või autoantikeha. Aja mediaan aHUS-i diagnoosist kuni ekulizumabi esimese annuseni oli 14 kuud (vahemik < 1, 110 kuud). Aja mediaan olemasolevatest trombootilise mikroangiopaatia ilmingutest kuni ekulizumabi esimese annuseni oli 1 kuu (vahemik < 1 kuni 16 kuud). Alla 2-aastastel lastel (n = 5) oli ravi

kestuse mediaan ekulizumabiga 16 nädalat (vahemikus 4 kuni 70 nädalat) ja 2 kuni alla 12-aastastel lastel (n = 10) 31 nädalat (vahemikus 19 kuni 63 nädalat).

Kokkuvõtlikult võib öelda, et efektiivsuse tulemused nendel lastel olid kooskõlas efektiivsuse tulemustega patsientidel, kes olid kaasatud aHUS-i pöördelise tähtsusega uuringutesse C08-002 ja C08-003 (tabel 6). Ükski laps ei vajanud ravi ajal ekulizumabiga esmakordselt dialüüsi.

**Tabel 11. Efektiivsuse tulemused aHUS-i uuringusse kaasatud lastel C09-001r**

| <b>Efektiivsuse parameeter</b>                                                                                                                                 | <b>&lt; 2 aastat<br/>(n = 5)</b> | <b>2 kuni &lt; 12 aastat<br/>(n = 10)</b> | <b>&lt; 12 aastat<br/>(n = 15)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------|
| Normaliseerunud trombotsüütide arvuga patsiendid, n (%)                                                                                                        | 4 (80)                           | 10 (100)                                  | 14 (93)                            |
| Patsiendid, kes saavutasid trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumise, n (%)                                                                          | 2 (40)                           | 5 (50)                                    | 7 (50)                             |
| Trombootilise mikroangiopaatia ravi sagedus, mediaan (vahemik)<br>Sagedus päevas enne ekulizumabi manustamist<br>Sagedus päevas pärast ekulizumabi manustamist | 1 (0; 2)<br>< 1 (0; < 1)         | < 1 (0,07; 1,46)<br>0 (0; < 1)            | < 1 (0; 2)<br>0 (0; < 1)           |
| Patsiendid, kellel paranes eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)                                                                                   | 2 (40)                           | 6 (60)                                    | 8 (53)                             |

Lastel, kellel esines enne ekulizumabravi lühema aja jooksul olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskeid kliinilisi ilminguid, kaasnes ekulizumabraviga trombootilise mikroangiopaatia kontrolli alla saamine ja neerufunktsiooni paranemine (tabel 11).

Lastel, kellel esines enne ekulizumabravi pikema aja jooksul olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskeid kliinilisi ilminguid, kaasnes ekulizumabraviga trombootilise mikroangiopaatia kontrolli alla saamine. Kuid eelneva pöördumatu neerukahjustuse tõttu neerufunktsioonis muutusi ei olnud (tabel 12).

**Tabel 12. Efektiivsuse tulemused lastel olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskete kliiniliste ilmingute kestvuse uuringus C09-001r**

|                                                                                | <b>Olemasolevate trombootilise mikroangiopaatia raskete kliiniliste ilmingute kestvus</b> |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
|                                                                                | <b>&lt; 2 kuud N = 10 (%)</b>                                                             | <b>&gt; 2 kuud N = 5 (%)</b> |
| Normaliseerunud trombotsüütide arv                                             | 9 (90)                                                                                    | 5 (100)                      |
| Patsiendid, kes saavutasid trombootilise mikroangiopaatia sümptomite puudumise | 8 (80)                                                                                    | 3 (60)                       |
| Patsiendid, kes saavutasid trombootilise mikroangiopaatia episoodide puudumise | 7 (70)                                                                                    | 0                            |
| Patsiendid, kellel paranes eGFR $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)   | 7 (70)                                                                                    | 0*                           |

\*Ühel patsiendil paranes glomerulaarfiltratsiooni kiirus pärast neeru siirdamist.

aHUS-i uuringus C10-003 manustati ekulizumabi kokku 22 lapsele ja noorukile (vanuses 5 kuud kuni 17 aastat).

Uuringus C10-003, millesse kaasamiseks pidi patsientide trombotsüütide arv olema < normi alapiiri (LLN) ning neil pidi olema tõendeid hemolüüsisist, näiteks seerumi LDH tase üle normi ülempiiri ja seerumi kreatiniinitase  $\geq 97$  protsentiili vanuse kohta, vajamata kroonilist dialüüsi. Patsientide vanuse mediaan oli 6,5 aastat (vahemik: 5 kuud kuni 17 aastat). aHUS-i uuringusse C10-003 kaasatud patsientide ADAMTS-13 tase oli üle 5%. 50%-l patsientidest oli määratud kindlaks komplementi reguleeriva faktori mutatsioon või autoantikehad. Kokku 10 patsienti raviti enne ekulizumabi PE/PI-ga. Tabelis 13 on esitatud kokkuvõtte atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi uuringusse

C10-003 kaasatud patsientide põhilistest ravieelsetest kliinilistest ja haigusega seotud iseärasustest.

**Tabel 13. aHUS-i uuringusse C10-003 kaasatud laste ja noorukite põhilised ravieelsed kliinilised ja haigusega seotud iseärasused**

| Parameeter                                                                                                                      | 1 kuu kuni < 12 aastat (N = 18) | Kõik patsiendid (N = 22) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| Aeg atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi diagnoosimisest esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max)           | 0,51 (0,03; 58)                 | 0,56 (0,03; 191)         |
| Aeg praeguse trombootilise mikroangiopaatia kliinilisest avaldumisest kuni esimese uuringuannuseni (kuudes), mediaan (min, max) | 0,23 (0,03; 4)                  | 0,20 (0,03; 4)           |
| Ravieelne trombotsüütide arv ( $\times 10^9/l$ ), mediaan (min, max)                                                            | 110 (19; 146)                   | 91 (19; 146)             |
| Ravieelne LDH (Ü/l), mediaan (min, max)                                                                                         | 1510 (282; 7164)                | 1244 (282; 7164)         |
| Ravieelne eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediaan (min, max)                                                                | 22 (10; 105)                    | 22 (10; 105)             |

aHUS-i uuringus C10-003 manustati patsientidele ekulizumabi vähemalt 26 nädalat. Pärast algse 26-nädalase raviperioodi lõppu soovis enamik patsiente korduvat annustamist jätkata. Pärast ravi alustamist ekulizumabiga täheldati kõikidel patsientidel terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist. Ekulizumab vähendas komplemendi vahendatud trombootilise mikroangiopaatia aktiivsust, mida näitas trombotsüütide keskmise arvu suurenemine ravieelse tasemega võrreldes 26. nädalaks. aHUS-i uuringus C10-003 suurenes keskmine ( $\pm$ SD) trombotsüütide arv ravieelselt tasemelt  $88 \pm 42 \times 10^9/l$  ühe nädalaga tasemeni  $281 \pm 123 \times 10^9/l$ ; see toime püsis 26. nädalani (keskmine trombotsüütide arv ( $\pm$ SD) 26. nädalal:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). Glomerulaarfiltratsiooni kiirusega mõõdetud neerufunktsioon paranes ravi ajal ekulizumabiga. 11 patsiendist, kes vajasisid ravieelset dialüüsi, ei vajanud pärast 15. uuringupäeva dialüüsi enam 9. Ravivastused olid sarnased kõikides vanustes alates 5 kuust kuni 17 aastani. aHUS-i uuringus C10-003 olid ravivastused ekulizumabile sarnased nii komplementi reguleeriva faktori valke kodeerivate geenide kindlaksmääratud mutatsioonidega kui ka nende geenimutatsioonideta ja H-faktori autoantikehadega patsientidel.

aHUS-i uuringu C10-003 tulemused efektiivsuse osas on esitatud tabelis 14.

**Tabel 14. Prospektiivse aHUS-i uuringu C10-003 tulemused efektiivsuse osas**

| Efektiivsuse parameeter                                                                      | 1 kuu kuni < 12 aastat (N = 18) 26. nädalal | Kõik patsiendid (N = 22) 26. nädalal |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| Täielik hematoloogiline normaliseerumine, n (%)                                              | 14 (78)                                     | 18 (82)                              |
| Täieliku hematoloogilise normaliseerumise mediaanne kestus, nädalates (vahemik) <sup>1</sup> | 35 (13; 78)                                 | 35 (13; 78)                          |

|                                                                                                        |                        |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus, n (%)                                               |                        |                        |
| Täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse mediaanne kestus, nädalates (vahemik) <sup>1</sup> | 11 (61)<br>40 (13; 78) | 14 (64)<br>37 (13; 78) |
| Trombootilise mikroangiopaatia nähtudeta seisund, n (%)                                                | 17 (94) –              | 21 (96)<br>77; 99      |
| 95% usaldusvahemik                                                                                     |                        |                        |
| Igapäevase trombootilise mikroangiopaatia protseduuri sagedus, mediaan (vahemik)                       | –                      | 0,4 (0; 1,7)           |
| enne ekulizumabi ravi ajal ekulizumabiga                                                               | –                      | 0 (0; 1,01)            |
| eGFR-i paranemine $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)                                         | 16 (89)                | 19 (86)                |
| eGFR-i muutus ( $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                                                 | 64 (0; 146)            | 58 (0; 146)            |
| 26. nädalaks, mediaan (vahemik)                                                                        |                        |                        |
| Kroonilise neerupuudulikkuse paranemine $\geq 1$ staadiumi võrra, n (%)                                | 14/16 (88)             | 17/20 (85)             |
| PE/PI vajaduseta seisund, n (%)                                                                        | 16 (89)                | 20 (91)                |
| Uue dialüüsi vajaduseta seisund, n (%) 95% usaldusvahemik                                              | 18 (100) –             | 22 (100)<br>85; 100    |

<sup>1</sup> Andmete lõppemise tõttu (12. oktoobril 2012), ekulizumabiga saadava ravi mediaanne kestus 44 nädalat (vahemik: 1 annus kuni 88 nädalat).

Pikemaajaline ravi ekulizumabiga (mediaan 55 nädalat vahemikus 1 päev kuni 107 nädalat) oli seotud kliiniliselt olulise paranemise kõrgema määraga aHUS-ga lastel ja noorukitel. Kui ravi ekulizumabiga kestis kauem kui 26 nädalat, saavutati lisaks ühel patsiendil (68% patsientidest) täielik TMA ravivastus ja veel kahel patsiendil (91% patsientidest) hematoloogiline normaliseerumine. Viimasel hindamisel, 19 patsiendil 22-st (86%) saavutati eGFR paranemine  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> algväärtusest. Ükski ekulizumabiga ravi saanud patsient ei vajanud uut dialüüsi.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Farmakokineetika ja toimeaine metabolism

#### Biotransformatsioon

Inimese antikehad teevad läbi endotsütootilise seedeprotsessi retikuloendoteliaalse süsteemi rakkudes. Ekulizumab sisaldab ainult looduslikke aminohappeid ega tekita teadaolevaid aktiivseid metaboliite. Inimese antikehi kataboliseerivad valdavalt lüsoosomaalsed ensüümid väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

#### Eritumine

Epysqli maksa, neerude, kopsude või seedetrakti kaudu toimuva eritumise/eliminatsiooni hindamiseks ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Normaalsete neerude kaudu antikehi ei eritu ning need jäävad oma suuruse tõttu filtreerumata.

#### Farmakokineetilised parameetrid

40 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendil hinnati ühe kompartmentiga mudeli abil farmakokineetilisi parameetreid pärast korduvate annuste manustamist. Keskmine kliirens oli  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, keskmine jaotusmaht  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg ja keskmine eliminatsiooni

poolväärtusaeg 11,3 ±3,4 päeva. Stabiilne seisund saavutatakse PNH-ga täiskasvanute annustamisskeemi kasutamisel 4 nädalaga.

PNH'ga patsientidel on farmakodünaamiline aktiivsus otseses korrelatsioonis ekulizumabi kontsentratsiooniga seerumis ning madalaima taseme hoidmine üle  $\geq 35$  mikrogrammi/ml blokeerib sisuliselt täielikult hemolüütilise aktiivsuse enamikul PNH-ga patsientidel.

Teises populatsiooni farmakokineetilises analüüsis, mis kasutas standardset ühekambrilist mudelit, kasutati korduvate annuste manustamisel saadud farmakokineetilisi andmeid, mis pärinesid 37-lt aHUS-iga patsiendilt, kes said ekulizumabi soovitatavat raviskeemi uuringutes C08-002A/B ja C08-003A/B. Selle mudeli põhjal oli ekulizumabi kliirens tüüpilise 70 kg kaaluga aHUS-iga patsiendi puhul 0,0139 l/h ja jaotusruumala 5,6 l. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 297 tundi (ligikaudu 12,4 ööpäeva).

Teist populatsiooni farmakokineetilist mudelit rakendati mitme annuse farmakokineetiliste andmete suhtes 22 atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lapsel, kellel kasutati aHUS-i uuringus C10-003 soovitatavat ekulizumabi raviskeemi. Ekulizumabi kliirens ja jaotusmaht sõltuvad kehahassist, mis on lastel kehahassi kategooriast lähtuva annustamisskeemi aluseks (vt lõik 4.2). Ekulizumabi kliirensi väärtused atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lastel kehahassiga 70, 30 ja 10 kg olid vastavalt 10,4, 5,3 ja 2,2 ml/h ja vastavad jaotusmahud olid 5,23, 2,76 ja 1,21 l. Vastav eritumise poolväärtusaeg jäi peaaegu samaks vahemikus 349...378 h (ligikaudu 14,5...15,8 päeva).

Plasmavahetuse protseduuride käigus hinnati ka ekulizumabi kliirensit ja poolväärtusaega. Plasmavahetus viis ekulizumabi kontsentratsiooni ligikaudu 50% vähenemiseni pärast 1-tunnist protseduuri ja eliminatsiooni poolväärtusaeg vähenes 52,4 tunnini. Täiendav annustamine on soovitatav kui ekulizumabi manustatakse plasmainfusiooni või -vahetust saavatele aHUS patsientidele (vt lõik 4.2).

Kõikidel ekulizumabi soovitatud annustega ravitud patsientidel täheldati kiiret ja püsivat terminaalse komplemendi aktiivsuse vähenemist. aHUS-iga patsientidel on farmakodünaamiline toime otseses korrelatsioonis ekulizumabi kontsentratsiooniga seerumis ning minimaalse kontsentratsiooni püsimine tasemel üle 50–100 mikrogrammi/ml viib terminaalse komplemendi aktiivsuse täieliku blokaadini kõikidel aHUS-iga patsientidel.

Farmakokineetilised parameetrid on PNH-ga ja aHUS-iga patsiendipopulatsioonidel sarnased. Farmakodünaamiline aktiivsus mõõdetuna vaba C5 kontsentratsioonidega  $< 0,5 \mu\text{g/ml}$  on korrelatsioonis terminaalse komplemendi aktiivsuse sisuliselt täieliku blokeerimisega PNH-ga patsientidel.

### Eriühmad

Ekulizumabi farmakokineetika hindamiseks selle manustamisel sool, rassil, vanusel (eakad) või neeru- või maksakahjustuse esinemisel põhinevatele patsientide erirühmadele spetsiifilisi uuringuid läbi viidud pole.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs uuringutest PNH-ga ja aHUS-iga patsientide kohta kogutud andmete põhjal näitas, et sugu, rass, vanus (eakad) või neeru- või maksafunktsiooni kahjustus ekulizumabi farmakokineetikat ei mõjuta.

### Lapsed

Ekulizumabi farmakokineetikat hinnati uuringus M07-005 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lastel (vanuses 11 kuni vähem kui 18 aastat) ja uuringutes C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 aHUS-iga lastel (vanuses 2 kuud kuni vähem kui 18 aastat). Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et PNH ja aHUS-i korral oli kehakaal oluline ühismuutuja, mistõttu tuleb lastele määrata annus kehakaalu põhjal.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ekulizumabi spetsiifilist toimet C5-le inimese vereseerumis hinnati kahes *in vitro* uuringus.

Ekulizumabi kudedes ristreageerimise hindamiseks uuriti selle seondumist 38 erineva inimkoega. C5 ekspressioon selles uuringus kasutatud inimkudedes on kooskõlas C5 ekspressiooni kohta avaldatud andmetega, sest C5-t on leitud silelihaskoes, vöötlihaskoes ja proksimaalsete neerutorukeste epiteelkoes. Ootamatut kudede ristreageerimist ei täheldatud.

Ekulizumabiga ei ole loomade reproduktsooniuuringuid läbi viidud selle farmakoloogilise toime puudumise tõttu teistel liikidel peale inimese.

26-nädalases toksilisuse uuringus hiirtega, milles kasutati hiire C5 vastast asendusantikeha, ei mõjutanud ravi ühtki uuritud toksilisuse parameetrit. Ravi blokeeris uuringu ajal efektiivselt nii emaste kui ka isaste hiirte hemolüütilist aktiivsust.

Hiirte reproduktsoonitoksilisuse uuringutes, milles kasutati terminaalset kompleменти pärssivat asendusantikeha ning mille abil hinnati C5 blokaadi ohutust reproduktiivsusele, ei täheldatud selgeid raviga seotud toimeid ega kõrvaltoimeid. Nendes uuringutes hinnati ka fertiilsust ja embrüo varast arengut, arengutoksilisust ning pre- ja postnataalset arengut.

Kui emasloom puutus organogeneesi ajal kokku antikehaga, tekkis antikehade suurema annuse (ligikaudu 4 korda suurem inimese soovituslikust maksimaalsest ekulizumabi annusest, kehamasside võrdluse alusel) saanud emasloomade 230 järglasest kahel juhul reetina düsplaasia ja ühel juhul nabasong; see kokkupuude ei suurendanud aga loote või vastsündinu surmajuhtumite sagedust.

Ekulizumabi võimaliku genotoksilise või kantserogeensuse hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdiveisinikfosfaatmonohüdraat  
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat  
Trehaloosdihüdraat  
Polüsorbaat 80 (E 433)  
Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

Enne lahjendamist

3 aastat temperatuuril 2 °C...8 °C.

Epysqlit võib hoida maksimaalselt 30 °C temperatuuril ühe kuni 2-kuulise perioodi jooksul, ületamata siiski algset kõlblikkusaega. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna.

## Pärast lahjendamist

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud iga lahjendi puhul järgmiselt:

- lahjendiks naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahus: 3 kuud temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, seejärel kuni 72 tundi toatemperatuuril (kuni 30 °C);
- lahjendiks glükoosi 5% vesilahus: 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ja pärast külmkapist väljavõtmist toatemperatuuril (kuni 30 °C).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe manustada. Kui seda ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohiks tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused temperatuuril kuni 30 °C enne ravimpreparaadi lahendamist vt lõik 6.3.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

30 ml kontsentraati korgi (kaetud klooritud butüülkummi) ja ümbrise (alumiinium) ning eemaldatava kattega (polüpropüleen) viaalis (I tüüpi klaas).

Pakendi suurus on üks viaal.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne manustamist tuleb Epysqli lahust visuaalselt kontrollida, et selles ei oleks lahustumata osakesi ega värvusemuutusi. Lahust, milles täheldatakse lahustumata osakesi või värvusemuutusi, ei tohi kasutada.

*Juhised:*

Lahustamisel ja lahjendamisel tuleb järgida hea tava nõudeid ja eelkõige aseptika töövõtteid.

Tõmmake kogu Epysqli kogus steriilse süstlaga viaalist (viaalidest) välja.

Kandke soovitatav annus infusioonikotti.

Lahjendage Epysqli lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml, lisades selle infusioonikotti ja kasutades lahjendina naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust või glükoosi 5% vesilahust.

5 mg/ml lahjendatud lahuse lõplik kogus on 300 mg annuse korral 60 ml, 600 mg annuse korral 120 ml, 900 mg annuse korral 180 ml ja 1200 mg annuse korral 240 ml. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Loksutage infusioonikotti lahjendatud lahusega ettevaatlikult, et tagada ravimi ja lahusti põhjalik segunemine.

Laske lahjendatud lahusel enne manustamist toaõhu (kuni 30 °C) mõjul soojeneda toatemperatuurini.

Viaali jäänud kasutamata osa tuleb kohe ära visata.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/23/1735/001

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. mai 2023

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Patheon Biologics Australia Pty Ltd  
37 Kent Street  
Woolloongabba QLD 4102  
Austraalia

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.)

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

### **• Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja lepib ravimi teabematerjalide, sealhulgas patsiendikaardi üksikasjades kokku iga riigi pädeva ametiasutusega ja rakendab riigis neid programme, et tagada järgmist:

Kõik tervishoiutöötajad, kes võivad ekulizumabi välja kirjutada, saavad sobiva teabematerjali.

Kõik ekulizumabiga ravitavad patsiendid saavad patsiendikaardi.

Ravimi väljakirjutajatele või apteekritele, kes kavatsevad Epysqlit välja kirjutada/väljastada, saadetakse vaktsineerimise kohta meeldetuletused.

Teabematerjal peab olema riigi pädeva ametiasutusega kooskõlastatud ja sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte;
- pakendi infoleht;
- tervishoiutöötaja juhend;
- patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhend;
- patsiendikaart;
- ravimi väljakirjutajatele või apteekritele, kes kavatsevad Epysqlit välja kirjutada/väljastada, saadetakse vaktsineerimise kohta meeldetuletused.

**Teabematerjal tervishoiutöötajatele peab sisaldama:**

- ravimi omaduste kokkuvõtet;
- tervishoiutöötaja juhendit.

**Juhend tervishoiutöötajale ravimi väljakirjutamiseks peab sisaldama järgmisi põhipunkte:**

- ravi ekulizumabiga suurendab raskete, eriti *Neisseria meningitidis*'est ja teistest *Neisseria* liikidest põhjustatud infektsioonide ja sepsise, sealhulgas dissemineerunud gonorröa tekkimise riski;
- kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni nähtude suhtes;
- vajadus vaktsineerida patsiendid *Neisseria meningitidis*'e vastu ja/või anda profülaktilist antibiootikumravi kaks nädalat enne ekulizumabi saamist. Patsiente tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele;
- vajadus selgitada patsientidele/lapsevanematele/hooldajatele järgmist ja veenduda, et nad on aru saanud:
  - ekulizumabraviga kaasnevad riskid,
  - sepsise / raske infektsiooni nähud ja sümptomid ja kuidas nende tekkimisel toimida,
  - patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhendid ja nende sisu,
  - vajadus kanda kaasas patsiendikaarti ja öelda kõikidele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ekulizumabravi,
  - vaktsineerimiste ja profülaktilise antibiootikumravi ja revaktsineerimise nõue vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele.

**Teabematerjal patsientidele/lapsevanematele/hooldajatele peab sisaldama:**

- pakendi infolehte;
- patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhendit;
- patsiendikaarti.

**Patsiendi/lapsevanema/hooldaja juhend peab sisaldama järgmisi põhipunkte:**

- ravi ekulizumabiga suurendab raskete, eriti *Neisseria meningitidis*'est ja teistest *Neisseria* liikidest põhjustatud infektsioonide, sealhulgas dissemineerunud gonorröa tekkimise riski;
- raske infektsiooni nähud ja sümptomid ja vajadus saada kiiresti arstiabi;
- patsiendikaart ja vajadus seda kaasas kanda ja öelda kõikidele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ekulizumabravi;
- patsient peab olema vaktsineeritud ja revaktsineeritud vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele;
- ekulizumabravi eelse meningokokkivastase vaktsineerimise ja/või profülaktilise antibiootikumravi nõue;
- nõue vaktsineerida lapsi enne ekulizumabravi saamist pneumokoki ja *Haemophilus influenzae* vastu;
- raskete trombootiliste mikroangiopaatiliste tüsistuste tekkimise risk (aHUS-i puhul) pärast ekulizumabravi katkestamist või selle manustamise edasilükkamist, nende nähud ja sümptomid ja soovitus enne ekulizumabravi katkestamist või selle manustamise edasilükkamist pidada nõu ravi määranud tervishoiutöötajaga.

Patsiendikaardil peavad olema kirjas:

- infektsiooni ja sepsise nähud ja sümptomid;
- hoiatus, et nende tekkimisel tuleb kohe otsida arstiabi;
- märged, et patsient kasutab ekulizumabi;
- märged, et patsienti tuleb vaktsineerida ja revaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele;
- vaktsineerimise ja revaktsineerimise kuupäevad peavad olema märgitud patsiendikaardile;
- tervishoiutöötaja kontaktandmed lisateabe saamiseks.

Müügiloa hoidja saadab üks kord aastas ravi määravatele tervishoiutöötajatele või ravimit väljastavatele apteekritele meeldetuletuse kontrollida tema ekulizumabi saavate patsientide *Neisseria meningitidis*'e vastase (re)vaktsineerimise vajadust.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**KARP**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Epysqli 300 mg infusioonilahuse kontsentraat  
ekulizumab

### 2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg (10 mg/ml) ekulizumabi.  
Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 5 mg/ml.

### 3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat, trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

Täpsem teave on pakendi infolehel.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat  
1 viaal 30 ml (10 mg/ml)

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP  
Lahjendatud ravimi kõlblikkusaega lugege pakendi infolehest.

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/23/1735/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mittelisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Epysqli 300 mg infusioonilahuse kontsentraat  
ekulizumab  
Intravenoosne pärast lahjendamist

**2. MANUSTAMISVIIS**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**3. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

30 ml (10 mg/ml)

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Epysqli 300 mg infusioonilahuse kontsentraat ekulizumab**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Epysqli ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Epysqli kasutamist
3. Kuidas Epysqlit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Epysqlit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Epysqli ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis ravim on Epysqli**

Epysqli sisaldab toimeainena ekulizumabi, mis kuulub monoklonaalsete antikehade ravimiklassi. Ekulizumab seondub kehas spetsiifilise valguga, mis tekitab põletikku, ja püüab selle aktiivsust ning seeläbi hoiab ära organismi võimet rünnata ja hävitada selle enda tundlikke vererakke, neere, lihaseid või nägemisnärve ning seljaaju.

##### **Milleks Epysqlit kasutatakse**

###### **Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria**

Epysqlit kasutatakse vereringehaiguse paroksüsmaalse (hootise) öise hemoglobinuuriaga (PNH) täiskasvanud patsientide ja laste raviks. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral võivad vere punalibled kehas hävida, mis tekitab verevaegust (aneemiat), väsimust, funktsioonihäireid, valu, uriini tumenemist, õhupuudust ja verehüüvete (trombide) tekkimist. Ekulizumab võib blokeerida organismi reageerimist põletikule ja võimet rünnata ja hävitada selle enda tundlikke paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud vererakke.

###### **Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom**

Epysqlit kasutatakse täiskasvanud patsientidel ja lastel veresüsteemi ja neerusid mõjutava haiguse atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) raviks. Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi korral võivad neeru- ja vererakud, sealhulgas trombotsüüdid, põletikuliseks muutuda, mis tekitab verevaegust (trombotsütopeeniat ja aneemiat), neerufunktsiooni langust või kadumist, verehüüvete (trombide) tekkimist, väsimust ja funktsioonihäireid. Ekulizumab võib blokeerida organismi põletikureaktsiooni ja võimet rünnata ja hävitada selle enda tundlikke vere- ja neerurakke.

## 2. Mida on vaja teada enne Epysqli kasutamist

### Epysqlit ei tohi kasutada

- kui te olete ekulizumabi või hiiretoodetest valmistatud valkude, muude monoklonaalsete antikehade või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te ei ole meningokokkinfektsiooni vastu vaktsineeritud, välja arvatud juhul, kui te võtate antibiootikume infektsiooni tekkimise riski vähendamiseks kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest;
- kui teil on meningokokkinfektsioon.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

#### Meningokokkinfektsiooni ja teiste *Neisseria* infektsioonide oht

Ravi Epysqliga võib vähendada loomulikku vastupanu infektsioonide, eriti teatavate meningokokkinfektsiooni (raske põletikuline protsess ajukelmetel ja sepsis) ja teisi *Neisseria* põhjustatud infektsioone, sealhulgas gonorröad, põhjustavate organismide suhtes.

Enne Epysqli võtmist pidage nõu oma arstiga, kes vajaduse korral vaktsineerib teid meningokokkinfektsiooni põhjustava organismi *Neisseria meningitidis* vastu vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist või kontrollib, et te võtate antibiootikume infektsiooniohu vähendamiseks kuni 2 nädalat pärast teie vaktsineerimist. Kontrollige, et kas teie varasem meningokokkivastane vaktsineerimine kehtib. NB! Vaktsineerimine ei pruugi alati seda tüüpi infektsiooni eest kaitsta. Teie arst võib riigisestest soovitude kohaselt pidada vajalikuks võtta infektsiooni ennetamiseks täiendavaid meetmeid.

Kui teil on gonorröasse nakatumise oht, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### Meningokokkinfektsiooni sümptomid

Et Epysqlit saavatel patsientidel on tähtis teatavat tüüpi infektsioone kiiresti ära tunda ja ravida, antakse teile kaasas kandmiseks kaart, millel on loetletud konkreetsed sümptomid. Kaardi nimetus on „Patsiendikaart”.

Teatage kohe oma arstile, kui tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- peavalu koos iivelduse ja oksendamisega;
- peavalu ja kael või selg on kange;
- palavik;
- lööve;
- segasus;
- tugev lihasevalu koos gripilaadsete sümptomitega;
- valgustundlikkus.

#### Meningokokkinfektsiooni ravi reisir

Kui lähete kaugemale reisile, kus te ei saa oma arsti poole pöörduda või ei ole ajutiselt meditsiiniabi kättesaadav, võib teie arst kirjutada teile reisile kaasavõtmiseks välja antibiootikumi bakteri *Neisseria meningitidis* vastu. Eelnimetatud sümptomite tekkimisel tuleb teil võtta antibiootikume, nagu teile määratud. Peate siiski niipea kui võimalik arsti poole pöörduma, isegi kui tunnete end pärast antibiootikumide võtmist paremini.

#### Infektsioonid

Enne Epysqli võtmist teatage arstile, kui teil on infektsioone.

#### Allergilised reaktsioonid

Epysqli sisaldab valku, kuid valgud võivad tekitada osadel inimestel allergilisi reaktsioone.

### **Lapsed ja noorukid**

Kuni 18-aastaseid patsiente tuleb vaktsineerida *Haemophilus influenzae* ja pneumokokk-infektsioonide vastu.

### **Eakad**

Eriliste ettevaatusabinõude rakendamine 65-aastaste või vanemate patsientide ravimisel ei ole vajalik.

### **Muud ravimid ja Epysqli**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

#### *Rasestumisvõimelised naised*

Rasestumisvõimeliste naiste puhul tuleb kaaluda raseduse vältimiseks efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja kuni 5 kuud pärast ravi.

#### *Rasedus/imetamine*

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Epysqli ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

### **Epysqli sisaldab naatriumi**

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, sisaldab ravim 0,47 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) 240 ml maksimaalse annuse kohta. See on võrdne 23,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Seda tuleb võtta arvesse, kui te olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega, sisaldab ravim 0,26 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) 240 ml maksimaalse annuse kohta. See on võrdne 12,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Seda tuleb võtta arvesse, kui te olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

### **Epysqli sisaldab polüsorbaat 80**

Ravim sisaldab ühes viaalis (30 ml viaal) 6,6 mg polüsorbaat 80, mis vastab täiskasvanud patsientidel ja lastel, kelle kehakaal on üle 10 kg, maksimaalse annuse korral 0,66 mg/kg või vähemale ning lastel, kelle kehakaal on 5 kuni < 10 kg, maksimaalse annuse korral 1,32 mg/kg või vähemale. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil / teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

## **3. Kuidas Epysqlit kasutada**

Arst manustab teile vaktsiini meningokokkinfektsiooni vastu vähemalt 2 nädalat enne Epysqliga ravi alustamist, kui seda ei ole varem tehtud või kui varasem vaktsineerimine on aegunud. Kui laps ei ole veel vaktsineerimiseks sobivas vanuses või kui te ei ole vaktsineeritud vähemalt 2 nädalat enne Epysqliga ravi alustamist, määrab arst teile antibiootikume infektsiooniohu vähendamiseks kuni 2 nädalaks pärast vaktsineerimist.

Teie arst vaktsineerib teie alla 18 aasta vanust last *Haemophilus influenza* ja pneumokokkinfektsiooni vastu kooskõlas riigisestse vaktsineerimissoovitustega iga vanuserühma kohta.

## Õige kasutamise juhised

Teie ravi sooritab arst või muu tervishoiutöötaja, kes manustab teile Epysqli viaalis sisalduvat lahust lahjendatud kujul, infusiooniga tilgutikutist vooliku kaudu otse veeni. Soovitav on viia 4 nädala jooksul läbi ravi algetapp ja seejärel säilitava ravi etapp.

### Kui te kasutate seda ravimit paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimiseks

Täiskasvanutel:

- **Algetapp**  
Esimese nelja nädala jooksul manustab arst teile iga nädal lahjendatud Epysqlit intravenoosse (veenisisese) infusioonina. Iga infusiooniga manustatakse 600 mg annus (kaks 30 ml viaali) ning sellele kulub 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$ 10 minutit).
- **Säilitava ravi etapp**
  - Viiendal nädalal manustab arst teile lahjendatud Epysqli 900 mg annuse (kolm 30 ml viaali) intravenoosse 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$ 10 minutit) kestva infusioonina.
  - Pärast viiendat nädalat manustab arst pikaajalise ravina 900 mg lahjendatud Epysqlit iga kahe nädala järel.

### Kui te kasutate seda ravimit atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ravimiseks

Täiskasvanud

- **Algetapp**  
Esimese nelja nädala jooksul manustab arst teile iga nädal lahjendatud Epysqlit intravenoosse (veenisisese) infusioonina. Iga infusiooniga manustatakse 900 mg annus (kolm 30 ml viaali) ning sellele kulub 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$ 10 minutit).
- **Säilitava ravi etapp**
  - Viiendal nädalal manustab arst teile lahjendatud Epysqli 1200 mg annuse (neli 30 ml viaali) intravenoosse 25...45 minutit (35 minutit  $\pm$ 10 minutit) kestva infusioonina.
  - Pärast viiendat nädalat manustab arst pikaajalise ravina 1200 mg lahjendatud Epysqlit iga kahe nädala järel.

### Lastel ja noorukitel

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria või atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lapsi ja noorukeid, kelle kehakaal on 40 kg või rohkem, ravitakse täiskasvanute annustega.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria või atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lapsed ja noorukid, kelle kehakaal jääb alla 40 kg, vajavad vastavalt kehakaalule väiksemat annust. Teie arst arvutab selle.

Kuni 18-aastased paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ja atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga lapsed ja noorukid:

| Patsiendi kehakaal | Algetapp                             | Säilitava ravi etapp                                  |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 30 kuni < 40 kg    | Esimesed 2 nädalat<br>600 mg nädalas | 900 mg 3. nädalal; seejärel 900 mg iga 2 nädala järel |
| 20 kuni < 30 kg    | Esimesed 2 nädalat<br>600 mg nädalas | 600 mg 3. nädalal; seejärel 600 mg iga 2 nädala järel |
| 10 kuni < 20 kg    | 1. nädalal<br>600 mg ühe annusena    | 300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 2 nädala järel |
| 5 kuni < 10 kg     | 1. nädalal<br>300 mg ühe annusena    | 300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 3 nädala järel |

Pärast iga infusiooni jälgitakse teie seisundit ligikaudu ühe tunni jooksul. Järgige hoolikalt arsti juhiseid.

#### **Kui te saate Epysqli rohkem, kui ette nähtud**

Kui teil on kahtlus, et teile on juhuslikult manustatud suurem Epysqli annus kui ette nähtud, pidage nõu arstiga.

#### **Kui unustate Epysqli saamiseks kohale minna**

Kui unustate kohale minna, pöörduge nõu küsimiseks kohe arsti poole ja lugege lõiku „Kui te lõpetate Epysqli kasutamise”.

#### **Kui te lõpetate Epysqli kasutamise paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimiseks**

Ravi katkestamisel või lõpetamisel Epysqliga võivad paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria sümptomid tekkida peagi uuesti ja raskemini. Arst selgitab teile võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arstil on vaja teid jälgida hoolikalt ka edaspidi, vähemalt 8 nädala jooksul.

Epysqliga saadava ravi katkestamisega seotud riskide hulka kuulub vere punaliblede tavalisest ulatuslikum hävimine, mis võib põhjustada järgmisi nähte:

- punaliblede sisalduse oluline vähenemine veres (aneemia),
- segasus või tähelepanuhäired,
- valu rinnus või stenokardia,
- seerumi kreatiniinitaseme tõus (neeruprobleemid) või
- tromboos (verehüüvete tekkimine).

Mis tahes loetletud sümptomi tekkimisel pöörduge oma arsti poole.

#### **Kui te lõpetate Epysqli kasutamise atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi ravimiseks**

Ravi katkestamisel või lõpetamisel Epysqliga võivad atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi sümptomid tekkida peagi uuesti. Arst selgitab teile võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arstil on vaja teid jälgida hoolikalt ka edaspidi.

Epysqliga saadava ravi katkestamisega seotud riskide hulka kuulub trombotsüütide põletiku suurenemine, mis võib põhjustada järgmisi nähte:

- trombotsüütide sisalduse oluline vähenemine veres (trombotsüütopenia);
- punaste vereliblede hävimise oluline suurenemine;
- uriinierituse vähenemine (neeruprobleemid);
- seerumi kreatiniinitaseme tõus (neeruprobleemid);
- segasus või tähelepanuhäired;
- valu rinnus või stenokardia;
- hingeldus või
- tromboos (verehüüvete tekkimine).

Mis tahes loetletud sümptomi tekkimisel pöörduge oma arsti poole.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enne ravi Epysqliga selgitab arst teile võimalikke kõrvaltoimeid ning ravimi riske ja kasulikkust.

Kõige tõsisem kõrvaltoime oli meningokokksepsis (esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Kui teil tekib ükskõik milline meningokokkinfektsiooni sümptom (vt lõik 2 „Meningokokkinfektsiooni ja teiste *Neisseria* infektsioonide oht”), teatage sellest kohe arstile.

Kui te ei ole kindel, mida allpool märgitud kõrvaltoimed tähendavad, küsige oma arstilt järele.

**Väga sage:** võivad esineda vähemalt 1 inimesel 10-st:

- peavalu.

**Sage:** võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- kopsupõletik (pneumoonia), nohu (nasofarüngiit), kuseelundkonna infektsioon (kusetee infektsioon);
- väike vere valgeliblede arv (leukopeenia), vere punaliblede hulga vähenemine, millest võib tekkida kahvatu nahavärvus ja põhjustada nõrkust või hingeldust;
- unetus;
- pearinglus, kõrge vererõhk;
- ülemiste hingamisteede infektsioon, köha, kurguvalu (farüngolarüingeaalne valu), bronhiit, külmavillid (*herpes simplex*);
- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, nahalööve, juuste väljalangemine (alopeetsia), nahakihelus (pruritus);
- liigesevalu (kätes ja jalgades), jäsemevalu (kätes ja jalgades);
- palavik (püreksia), külmavärinad, väsimustunne, gripilaadne haigus;
- infusiooniga seotud reaktsioon.

**Aeg-ajalt:** võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st:

- raske infektsioon (meningokokkinfektsioon), sepsis, septiline šokk, viirusinfektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon, kõhugriip (seedetrakti infektsioon), tsüstiit;
- infektsioon, seeninfektsioon, mädakogum (abstsess), teatavat tüüpi nahainfektsioon (tselluliit), griip, sinusiit, hambainfektsioon (abstsess), igemeinfektsioon;
- trombotsüütide suhteline vähesus veres (trombotsütopeenia), lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) taseme langus (lümfopeenia), südamelöökide tunnetamine;
- tõsised allergilised reaktsioonid, mis põhjustavad hingamisraskust või peeringlust (anafülaktiline reaktsioon), ülitundlikkus;
- isutus;
- depressioon, ärevus, meeleolu kõikumised, unehäire;
- kipitus mõnes kehaosas (paresteesia), värisemine, maitsetundlikkuse häired (düsgeusia), minestamine;
- nägemise ähmastumine;
- kohin kõrvus, vertiigo;
- järsk ja kiire vererõhu äärmiselt suur tõus, madal vererõhk, kuumahood, veeni häired;
- düspnoe (hingamisraskused), ninaverejooks, kinnine nina, kurguärritus, eritis ninast (rinorröa);
- kõhukelme (õhuke kude, mis katab kõhuõõnes olevaid elundeid) põletik, kõhukinnisus, ebamugavustunne maos pärast sööki (düspepsia), kõhu paisumine;
- lööbed, nahapunetus, nahakuivus, punased või punakaslillad laigud naha all, suurenenud histamine, nahapõletik;
- lihaskrambid, lihasvalud, selja- ja kaelavalu, luuvalu;
- neeruhäire, urineerimisraskused või valu urineerimisel (düsuuria), veri uriinis;
- spontaanne erektsioon;
- turse (ödeem), ebamugavustunne rindkeres, nõrkustunne (asteenia), valu rindkeres, valu infusioonikohas, külmavärinad;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, vere punaliblesid sisaldava veremahu propotsionaalne vähenemine, punastes verelibledes hapnikku siduva valgu taseme langus.

**Harv:** võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st:

- seeninfektsioon (*Aspergillus*-infektsioon), liigesepõletik (bakteriaalne artriit), *Haemophilus*-infektsioon, impetiigo (mädavillidega lööve), seksuaalselt leviv bakteriaalne haigus (gonorröa);
- nahakasvaja (melanoom), luuüdi häire;
- vere punaliblede hävimine (hemolüüs), rakkude kokkukleepumine, tavatult suur hüübimisfaktor, vere hüübimise häired;
- kilpnäärme ületalitluse haigus (Gravesi tõbi);
- ebanormaalsed unenäod;
- silmade ärritus;
- verevalu;

- toidu ebatavaline tagasivool maost, igemevalu;
- naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi);
- nahavärvuse häire;
- suulihase spasm, liigeseturse;
- menstruatsioonihäire;
- infusioonina manustatava ravimi tavatu sattumine veenist väljapoole, ebamugavustunne süstekohal, kuumatunne.

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Epysqlit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Originaalpakendis Epysqli viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta **ainult ühel korral kuni 2 kuuks** toatemperatuuril (kuni 30 °C), ületamata siiski algset kõlblikkusaega. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ravim tuleb pärast lahjendamist säilitamisel temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril (kuni 30 °C) 24 tunni jooksul ära kasutada. Kui lahus on valmistatud aseptilistes tingimustes (mikroobivabalt), võib seda siiski hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 3 kuud ja täiendavalt 72 tundi toatemperatuuril (kuni 30 °C), kui see on lahjendatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Epysqli sisaldab

- Toimeaine on ekulizumab (300 mg/30 ml viaalis, mis vastab sisaldusele 10 mg/ml).
- Teised abiained on:
  - naatriumdiveesinikfosfaatmonohüdraat (vt lõik 2 „Epysqli sisaldab naatriumi“)
  - dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (vt lõik 2 „Epysqli sisaldab naatriumi“)
  - trehaloosdihüdraat
  - polüsorbaat 80
- Lahusti: süstevesi
- Epysqli sisaldab naatriumi ja polüsorbaat 80. Vt lõik 2.

### Kuidas Epysqli välja näeb ja pakendi sisu

Epysqlit turustatakse infusioonilahuse kontsentratsioonina (30 ml viaalis – pakendis on 1 viaal).

Epysqli on selge ja värvitu lahus.

**Müügiloa hoidja ja tootja**

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

**Infoleht on viimati uuendatud.**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

---

## Kasutamishuend tervishoiutöötajatele Epysqli käsitemiseks

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

### 1 - Kuidas Epysqlit turustatakse?

Üks Epysqli viaal sisaldab 300 mg toimeainet 30 ml ravimilahuses.

### 2 - Enne manustamist

Lahustamisel ja lahjendamisel tuleb järgida hea tava nõudeid ja eelkõige aseptika töövõtteid.

Epysqli peab manustamiseks ette valmistama pädev tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi töövõtteid.

- Kontrollige Epysqli lahust visuaalselt, et selles ei oleks lahustumata osakesi ega värvusemuutusi.
- Tõmmake vajalik Epysqli kogus steriilse süstlaga viaalidest (viaalidest) välja.
- Kandke soovituslik kogus infusioonikotti.
- Lahjendage Epysqli lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml (algne kontsentratsioon jagatud 2-ga), lisades infusioonikotti vajaliku koguse lahustit. 300 mg annuste korral kasutage 30 ml Epysqlit (10 mg/ml) ja lisage 30 ml lahustit. 600 mg annuste korral kasutage 60 ml Epysqlit ja lisage 60 ml lahustit. 900 mg annuste korral kasutage 90 ml Epysqlit ja lisage 90 ml lahustit. 1200 mg annuste korral kasutage 120 ml Epysqlit ja lisage 120 ml lahjendit. 5 mg/ml lahjendatud Epysqli lahuse lõplik kogus on 300 mg annuse korral 60 ml, 600 mg annuse korral 120 ml, 900 mg annuse korral 180 ml ja 1200 mg annuse korral 240 ml.
- Lahustid on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahus või glükoosi 5% vesilahus.
- Loksutage infusioonikotti lahjendatud Epysqli lahusega ettevaatlikult, et tagada ravimi ja lahusti põhjalik segunemine.
- Enne lahjendatud lahuse manustamist laske sellel toaõhu mõjul soojeneda toatemperatuurini (kuni 30 °C).
- Lahjendatud lahust ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muu soojusallikaga peale toatemperatuuri.
- Viaalidesse jäänud kasutamata osa tuleb ära visata.
- Lahjendatud Epysqli lahust võib hoida enne manustamist temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril (kuni 30 °C) 24 tundi pärast külmkapist väljavõtmist. Kui lahus on valmistatud aseptilistes tingimustes (mikroobivabalt), võib seda siiski hoida külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 3 kuud ja täiendavalt 72 tundi toatemperatuuril (kuni 30 °C), kui see on lahjendatud naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega või naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega.

### 3 - Manustamine

- Mitte manustada Epysqlit intravenoosse kiirinfusiooni ega boolussüstina.
- Epysqlit võib manustada ainult intravenoosse infusiooniga.
- Lahjendatud Epysqli lahust manustatakse intravenoosse infusioonina kestusega 25...45 minutit (35 minutit ±10 minutit) täiskasvanutel ja 1...4 tundi alla 18-aastastel lastel raskusjõu mõjul toimiva süstlatüüpi pumba või infusioonipumba abil. Lahjendatud Epysqli lahust ei ole vaja patsiendile manustamise ajal kaitsta valguse eest.

Patsiente tuleb jälgida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Kui Epysqli manustamise ajal tekib kõrvaltoime, võib arst infusiooni aeglustada või katkestada. Infusiooni aeglustamisel ei tohi infusiooni kestus ületada kokku kaht tundi täiskasvanutel ja nelja tundi alla 18-aastastel lastel.

### 4 - Käsitemise ja säilitamise erinõuded

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult. Originaalpakendis Epysqli viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta **ainult ühel korral kuni 2 kuuks** toatemperatuurile (kuni 30 °C), ületamata siiski algset kõlblikkusaega. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.