LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epysqli 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ekulitsumabia (10 mg/ml).

Laimennuksen jälkeen infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

Ekulitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen ($IgG_{2/4\kappa}$) vasta-aine, jota tuotetaan kiinanhamsterin munasarja (CHO) -solulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön liuos, jonka pH on 7,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epysqli on tarkoitettu sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on:
- kohtauksittainen yöllinen hemoglobinuria (paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobinuria, PNH).
  Kliinisestä hyödystä on näyttöä potilailla, joilla on hemolyysiä ja suureen tautiaktiivisuuteen viittaava kliininen oire (oireita), riippumatta siitä, onko potilas saanut verensiirtoja (ks. kohta 5.1).
- atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Epysqli-hoitoa saa antaa vain terveydenhoitoalan ammattilainen hematologisia häiriöitä tai munuaissairautta sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kotona annettavaa infuusiota voidaan harkita potilaille, jotka ovat sietäneet terveysasemalla/sairaalassa annettuja infuusioita hyvin. Päätös potilaan kotona annettavasta infuusiosta tulee tehdä hoitavan lääkärin arvioinnin ja suosituksen jälkeen. Toimenpiteen suorittaa pätevä terveydenhuollon ammattilainen.

<u>Annostus</u>

Kohtauksittainen yöllinen hemoglobinuria (PNH) aikuisilla

PNH:n annostusohjelma aikuisille potilaille (≥ 18-vuotiaille) koostuu 4 viikon alkuvaiheesta ja sen jälkeisestä ylläpitovaiheesta:

- Alkuvaihe: 600 mg Epysqli-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona joka viikko 4 ensimmäisen viikon ajan
- Ylläpitovaihe: 900 mg Epysqli-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona viidennen viikon ajan, minkä jälkeen 900 mg Epysqli-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona 14 ± 2 päivän välein (ks. kohta 5.1).

Atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) aikuisilla

aHUS:n annostusohjelma aikuisille potilaille (≥ 18-vuotiaille) koostuu 4 viikon alkuvaiheesta ja sen jälkeisestä ylläpitovaiheesta:
- Alkuvaihe: 900 mg Epysqli-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona joka viikko 4 ensimmäisen viikon ajan
- Ylläpitovaihe: 1 200 mg Epysqli-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona viidennen viikon ajan, minkä jälkeen 1 200 mg Epysqli-valmistetta annetaan 25−45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona 14 ± 2 päivän välein (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat, joilla on PNH tai aHUS

Pediatrisia PNH- tai aHUS-potilaita, joiden paino on ≥ 40 kg, hoidetaan aikuisten annostussuositusten mukaan.

Alle 40 kg painavien pediatristen PNH- tai aHUS-potilaiden Epysqli-annostusohjelma on:

Taulukko 1: Pediatristen potilaiden Epysqli-annostus

Potilaan paino	Alkuvaihe	Ylläpitovaihe
30 – < 40 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	900 mg viikolla 3, minkä jälkeen 900 mg kahden viikon välein
20 – < 30 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	600 mg viikolla 3, minkä jälkeen 600 mg kahden viikon välein
10 – < 20 kg	600 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kahden viikon välein
5 – < 10 kg	300 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kolmen viikon välein

On vain vähän tietoa pediatrisista potilaista, joilla on PNH ja jotka painavat alle 40 kg. Epysqli-valmisteen annostus alle 40 kg painaville pediatrisille potilaille, joilla on PNH, on sama kuin suositeltu painon mukainen annos pediatrisille aHUS-potilaille. Perustuen saatavilla oleviin farmakokineettisiin/farmakodynaamisiin tietoihin potilaista, joilla on aHUS ja PNH ja jotka ovat saaneet ekulitsumabihoitoa, tällä pediatrisille potilaille tarkoitetulla painon mukaisella annosohjelmalla saavutettavan teho- ja turvallisuusprofiilin odotetaan olevan samankaltainen kuin aikuisilla.

Epysqli-lisäannos on tarpeen samanaikaisen plasmafereesin, plasmanvaihdon tai tuoreen jääplasman infusoinnin yhteydessä, kuten alla on kuvattu:

Plasman antotapa	Viimeisin Epysqli-annos	Epysqli-lisäannos jokaisen plasmafereesin/plasmanvaihdon/ plasmainfuusion yhteydessä	Epysqli-lisäannoksen antoajankohta
Plasmafereesi tai	300 mg	300 mg jokaisen plasmafereesi- tai plasmanvaihtokerran yhteydessä	60 minuutin kuluessa

plasmanvaihto	≥ 600 mg	600 mg jokaisen plasmafereesi- tai plasmanvaihtokerran yhteydessä	jokaisen plasmafereesin tai plasmanvaihdon jälkeen
Infuusiona annettu tuore jääplasma	≥ 300 mg	300 mg jokaisen tuoreen jääplasmainfuusion yhteydessä	60 minuuttia ennen kutakin tuoretta jääplasmainfuusiota

Epysqli-lisäannos on tarpeen samanaikaisen laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIg) yhteydessä, kuten alla on kuvattu (ks. myös kohta 4.5):

Viimeisin Epysqli-annos	**Epysqli-lisäannos**	**Epysqli-lisäannoksen antoajankohta**
≥ 900 mg	600 mg / IVIg-sykli	Mahdollisimman pian IVIg-syklin jälkeen
≤ 600 mg	300 mg / IVIg-sykli	

Lyhenne: IVIg = laskimonsisäinen immunoglobuliinihoito

Hoidon seuranta

aHUS-potilailla on tarkkailtava tromboottisen mikroangiopatian (TMA) oireita ja löydöksiä (ks. kohta 4.4 aHUS-potilaiden laboratorioseuranta).
Epysqli-hoitoa suositellaan jatkamaan potilaan koko eliniän, ellei Epysqli-hoidon lopettamisen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Epysqli-hoitoa voidaan antaa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Näyttöä erityisten varotoimien tarpeellisuudesta iäkkäitä ihmisiä hoidettaessa ei ole. Kokemukset ekulitsumabihoidosta tällä potilaspopulaatiolla ovat kuitenkin vielä vähäiset.

Munuaisten vajaatoiminta
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse säätää (ks. kohta 5.1).

Maksan vajaatoiminta
Ekulitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Antotapa

Epysqli-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona (bolusinjektiona) laskimoon. Epysqli-valmistetta saa antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona jäljempänä esitettyjen ohjeiden mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.
Laimennettu Epysqli-liuos tulee antaa 25–45 minuuttia (35 minuuttia ± 10 minuuttia) kestävänä laskimonsisäisenä infuusiona aikuisille ja 1–4 tuntia kestävänä infuusiona alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille painovoimalla toimivalla nesteensiirtolaitteella, ruiskutyyppisellä pumpulla tai infuusiopumpulla.

Potilaita tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee Epysqli-hoidon antamisen aikana, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan. Jos infuusionopeutta hidastetaan, infuusion kokonaisaika ei saa ylittää aikuisilla kahta tuntia eikä alle 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla neljää tuntia.

Kotona annettavien infuusioiden turvallisuudesta on rajallisesti tietoa, joten lisävarotoimenpiteitä kuten valmiutta infuusioreaktioiden tai anafylaksian kiireelliseen hoitoon potilaan kotona suositellaan.

Infuusioreaktiot on kuvattu valmisteyhteenvedon kohdissa 4.4 ja 4.8.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, CHO-soluvalmisteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ekulitsumabihoitoa ei saa aloittaa potilaille (ks. kohta 4.4):

- joilla on hoitamaton *Neisseria meningitidis* -infektio
- joilla ei ole voimassa olevaa *Neisseria meningitidis* -rokotusta, paitsi jos estohoitoa sopivilla antibiooteilla käytetään siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Ekulitsumabin ei odoteta vaikuttavan anemian aplastiseen komponenttiin potilailla, joilla on PNH.

Meningokokki-infektio

Vaikutusmekanisminsa vuoksi ekulitsumabin käyttö lisää potilaan alttiutta saada meningokokki-infektio (*Neisseria meningitidis*). Minkä tahansa seroryhmän aiheuttamaa meningokokkia voi esiintyä. Infektiovaaran vähentämiseksi kaikki potilaat tulee rokottaa vähintään 2 viikkoa ennen ekulitsumabihoidon antamista, ellei ekulitsumabihoidon viivästymisestä aiheutuva riski ole suurempi kuin meningokokki-infektion riskit. Potilaille, jotka aloittavat ekulitsumabihoidon ennen kuin tetravalentista meningokokkirokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa, on annettava estohoitoa sopivilla antibiooteilla niin kauan, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Rokotteita kaikkia seroryhmiä vastaan, joille rokote on saatavilla, mukaan lukien A, C, Y, W 135 ja B, suositellaan yleisesti patogeenisten meningokokkiseroryhmien estoon. Potilaat on rokotettava ja uudelleen rokotettava voimassa olevien kansallisten rokotussuositusten mukaisesti.

Rokotus voi aktivoida komplementtia entistä enemmän. Sen seurauksena komplementtivälitteisiä tauteja, kuten PNH:ta ja aHUS:aa, sairastavilla potilailla perussairauden merkit ja oireet, kuten hemolyysi (PNH:ssa) tai tromboottinen mikroangiopatia (aHUS:ssa), voivat pahentua. Potilaita on siksi suositellun rokotuksen jälkeen seurattava tarkoin taudin oireiden varalta.

Rokotus ei ehkä ole riittävä meningokokki-infektion estämiseksi. Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevia virallisia ohjeita tulee noudattaa. Ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia ja kuolemaan johtaneita meningokokki-infektioita. Sepsis on yleinen meningokokki-infektioiden ilmentymä ekulitsumabihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kaikkia potilaita tulee seurata meningokokki-infektion varhaisten oireiden varalta. Jos infektiota epäillään, tulee oireet arvioida välittömästi ja hoitaa sopivilla antibiooteilla tarpeen mukaan. Potilaalle tulee kertoa näistä oireista ja toimenpiteistä sen varalta, että hänen on välittömästi haettava lääkärinhoitoa. Lääkärin on kerrottava potilaalle ekulitsumabihoidon hyödyistä ja riskeistä ja annettava potilaalle potilasopas ja potilaskortti (katso kuvaus pakkausselosteesta).

Muut systeemiset infektiot

Ekulitsumabihoidon antamisessa tulee sen vaikutusmekanismin vuoksi noudattaa varovaisuutta systeemisiä infektioita sairastavilla potilailla. Potilaiden infektioalttius varsinkin *Neisseria*-bakteerien ja kapselillisten bakteerien aiheuttamille infektioille saattaa kasvaa. *Neisseria*-lajien (muiden kuin

Neisseria meningitidisin) aiheuttamia vakavia infektioita, mukaan lukien disseminoituneita gonokokki-infektioita, on raportoitu. Potilaiden tietämystä mahdollisista vakavista infektioista ja niiden oireista tulee lisätä antamalla heille tietoja pakkausselosteesta. Lääkärien tulee neuvoa potilaille, miten ehkäistä tippuri-infektioita.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Ekulitsumabin antaminen voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita tai immunogeenisuutta, joka voi aiheuttaa allergisia tai yliherkkyysreaktioita (myös anafylaksiaa). Viitelääkevalmisteen kliinisissä tutkimuksissa yksi refraktorista yleistynyttä myasthenia gravista (gMG) sairastava potilas (0,9 %) sai infuusioon liittyvän reaktion, joka vaati ekulitsumabihoidon keskeyttämisen. Kukaan PNH-potilaista ei saanut ekulitsumabihoidon keskeyttämisen vaativaa infuusioon liittyvää reaktiota. Ekulitsumabin antaminen tulee keskeyttää kaikilla potilailla, jotka saavat vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita. Näille potilaille tulee antaa asianmukaista hoitoa.

Immunogeenisuus

Ekulitsumabihoidon aikana saattaa kehittyä vasta-aineita ekulitsumabille. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei ole havaittu selvää korrelaatiota.

Immunisaatio

Potilaiden immunisaatio on suositeltavaa aloittaa voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti ennen ekulitsumabihoidon aloittamista. Lisäksi kaikki potilaat tulee rokottaa meningokokki-infektioita vastaan vähintään 2 viikkoa ennen ekulitsumabin antamista, ellei ekulitsumabihoidon viivästymisestä aiheutuva riski ole suurempi kuin meningokokki-infektion riskit. Jos potilas aloittaa ekulitsumabihoidon ennen kuin tetravalentista meningokokkirokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa, hänelle on annettava estohoitona sopivia antibiootteja, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Rokotteita kaikkia seroryhmiä vastaan, joilla rokote on saatavilla, mukaan lukien A, C, Y, W 135 ja B, suositellaan yleisesti patogeenisten meningokokkiseroryhmien estoon. Potilaat on rokotettava ja uudelleen rokotettava voimassa olevien kansallisten rokotussuositusten mukaisesti (ks. Meningokokki-infektio).

Alle 18-vuotiaat potilaat on rokotettava *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokki-infektioita vastaan, ja rokotuksissa on noudatettava tarkoin kutakin ikäryhmää koskevia kansallisia rokotussuosituksia.

Rokotus voi aktivoida komplementtia entistä enemmän. Sen seurauksena komplementtivälitteisiä tauteja, kuten PNH:ta ja aHUS:aa, sairastavilla potilailla perussairauden merkit ja oireet, kuten hemolyysi (PNH:ssa) tai tromboottinen mikroangiopatia (aHUS:ssa), voivat pahentua. Potilaita on siksi suositellun rokotuksen jälkeen seurattava tarkoin taudin oireiden varalta.

Antikoagulanttihoito

Ekulitsumabihoidon ei pidä aiheuttaa muutoksia antikoagulanttihoitoon.

PNH-potilaiden laboratorioseuranta

PNH-potilaita tulee seurata intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta, mukaan lukien seerumin laktaattidehydrogenaasin (LDH) määrän seuranta. Ekulitsumabihoitoa saavia PNH-potilaita tulee seurata vastaavalla tavalla intravaskulaarisen hemolyysin varalta mittaamalla LDH-määriä. Potilaiden annosta täytyy ehkä muuttaa suositellun 14 ± 2 päivän annosteluohjelman puitteissa ylläpitovaiheen aikana (korkeintaan joka 12. päivä).

aHUS-potilaiden laboratorioseuranta

Ekulitsumabihoitoa saavilla aHUS-potilailla on seurattava tromboottisen mikroangiopatian ilmaantumista määrittämällä trombosyyttimäärä, seerumin LDH ja seerumin kreatiniini, minkä

perusteella potilaiden annosta saattaa olla tarpeen säätää suositellun 14 ± 2 päivän annosteluohjelman puitteissa ylläpitovaiheen aikana (korkeintaan joka 12. päivä).

PNH-potilaiden hoidon keskeyttäminen

Jos potilas keskeyttää ekulitsumabihoidon, potilasta tulee seurata tarkoin vakavan intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta. Vakava hemolyysi voidaan havaita seerumin LDH-määrästä, joka nousee hoitoa edeltänyttä tasoa suuremmaksi, ja mistä tahansa seuraavista tekijöistä: yli 25 prosentin absoluuttinen PNH-kloonin koon pienentyminen (verensiirrosta johtuvan laimentumisen puuttuessa) yhden viikon kuluessa tai nopeammin, hemoglobiinin määrä < 5 g/dl tai vähentyminen > 4 g/dl yhden viikon kuluessa tai nopeammin, angina pectoris, psyykkisen tilan muutos, 50 prosentin nousu seerumin kreatiniinin määrässä tai tromboosi. Ekulitsumabihoidon keskeyttävää potilasta tulee seurata vakavan hemolyysin ja muiden reaktioiden varalta vähintään 8 viikon ajan.
Jos vakava hemolyysi ilmenee ekulitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen, seuraavia menettelyjä tai hoitoja tulee harkita: verensiirto (punasoluja) tai verenvaihto, jos PNH-punasolujen osuus on > 50 % punasolujen kokonaismäärästä virtaussytometrialla mitattuna, antikoagulaatio, kortikosteroidit tai ekulitsumabihoidon uudelleen aloittaminen. Kliinisissä PNH-tutkimuksissa ekulitsumabihoito-ohjelman keskeytti 16 potilasta. Vakavaa hemolyysiä ei ilmennyt.

aHUS-potilaan hoidon keskeyttäminen

Tromboottisia mikroangiopatiakomplikaatioita on havaittu joillakin potilailla jo 4 viikon kuluttua ja enintään 127 viikon kuluttua ekulitsumabihoidon keskeyttämisestä. Hoidon keskeyttämistä pitää harkita vain, jos se on lääketieteellisesti aiheellista.

Kliinisissä aHUS-tutkimuksissa 61 potilasta (21 pediatrista potilasta) keskeytti ekulitsumabihoidon. Seuranta-ajan mediaani oli 24 viikkoa. Hoidon keskeyttämisen jälkeen 12 potilaalla havaittiin 15 vaikeaa tromboottista mikroangiopatiakomplikaatiota, ja 2 vaikeaa tromboottista mikroangiopatiakomplikaatiota ilmeni lisäksi 2 potilaalla, jotka käyttivät hyväksyttyä ekulitsumabiannostusta pienempää annostusta (ks. kohta 4.2). Vaikeita tromboottisia mikroangiopatiakomplikaatioita esiintyi potilailla riippumatta siitä, oliko heillä tunnistettu geenimutaatio, suuren riskin polymorfismi tai autovasta-aine. Näillä potilailla esiintyi vakavia lääketieteellisiä lisäkomplikaatioita, joita olivat mm. vaikea munuaistoiminnan heikentyminen, sairauteen liittyvä sairaalahoito ja eteneminen dialyysia vaativaan loppuvaiheen munuaissairauteen. Vaikka ekulitsumabihoito aloitettiin uudelleen hoidon keskeyttämisen jälkeen, munuaissairaus eteni yhdellä potilaalla loppuvaiheeseen.

Jos aHUS-potilas keskeyttää ekulitsumabihoidon, potilasta tulee seurata tarkoin komplikaationa ilmaantuvan vaikea-asteisen tromboottisen mikroangiopatian merkkien ja oireiden varalta. Seuranta ei välttämättä riitä vaikeiden mikroangiopatiakomplikaatioiden ennustamiseen eikä ehkäisyyn aHUS-potilailla ekulitsumabihoidon keskeyttämisen jälkeen.
Hoidon lopettamisen jälkeen komplikaationa ilmaantuva vaikea-asteinen tromboottinen mikroangiopatia voidaan tunnistaa (i) toteamalla mitkä tahansa kaksi seuraavista veriarvoista tai määrittämällä jokin seuraavista veriarvoista toistuvasti: trombosyyttimäärän väheneminen vähintään 25 % hoitoa edeltävästä määrästä tai ekulitsumabihoidon aikana todetusta suurimmasta trombosyyttimäärästä, seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen vähintään 25 % hoitoa edeltävään pitoisuuteen tai ekulitsumabihoidon aikana todettuun pienimpään pitoisuuteen verrattuna tai seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen vähintään 25 % hoitoa edeltävään pitoisuuteen tai ekulitsumabihoidon aikana todettuun pienimpään pitoisuuteen verrattuna, tai (ii) toteamalla jokin seuraavista: mielentilan muutos tai kouristuskohtaus, angina pectoris tai hengenahdistus tai verisuonitukos.

Jos vaikea-asteinen tromboottinen mikroangiopatia ilmaantuu komplikaationa ekulitsumabihoidon lopettamisen jälkeen, on harkittava ekulitsumabihoidon aloittamista uudelleen, elintoimintoja tukevaa plasmanvaihtoa/plasmainfuusiota tai asianmukaisia elinkohtaisia tukitoimenpiteitä, kuten dialyysihoitoa tukemaan munuaisten toimintaa, mekaanista ventilaatiota tukemaan hengitystoimintoja tai antikoagulantteja.

Hoito-oppaat

Jokaisen lääkärin, joka aikoo määrätä ekulitsumabihoitoa, on varmistettava, että hän on tutustunut valmisteen määräämistä koskevaan oppaaseen terveydenhuollon ammattilaisille. Lääkärin on keskusteltava ekulitsumabihoidon riskeistä ja hyödyistä potilaan kanssa ja annettava potilaalle potilasopas sekä potilaskortti.
Potilaalle on kerrottava, että jos hänelle ilmaantuu kuumetta, päänsärkyä, johon liittyy kuumetta ja/tai niskan jäykkyyttä tai herkkyyttä valolle, hänen on hakeuduttava heti lääkäriin, koska nämä oireet saattavat viitata meningokokki-infektioon.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Natrium
9 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,9 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,47 g natriumia per 240 ml, mikä vastaa 23,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4,5 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,45 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,26 g natriumia per 240 ml, mikä vastaa 12,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Polysorbaattia 80
Tämä lääkevalmiste sisältää 6,6 mg polysorbaatti 80:aa per injektiopullo (30 ml:n injektiopullo), joka vastaa enintään 0,66 mg:aa/painokilo aikuispotilaiden ja yli 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella ja enintään 1,32 mg:aa/painokilo 5 – alle 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Ekulitsumabi saattaa heikentää rituksimabin odotettuja farmakodynaamisia vaikutuksia, koska se saattaa estää rituksimabin aiheuttamaa komplementtiriippuvaista sytotoksisuutta.

Plasmanvaihdon, plasmafereesin, infuusiona annetun tuoreen jääplasman ja laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIg) on osoitettu pienentävän ekulitsumabin pitoisuutta seerumissa. Ekulitsumabin lisäannos on tarpeen näiden yhteydessä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet samanaikaisesta plasmanvaihdosta, plasmafereesista, tuoreen jääplasman infusoinnista ja IVIg-hoidosta.

Ekulitsumabin samanaikainen käyttö laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIg) yhteydessä saattaa vähentää ekulitsumabin tehoa. Potilasta on seurattava huolellisesti ekulitsumabin tehon heikentymisen varalta.

Ekulitsumabin samanaikainen käyttö vastasyntyneen Fc-reseptorin (FcRn) estäjien kanssa saattaa vähentää systeemistä ekulitsumabialtistusta ja vähentää ekulitsumabin tehoa. Potilasta on seurattava huolellisesti ekulitsumabin tehon heikentymisen varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee harkita riittävän ehkäisyn käyttöä ekulitsumabihoidon ajaksi ja vähintään 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ekulitsumabihoitoa saaville raskaana oleville naisille ei ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tiedot rajallisesta määrästä ekulitsumabille altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa

lisääntyneeseen sikiön epämuodostumien tai sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvan toksisuuden riskiin. Hyvin kontrolloitujen tutkimusten puutteen vuoksi asiasta ei kuitenkaan ole täyttä varmuutta. Raskaana olevien naisten kohdalla yksilöllinen hyöty-riskiarviointi on siksi suositeltavaa ennen ekulitsumabihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Jos raskaudenaikaisen hoidon katsotaan olevan tarpeen, äidin ja sikiön huolellista, paikallisten suositusten mukaista seurantaa suositellaan.

Ekulitsumabin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään läpäisevän ihmisen istukan, ja näin ollen on mahdollista, että ekulitsumabilla on komplementin terminaalista osaa estävä vaikutus sikiön verenkierrossa. Ekulitsumabia tulee siksi antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä niukat saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, ettei ekulitsumabi erity ihmisen rintamaitoon. Saatavissa olevien tietojen niukkuuden vuoksi rintaruokinnan hyödyt kehitykselle ja terveydelle tulee kuitenkin huomioida yhdessä äidin kliinisen ekulitsumabin tarpeen ja rintaruokittavaan lapseen mahdollisesti kohdistuvien, ekulitsumabista tai äidin perussairaudesta johtuvien haittatapahtumien kanssa.

Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia ekulitsumabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ekulitsumabilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Supportiivista turvallisuustietoa saatiin 33:stä loppuun suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta, joiden puitteissa 1 555 potilasta komplementtivälitteisiä tauteja sairastavista populaatioista (mukaan lukien PNH, epätyypillinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä [aHUS], gMG ja neuromyelitis optica -kirjon häiriö [NMOSD]) altistui ekulitsumabille. Yleisin haittavaikutus oli päänsärky (ilmeni yleisimmin annostelun alkuvaiheessa), ja vakavin haittavaikutus oli meningokokki-infektio.

Haittavaikutustaulukko
Taulukossa 2 on esitetty spontaaniraportoinnissa ja loppuun suoritetuissa kliinisissä ekulitsumabitutkimuksissa (mukaan lukien PNH- ja aHUS-tutkimuksissa sekä refraktorista gMG:tä ja NMOSD:tä koskevissa tutkimuksissa) raportoidut haittavaikutukset. Ekulitsumabin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja suositettavan termin mukaan jaettuina hyvin yleisiin (≥ 1/10), yleisiin (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinaisiin (≥ 1/1 000, < 1/100) ja harvinaisiin (≥ 1/10 000, < 1/1 000). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Kliinisissä ekulitsumabitutkimuksissa raportoidut sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset PNH- ja aHUS-potilailla sekä potilailla, joilla oli refraktorinen gMG tai NMOSD

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	**Hyvin yleinen**	**Yleinen**	**Melko harvinainen**	**Harvinainen**
Infektiot		Keuhkokuume, ylähengitysteiden infektio, keuhkoputkituleh dus, nasofaryngiitti, virtsatieinfektio, huuliherpes	Meningokokki-infektio[b], sepsis, septinen sokki, peritoniitti, alahengitystieinfektio, sieni-infektio, virusinfektio, paise[a], selluliitti, influenssa, gastrointestinaalinen infektio, kystiitti, infektio, sinuiitti, ieninfektio	Aspergillus-infektio[c], bakteeriperäinen niveltulehdus[c], urogenitaalinen gonokokki-infektio, *Haemophilus*-infektio, märkärupi
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Pahanlaatuinen melanooma, myelodysplastinen oireyhtymä
Veri ja imukudos		Leukopenia, anemia	Trombosytopenia, lymfopenia	Hemolyysi*, hyytymistekijöiden poikkeavuudet, punasolujen sakkautuminen, koagulopatia
Immuuni-järjestelmä			Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	
Umpieritys				Gravesi'n tauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Masennus, ahdistus, mielialan vaihtelut, unihäiriöt	Poikkeavat unet
Hermosto	Pään-särky	Heitehuimaus	Parestesia, vapina, makuhäiriö, pyörtyminen	
Silmät			Hämärtynyt näkökyky	Sidekalvon ärsytys
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kiertohuimaus	
Sydän			Sydämentykytys	
Verisuonisto		Hypertensio	Pahentunut hypertensio, hypotensio, kuumat aallot, laskimoiden häiriöt	Hematooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, kurkku- ja nielukipu	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys, nenän tukkoisuus, voimakas nuha	
Ruoansulatus-elimistö		Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu	Ummetus, dyspepsia, vatsan pingottuminen	Gastroesofageaalinen refluksitauti, ienkipu
Maksa ja sappi				Ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, alopesia	Urtikaria, eryteema, petekiat, liikahikoilu, kuiva iho, ihotulehdus	Ihon pigmenttimuutokset
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, kipu raajoissa	Lihaskouristukset, luukipu, selkäkipu, niskakipu	Leukalukko, nivelten turvotus

MedDRA-elinjärjestelmä-luokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta, virtsaamisvaikeudet, verivirtsaisuus	
Sukupuolielimet ja rinnat			Spontaani erektio	Kuukautishäiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, väsymys, influenssan tapainen sairaus	Edeema, epämukava tunne rinnassa, astenia, rintakipu, infuusiokohdan kipu, vilunväreet	Ekstravasaatio, infuusiokohdan parestesiat, kuumuuden tunne
Tutkimukset			ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, GGT-arvon nousu, hematokriitin pieneneminen, hemoglobiiniarvon pieneneminen	Coombsin kokeen positiivinen tulos[c]
Vammat ja myrkytykset ja hoito-komplikaatiot		Infuusioon liittyvä reaktio		

Mukana olleet tutkimukset: astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyosiitti (C99-006), refraktorinen gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica -kirjon häiriö (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), psoriaasi (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA-versio 26.1.

*Ks. kohta Joidenkin haittavaikutusten kuvaus.

[a] Paiseisiin sisältyvät seuraavat MedDRA termit: paise raajassa, paise paksusuolessa, paise munuaisessa, ihonalainen paise, hammaspaise, maksapaise, perirektaalinen paise, rektaalinen paise.

[b] Meningokokki-infektioon sisältyvät seuraavat MedDRA-termit: meningokokki-infektio, meningokokkisepsis, meningokokkiaivokalvotulehdus.

[c] Valmisteen markkinoille tulon jälkeisistä raporteista tunnistetut lääkehaittavaikutukset

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa vakavin haittavaikutus oli meningokokin aiheuttama sepsis, joka on yleinen meningokokki-infektioiden ilmentymä ekulitsumabihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Myös muiden *Neisseria*-lajien aiheuttamia sepsistapauksia on raportoitu, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeaen*, *Neisseria siccan/subflavan* sekä määrittämättömien *Neisseria*-lajien.

Potilailla havaittiin vasta-aineita ekulitsumabille. Muiden proteiinien tapaan käyttöön liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Hemolyysitapauksia on raportoitu, kun ekulitsumabiannos on kliinisissä PNH-tutkimuksissa jäänyt saamatta tai sen saaminen on viivästynyt (ks. myös kohta 4.4).

Tromboottisia mikroangiopatiakomplikaatioita on raportoitu, kun ekulitsumabiannos on kliinisissä aHUS-tutkimuksissa jäänyt saamatta tai sen saaminen on viivästynyt.

Pediatriset potilaat

Pediatriseen PNH-tutkimukseen M07-005 otettujen pediatristen ja nuorten (11 – < 18-vuotiaiden) PNH-potilaiden turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla potilailla todettu. Yleisin pediatrisilla potilailla raportoitu haittavaikutus oli päänsärky.

aHUS-tutkimuksissa C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 mukana olleiden pediatristen aHUS-potilaiden (iältään 2 kuukautta – < 18 vuotta) turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla aHUS-potilailla todettu. Turvallisuusprofiilit eri-ikäisten pediatristen potilaiden alaryhmissä vaikuttavat samankaltaisilta.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät potilaat
Iäkkäiden (≥ 65 vuotta) ja tätä nuorempien (< 65 vuotta) refraktorista gMG:tä sairastavien potilaiden välillä ei raportoitu yleisiä eroja turvallisuuden suhteen ekulitsumabitutkimuksessa.

Muita sairauksia sairastavat potilaat
Turvallisuutta koskevat tiedot muista kliinisistä tutkimuksista
Samansuuntaisia tietoja turvallisuudesta saatiin 12:sta loppuun suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 934 ekulitsumabille altistettua potilasta muista sairauspopulaatioista kuin PNH, aHUS, refraktorinen gMG tai NMOSD. Yksi rokottamaton potilas, jolla diagnosoitiin idiopaattinen membranoottinen glomerulonefropatia, sai meningokokin aiheuttaman meningiitin eli aivokalvontulehduksen. Muita sairauksia kuin PNH, aHUS, refraktorinen gMG tai NMOSD sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin PNH- ja aHUS-potilailla sekä potilailla, joilla oli refraktorinen gMG tai NMOSD (ks. taulukko 2 edellä). Näissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut ilmi erityisiä haittavaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: komplementin estäjät, ATC-koodi: L04AJ01

Ekulitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen $IgG_{2/4\kappa}$-yhdistelmävasta-aine. Se sitoutuu ihmisen komplementtiproteiiniin C5 ja estää komplementin terminaalisen osan aktivoitumisen. Ekulitsumabivasta-aine sisältää ihmisen geenien muuttumattomia alueita ja hiiren komplementaarisuuden määrittäviä alueita, jotka on siirretty ihmisen kevyt ja raskas ketjun vaihteleviin osiin. Ekulitsumabi koostuu kahdesta 448 aminohapon raskas ketjusta ja kahdesta 214 aminohapon kevyt ketjusta. Sen molekyylipaino on noin 148 kDa.

Epysqli-valmiste tuotetaan CHO-solulinja-ilmentämisjärjestelmässä ja puhdistetaan affiniteetti- ja ionivaihtokromatografialla. Vaikuttavan aineen massan valmistusprosessi sisältää myös erityiset virusten inaktivaatio- ja poistovaiheet.

Epysqli on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: https://www.ema.europa.eu.

Vaikutusmekanismi

Epysqli-valmisteen vaikuttava aine ekulitsumabi on komplementin terminaalisen osan estäjä, joka sitoutuu suurella affiniteetilla spesifisesti komplementtiproteiiniin C5. Se estää C5:n pilkkoutumisen C5a:ksi ja C5b:ksi ja terminaalisen komplementtikompleksin C5b-9 muodostumisen. Ekulitsumabi säilyttää komplementin aktivaation varhaiset komponentit, jotka ovat tärkeitä mikro-organismien opsonisaatiolle ja immuunikompleksien poistamiselle.

Ekulitsumabihoito estää PNH-potilailla terminaalisen komplementin hallitsemattoman aktivaation ja siitä aiheutuvan komplementtivälitteisen intravaskulaarisen hemolyysin.
Noin 35 mikrogrammaa/ml on useimmilla PNH-potilailla riittävä ekulitsumabin pitoisuus seerumissa komplementin terminaalisen osan aiheuttaman intravaskulaarisen hemolyysin olennaisesti täydelliseen estämiseen.
Ekulitsumabin antaminen pitkäaikaisesti johti PNH-potilailla nopeasti ja pysyvästi komplementin välittämän hemolyyttisen aktiivisuuden vähenemiseen.

Ekulitsumabihoito estää aHUS-potilailla terminaalisen komplementin hallitsemattoman aktivaation ja siitä aiheutuvan komplementtivälitteisen tromboottisen mikroangiopatian.
Suositusannoksina annettu ekulitsumabi vähensi kaikilla potilailla terminaalisen komplementin aktivaatiota nopeasti ja pitkäkestoisesti. Seerumin ekulitsumabipitoisuus noin 50–100 mikrogrammaa/ml on kaikilla aHUS-potilailla riittävä estämään terminaalisen komplementin aktivaation jokseenkin täydellisesti.
Ekulitsumabin antaminen pitkäaikaisesti johti aHUS-potilailla nopeasti ja pysyvästi komplementin välittämän tromboottisen mikroangiopatian vähenemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobinuria

Ekulitsumabin turvallisuutta ja tehoa PNH-potilailla, joilla oli hemolyysi, arvioitiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa (C04-001). PNH-potilaita hoidettiin ekulitsumabilla myös 52 viikkoa kestäneessä yhden haaran tutkimuksessa (C04-002) ja pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa (E05-001). Potilaat saivat meningokokkirokotuksen ennen kuin he saivat ekulitsumabia. Kaikissa tutkimuksissa ekulitsumabiannos oli aluksi 600 mg 7 ± 2 päivän välein 4 viikon ajan. Tämän jälkeen annettiin 900 mg 7 ± 2 päivää myöhemmin ja sitten 900 mg 14 ± 2 päivän välein tutkimuksen loppuun asti. Ekulitsumabia annettiin 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona. PNH-potilailla käynnistettiin myös havainnoiva noninterventiotyyppinen rekisteritutkimus (M07-001), jossa pyrittiin selvittämään PNH:n luonnollista kulkua hoitamattomilla potilailla ja ekulitsumabihoidon aikana saavutettavia kliinisiä hoitotuloksia.

Tutkimuksessa C04-001 (TRIUMPH) PNH-potilaat, jotka olivat saaneet vähintään 4 verensiirtoa edellisten 12 kuukauden aikana ja joilla oli virtaussytometrisesti vahvistettuna vähintään 10 % PNH-soluja ja verihiutaleiden määränä vähintään 100 000/mikrolitra, satunnaistettiin joko ekulitsumabihoitoon (n = 43) tai lumelääkehoitoon (n = 44). Ennen satunnaistamista kaikkia potilaita seurattiin alustavan seurantajakson ajan, jolloin vahvistettiin punasolusiirron tarve ja määritettiin hemoglobiinipitoisuus (asetusarvo), joka määrittäisi kunkin potilaan hemoglobiinin vakiintumisen ja verensiirtotulokset. Hemoglobiinin asetusarvo oli pienempi tai yhtä suuri kuin 9 g/dl oireilevilla potilailla ja pienempi tai yhtä suuri kuin 7 g/dl oireettomilla potilailla. Ensisijaisia lopputapahtumia olivat hemoglobiinin vakiintuminen (potilaat, joilla hemoglobiinipitoisuus pysyi hemoglobiinin asetusarvon yläpuolella ja joilla punasolusiirto pystyttiin välttämään koko 26 viikon jakson ajan) ja verensiirron tarve. Väsymys ja terveyteen liittyvä elämänlaatu olivat merkityksellisiä toissijaisia lopputapahtumia. Hemolyysiä seurattiin lähinnä seerumin LDH-mittauksilla. Lisäksi PNH-punasolujen osuutta seurattiin virtaussytometrialla. Lähtötilanteessa antikoagulantteja ja systeemisiä kortikosteroideja saaneilla potilailla jatkettiin näitä hoitoja. Merkittävät lähtötilanteen ominaisuudet tasapainotettiin (ks. taulukko 3).

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa C04-002 (SHEPHERD) PNH-potilaat, joille oli tehty vähintään yksi verensiirto edellisten 24 kuukauden aikana ja joiden verihiutalearvo oli vähintään 30 000 verihiutaletta/mikrolitra, saivat ekulitsumabihoitoa 52 viikon jakson ajan. Samanaikaisia hoitoja olivat antitromboottiset aineet 63 prosentilla potilaista ja systeemiset kortikosteroidit 40 prosentilla potilaista. Lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3: Potilastiedot ja ominaisuudet tutkimuksissa C04-001 ja C04-002

	C04-001		**C04-002**
Parametri	**Lumelääke** n = 44	**Ekulitsumabi** n = 43	**Ekulitsumabi** n = 97
Keskimääräinen -ikä (keskihajonta)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sukupuoli - nainen (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aiempi aplastinen anemia tai MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samanaikaiset antikoagulantit (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samanaikaiset steroidit / immunosuppressiohoidot (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Hoidon keskeytys	10	2	1
Punasolusiirto 12 edellisen kuukauden aikana (mediaani (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Keskim. Hb-arvo (g/dl) asetuspisteessä (keskihajonta)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Hoitoa edeltävä LDH (mediaani, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Vapaa hemoglobiini alussa (mediaani, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

TRIUMPH-tutkimuksessa ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla hemolyysi väheni merkitsevästi ($p < 0,001$), mikä lisääntyneen hemoglobiinin stabilisaation osoittamana paransi anemiaa, ja punasolusiirtojen tarve väheni verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. taulukko 4). Tällaisia vaikutuksia ilmeni kaikkien kolmen tutkimusta edeltävän verensiirtoryhmän (4–14 yksikköä, 15–25 yksikköä, > 25 yksikköä) potilailla. 3 viikon ekulitsumabihoidon jälkeen potilaat ilmoittivat vähemmän väsymystä ja heidän terveyteen liittyvä elämänlaatunsa parani. Tutkimuksen otoskoon ja keston vuoksi ekulitsumabin vaikutusta tromboottisiin tapahtumiin ei voitu määrittää. SHEPHERD-tutkimuksessa 96 potilasta 97 mukaan otetusta potilaasta oli mukana tutkimuksen loppuun asti (yksi potilas kuoli tromboottisen tapahtuman seurauksena). Seerumin LDH-määrinä mitattu intravaskulaarisen hemolyysin väheneminen kesti koko hoitojakson ajan ja lisäsi verensiirron välttämistä, vähensi punasolusiirron tarvetta ja vähensi väsymystä. Katso taulukko 4.

Taulukko 4: Tehoa koskevat tulokset tutkimuksissa C04-001 ja C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Lumelääke n = 44	**Ekulitsumabi** n = 43	**P-arvo**	**Ekulitsumabi** n = 97	**P-arvo**
Niiden potilaiden osuus, joilla hemoglobiinitaso stabilisoitui 26 viikon hoidon aikana	0	49	< 0,001	N/A	
Punasolusiirrot hoidon aikana (mediaani)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Verensiirto vältetty hoidon aikana (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH tutkimuksen lopussa (mediaani, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC tutkimuksen lopussa (mediaani, U/l x päivä)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Vapaa hemoglobiini tutkimuksen lopussa (mediaani, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-väsymys (vaikutuksen suuruus)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Tutkimuksen C04-002 tulokset viittaavat vertailuun hoitoa edeltävän ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä.

Alun perin tutkimuksiin C04-001 ja C04-002 sekä muihin ensimmäisiin tutkimuksiin osallistuneista 195 potilaasta ekulitsumabihoitoa saaneet PNH-potilaat otettiin mukaan pitkäaikaiseen lisätutkimukseen (E05-001). Intravaskulaarinen hemolyysi väheni kaikilla potilailla koko ekulitsumabille altistamisen ajan. Altistamisaika oli 10–54 kuukautta. Tromboottisia tapahtumia oli vähemmän ekulitsumabihoidon aikana kuin yhtä pitkän ajanjakson aikana ennen hoitoa.

Tämä havainto osoitettiin kuitenkin kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa.

PNH-rekisterin (M07-001) perusteella arvioitiin ekulitsumabihoidon tehoa PNH-potilailla, jotka eivät olleet saaneet punasolusiirtoja. Potilailla oli suuri tautiaktiivisuus, joka määriteltiin tilanteeksi, jossa hemolyysi oli lisääntynyt (LDH ≥ 1,5 x viitearvojen yläraja) ja potilaalla oli tähän liittyvä kliininen oire (oireita): väsymys, hemoglobinuria, vatsakipu, hengenahdistus, anemia (hemoglobiini < 100 g/l), merkittävä haitallinen verisuonitapahtuma (mukaan lukien tromboosi), nielemisvaikeus tai erektiohäiriö.

PNH-rekisteristä todettiin, että ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla oli vähemmän hemolyysiä ja siihen liittyviä oireita. 6 kuukauden kohdalla ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla, joilla ei ollut anamneesissa punasolusiirtoja, oli merkitsevästi ($p < 0,001$) pienemmät LDH-pitoisuudet (LDH-pitoisuuden mediaani 305 U/l; taulukko 5). Lisäksi 74 %:lla ekulitsumabihoitoa saaneista potilaista, joilla ei ollut anamneesissa siirtoja, todettiin FACIT-väsymyspisteiden parantuneen kliinisesti merkittävästi (ts. suurentuneen vähintään 4 pisteen verran) ja 84 %:lla EORTC-väsymyspisteiden parantuneen kliinisesti merkittävästi (ts. pienentyneen vähintään 10 pisteen verran).

Taulukko 5: Tehotulokset (LDH-pitoisuus ja FACIT-väsymyspisteet) PNH-potilailla, joilla ei ollut anamneesissa verensiirtoja, tutkimus M07-001

	M07-001
Parametri	**Ekulitsumabi Ei verensiirtoja**
LDH-pitoisuus lähtötilanteessa (mediaani, U/l)	N = 43 1 447
LDH-pitoisuus 6 kk:n kohdalla (mediaani, U/l)	N = 36 305
FACIT-väsymyspisteet lähtötilanteessa (mediaani)	N = 25 32
FACIT-väsymyspisteet viimeisellä saatavilla olleella arviointikerralla (mediaani)	N = 31 44

FACIT-väsymyspistemäärä mitataan asteikolla 0–52. Mitä suurempi arvo, sitä vähemmän väsymystä.

Atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Ekulitsumabin tehoa atyyppisen hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän (aHUS) hoidossa arvioitiin 100 potilaan tietojen perusteella, jotka oli saatu neljästä prospektiivisesta kontrolloidusta tutkimuksesta, kolmesta aikuisille ja nuorille potilaille tehdystä tutkimuksesta (C08-002A/B, C08-003A/B ja C10-004) ja yhdestä lapsille ja nuorille potilaille tehdystä tutkimuksesta (C10-003) ja yhdestä 30 potilaalle tehdystä retrospektiivisestä tutkimuksesta (C09-001r).

Tutkimus C08-002A/B oli prospektiivinen, kontrolloitu, avoin tutkimus, jossa oli mukana varhaisvaiheen aHUS-potilaita, joilla oli todettu tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita, joita olivat trombosyyttimäärä $\leq 150 \times 10^9$/l plasmanvaihdosta/plasmainfuusiosta huolimatta sekä viitearvojen ylärajaa suuremmat LDH- ja seerumin kreatiniinipitoisuudet. Tutkimus C08-003A/B oli prospektiivinen, kontrolloitu, avoin tutkimus, johon osallistui pitempään sairastaneita aHUS-potilaita, joilla ei ollut selkeästi todettavia tromboottisen mikroangiopatian oireita ja jotka saivat pitkäaikaisesti plasmanvaihtoja/plasmainfuusioita (≥ 1 plasmanvaihto/plasmainfuusio kahden viikon välein ja enintään 3 plasmanvaihtoa/plasmainfuusiota viikossa vähintään 8 viikon ajan ennen ensimmäistä annosta). Potilaat saivat kummassakin prospektiivisessa tutkimuksessa ekulitsumabihoitoa 26 viikon ajan, ja useimmat potilaat osallistuivat pitkäkestoiseen avoimeen jatkotutkimukseen. Kaikkien kumpaankin prospektiiviseen tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden ADAMTS-13-aktiivisuus oli yli 5 %.

Potilaat saivat meningokokkirokotuksen ennen ekulitsumabihoidon aloittamista tai estohoitoa sopivilla antibiooteilla siihen saakka, kunnes rokotuksesta oli kulunut kaksi viikkoa. Aikuisille ja nuorille aHUS-potilaille annettu ekulitsumabiannos oli kaikissa tutkimuksissa 900 mg 7 ± 2 vuorokauden välein neljän viikon ajan, minkä jälkeen annos oli 1 200 mg 7 ± 2 vuorokautta myöhemmin, ja tämän jälkeen 1 200 mg 14 ± 2 vuorokauden välein tutkimuksen kestoajan. Ekulitsumabi annettiin 35 minuuttia kestävänä infuusiona laskimoon. Pediatristen potilaiden ja alle 40 kg painavien nuorten potilaiden annostus määräytyi farmakokineettisen simulaation perusteella, jossa suositusannos ja hoito-ohjelma määriteltiin painon perusteella (ks. kohta 4.2).

Tutkimuksessa C08-002A/B ensisijainen päätetapahtuma oli trombosyyttimäärän muutos lähtötilanteeseen verrattuna, ja tutkimuksessa C08-003A/B ensisijainen päätetapahtuma oli tromboottisen mikroangiopatian (TMA) tapahtumista vapaa tila. Muita päätetapahtumia olivat TMA:han liittyvien toimenpiteiden lukumäärä, hematologisten arvojen normaalistuminen, täydellinen TMA-vaste, LDH-pitoisuuden muutokset, munuaisten toiminta ja elämänlaatu. TMA-tapahtumista vapaaksi tilaksi määriteltiin seuraavien tapahtumien puuttuminen vähintään 12 viikon ajan: trombosyyttimäärän väheneminen > 25 % lähtötilanteeseen verrattuna, plasmanvaihto/plasmainfuusio ja uusi dialyysihoitokerta. TMA:han liittyviksi toimenpiteiksi määriteltiin

plasmanvaihto/plasmainfuusio tai uusi dialyysihoitokerta. Hematologisten arvojen normaalistumiseksi määriteltiin trombosyyttimäärän palautuminen normaaliksi ja LDH-pitoisuuksien pysyminen samalla tasolla pitkäkestoisesti ≥ 2 peräkkäisellä määrityskerralla ≥ 4 viikon aikana. Täydelliseksi TMA-vasteeksi määriteltiin hematologisten arvojen normaalistuminen ja seerumin kreatiniinipitoisuuksien pieneneminen ≥ 25 % pitkäkestoisesti ≥ 2 peräkkäisellä määrityskerralla ≥ 4 viikon aikana.
Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6: Potilastiedot ja ominaisuudet tutkimuksissa C08-002A/B ja C08-003A/B

Parametri	**C08-002A/B**	**C08-003A/B**
	Ekulitsumabi n = 17	**Ekulitsumabi** n = 20
Aika ensimmäisestä diagnoosista seulontaan kuukausina, mediaani (min., maks.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Aika tällä hetkellä esiintyvistä kliinisistä TMA-oireista seulontaan kuukausina, mediaani (min., maks.)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Tällä hetkellä esiintyviin kliinisiin TMA-oireisiin annettujen plasmanvaihtojen/plasmainfuusioiden lukumäärä, mediaani (min., maks.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Plasmanvaihtojen/plasmainfuusioiden lukumäärä ensimmäistä ekulitsumabiannosta edeltävien 7 päivän aikana, mediaani (min., maks.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Trombosyyttimäärä lähtötilanteessa ($\times 10^9$/l), keskiarvo (keskihajonta)	109 (32)	228 (78)
LDH-pitoisuus lähtötilanteessa (U/l), keskiarvo (keskihajonta)	323 (138)	223 (70)
Potilaat, joilla ei ole todettu mutaatiota, n (%)	4 (24)	6 (30)

aHUS-tutkimukseen C08-002 A/B osallistuneet potilaat saivat ekulitsumabihoitoa vähintään 26 viikon ajan. Kun alkuvaiheen 26 viikon hoitojakso päättyi, suurin osa potilaista sai edelleen ekulitsumabihoitoa osallistumalla jatkotutkimukseen. aHUS-tutkimuksessa C08-002A/B ekulitsumabihoidon keston mediaani oli noin 100 viikkoa (vaihteluväli: 2 viikosta 145 viikkoon). Ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen ja trombosyyttimäärän lisääntyneen lähtötilanteeseen verrattuna. Terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähenemistä todettiin kaikilla potilailla ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen.
Taulukossa 7 esitetään yhteenveto aHUS-tutkimuksen C08-002A/B tehon tuloksista. Kaikki tehon päätetapahtumavasteet paranivat tai pysyivät ennallaan 2 vuoden hoidon ajan. Täydellinen TMA-vaste säilyi ennallaan kaikilla vasteen saaneilla. Kun hoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, kahdella potilaalla tämän lisäksi saavutettiin täydellinen TMA-vaste, joka pysyi ennallaan LDH:n normalisoitumisen (1 potilaalla) ja seerumin kreatiniinin vähenemisen (2 potilaalla) vuoksi.
Munuaisten toiminta parani ja pysyi hyvänä ekulitsumabihoidon aikana glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) perusteella. Neljällä viidestä potilaasta, jotka tarvitsivat dialyysihoitoa tutkimukseen tullessaan, dialyysihoito voitiin lopettaa ekulitsumabihoidon ajaksi. Yhdelle potilaalle kehittyi uusidialyysihoidon tarve. Potilaat raportoivat terveyteen liittyvän elämänlaadun parantuneen.

aHUS-tutkimukseen C08-002A/B osallistuneiden potilaiden vaste ekulitsumabihoitoon oli samanlainen riippumatta siitä, oliko heillä todettu komplementtijärjestelmää sääteleviä proteiineja koodittavien geenien mutaatioita.

aHUS-tutkimukseen C08-003A/B osallistuneet potilaat saivat ekulitsumabihoitoa vähintään 26 viikon ajan. Kun alkuvaiheen 26 viikon hoitojakso päättyi, suurin osa potilaista sai edelleen ekulitsumabihoitoa osallistumalla jatkotutkimukseen. aHUS-tutkimuksessa C08-003A/B ekulitsumabihoidon keston mediaani oli noin 114 viikkoa (vaihteluväli: 26–129 viikkoa).
Taulukossa 7 on esitetty yhteenveto aHUS- tutkimuksen C08-003A/B tehon tuloksista.

aHUS-tutkimukseen C08-003A/B osallistuneiden potilaiden vaste ekulitsumabihoitoon oli samanlainen riippumatta siitä, oliko heillä todettu komplementtijärjestelmää sääteleviä proteiineja koodittavien geenien mutaatioita. Ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen kaikilla potilailla. Kaikki tehon päätetapahtumavasteet paranivat tai pysyivät ennallaan 2 vuoden hoidon ajan. Täydellinen TMA-vaste säilyi ennallaan kaikilla vasteen saaneilla. Kun hoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, kuudella potilaalla tämän lisäksi saavutettiin täydellinen TMA-vaste, joka pysyi ennallaan seerumin kreatiniinin vähenemisen vuoksi.

Yksikään potilaista ei tarvinnut dialyysihoitoa ekulitsumabihoidon aikana. Munuaisten toiminta parani ekulitsumabihoidon aikana glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) mediaanin perusteella.

Taulukko 7: Tehoa koskevat tulokset prospektiivisissa aHUS-tutkimuksissa C08-002A/B ja C08-003A/B

	C08-002A/B n = 17		**C08-003A/B n = 20**	
	Viikolla 26	2 vuoden kuluttua[1]	Viikolla 26	2 vuoden kuluttua[1]
Trombosyyttimäärän normaalistuminen Kaikki potilaat, n (%) (95 %:n luottamusväli) Potilaat, joiden arvo poikkeava lähtötilanteessa, n/n (%)	14 (82) (57–96) 13/15 (87)	15 (88) (64–99) 13/15 (87)	18 (90) (68–99) 1/3 (33)	18 (90) (68–99) 1/3 (33)
TMA-tapahtumista vapaa tila, n (%) (95 %:n luottamusväli)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
TMA-toimenpiteiden lukumäärä Päivittäisen lukumäärän mediaani ennen ekulitsumabihoitoa, (min., maks.) Päivittäisen lukumäärän mediaani ekulitsumabihoidon aikana, (min., maks.) *p*-arvo	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) $p < 0{,}0001$	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) $p < 0{,}0001$	0,23 (0,05, 1,09) 0 $P < 0{,}0001$	0,23 (0,05, 1,09) 0 $p < 0{,}0001$
Kroonisen munuaistaudin paheneminen ≥ 1 vaikeusastetta, n (%) (95 %:n luottamusväli)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFR-arvon muutos ml/min/1,73 m^2: mediaani (vaihteluväli) viikolla 26	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR-arvon paraneminen ≥ 15 ml/min/1,73 m^2, n (%) (95 %:n luottamusväli)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Hemoglobiiniarvon muutos > 20 g/l, n (%) (95 %:n luottamusväli)	11 (65) (38–86) [2]	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) [3]	13 (65) (41–85)
Hematologinen normaalistuminen, n (%) (95 %:n luottamusväli)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Täydellinen TMA-vaste, n (%) (95 %:n luottamusväli)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11(55) (32–77)

[1] Tietojen koontihetkellä (data cut-off) (20. huhtikuuta 2012)
[2] Tutkimus C08-002: kolme potilasta sai punasolutuotantoa stimuloivia lääkevalmisteita (ESA-valmisteita), joiden käyttö lopetettiin ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen
[3] Tutkimus C08-003: 8 potilasta sai punasolutuotantoa stimuloivia lääkevalmisteita (ESA-valmisteita), ja kolme heistä lopetti ESA-valmisteiden käytön ekulitsumabihoidon aikana

aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistui 41 potilasta, joilla esiintyi tromboottisen mikroangiopatian (TMA) oireita. Tutkimukseen mukaanoton kriteerit täyttyivät niillä potilailla, joiden verihiutalearvo oli alle normaaliarvon alemman rajan (LLN), joilla oli todisteita hemolyysista kuten seerumin LDH-tason nousu, ja joilla oli seerumin kreatiniinin taso yli normaalitasojen ylärajan ilman jatkuvan dialyysin tarvetta. Potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta (vaihteluväli: 18–80 vuotta). Kaikilla aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistuneilla oli ADAMTS-13-taso yli 5 %. Potilaista 51 %:lla oli tunnistettavissa oleva komplementtia säätelevän tekijän mutaatio tai autovasta-aine. Yhteensä 35 potilasta sai plasmanvaihdon/plasmainfuusion ennen ekulitsumabia. Taulukossa 8 on yhteenveto aHUS-tutkimukseen C10- 004 osallistuneiden potilaiden tärkeimmistä lähtötilanteen kliinisistä ja sairauteen liittyvistä ominaisuuksista.

Taulukko 8: aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistuneiden potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet

Parametri	**aHUS-tutkimus C10-004** N = 41
Aika aHUS-diagnoosista ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,79 (0,03, 311)
Aika nykyisestä kliinisestä TMA-esiintymisestä ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,52 (0,03, 19)
Lähtötilanteen verihiutalemäärä (× 10^9/l), mediaani (min., maks.)	125 (16, 332)
Lähtötilanteen LDH (U/l), mediaani (minimi–maksimi)	375 (131, 3 318)
Lähtötilanteen eGFR (ml/min/1,73 m^2), mediaani (min., maks.)	10 (6, 53)

aHUS-tutkimukseen C10-004 osallistuneet potilaat saivat ekulitsumabia vähintään 26 viikon ajan. Ensimmäisten 26 hoitoviikon jälkeen useimmat potilaat valikoituivat saamaan pitkäaikaista hoitoa.

Ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen ja trombosyyttimäärän lisääntyneen lähtötilanteeseen verrattuna. Ekulitsumabi vähensi komplementin välittämää TMA-aktiviteettia, mikä näkyy trombosyyttien mediaanitason nousuna lähtötasosta viikkoon 26. aHUS-tutkimuksessa C10-004 keskimääräinen (± keskihajonta) trombosyyttimäärä nousi 119 ± 66 x 10^9/l:n lähtötilanteesta yhden viikon kuluessa 200 ± 84 x 10^9/l:een. Tämä vaikutus pysyi ennallaan 26 viikon ajan (keskimääräinen trombosyyttimäärä [± keskihajonta] viikolla 26: 252 ± 70 x 10^9/l). Munuaistoiminta mitattuna eGFR:llä parani ekulitsumabihoidon aikana. Niistä 24 potilaasta, jotka tarvitsivat dialyysia lähtötilanteessa, 20 pystyi lopettamaan dialyysin ekulitsumabitutkimuksen aikana. Taulukossa 9 on yhteenveto aHUS-tutkimuksen C10-004 tehon tuloksista.

Taulukko 9: Prospektiivisen aHUS-tutkimuksen C10-004 tehon tulokset

Tehon parametri	**aHUS-tutkimus C10-004** **(N = 41)** 26 viikon kohdalla
Trombosyyttien määrän muutos viikkoon 26 mennessä (10^9/l)	111 (-122, 362)

Hematologinen normaalistuminen, n (%) Hematologisen normaalistumisen mediaani kestoaika, viikkoina (vaihteluväli)[1]	36 (88) 46 (10, 74)
Täydellinen TMA-vaste, n (%) TMA-vasteen mediaani kestoaika, viikkoina (vaihteluväli)[1]	23 (56) 42 (6, 74)
TMA-tapahtumista vapaa tila, n (%) 95 %:n luottamusväli	37 (90) 77; 97
Päivittäisten TMA-toimenpiteiden lukumäärä, mediaani (vaihteluväli) Ennen ekulitsumabihoitoa Ekulitsumabihoidon aikana	 0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

[1] Tietojen koontihetkellä (4. syyskuuta 2012), ekulitsumabihoidon keston mediaani 50 viikkoa (vaihteluväli: 13–86 viikkoa).

Pitkäaikaiseen ekulitsumabihoitoon (mediaani 52 viikkoa, vaihteluväli 15–126 viikkoa) liittyi kliinisesti merkittävien parannusten lisääntymistä aHUS-aikuispotilailla. Kun ekulitsumabihoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, lisäksi kolme potilasta (yhteensä 63 % potilaista) saavutti täydellisen TMA-vasteen ja lisäksi neljä potilasta (yhteensä 98 % potilaista) saavutti hematologisen normalisoitumisen. Viimeisessä arvioinnissa eGFR parani lähtötilanteesta ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 25 potilaalla 41:stä (61 %).

Pediatriset potilaat

Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobinuria

Yhteensä 7 pediatrista PNH-potilasta, joiden painon mediaani oli 57,2 kg (vaihteluväli 48,6–69,8 kg) ja ikä 11–17 vuotta (iän mediaani 15,6 vuotta), sai ekulitsumabia tutkimuksessa M07-005.

Ekulitsumabihoito suositellulla annostuksella yhdistettiin pediatrisilla potilailla intravaskulaarisen hemolyysin vähenemiseen seerumin LDH-tasoa mitattaessa. Se johti myös verensiirtojen tarpeen huomattavaan vähenemiseen tai häviämiseen sekä yleisen toimintakyvyn paranemisen trendiin. Ekulitsumabihoidon teho pediatrisilla PNH-potilailla vaikuttaa vastaavan keskeisiin PNH-tutkimuksiin (C04-001 ja C04-002) otetuilla aikuisilla PNH-potilailla todettua tehoa (taulukot 4 ja 10).

Taulukko 10: Tehoa koskevat tulokset pediatrisessa PNH-tutkimuksessa M07-005

		P-arvo	
	Keskiarvo (keskihajonta)	Wilcoxonin signed rank -testi	Pariutettu t-testi
LDH-arvon muutos lähtövaiheesta 12 viikon kohdalla (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x vuorokausi)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Plasman vapaan hemoglobiinin muutos lähtövaiheesta 12 viikon kohdalla (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Tyypin III RBC:n kloonin koon muutos lähtövaiheesta (prosenttia poikkeavista soluista)	1,80 (358,1)		
Muutos lähtötasolta PedsQL™4.0 Generic Core -asteikolla 12 viikon kohdalla (potilaat)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Muutos lähtötasolta PedsQL™4.0 Generic Core -asteikolla 12 viikon kohdalla (vanhemmat)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Muutos lähtötasolta PedsQL™ Multidimensional Fatigue -asteikolla 12 viikon kohdalla (potilaat)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Muutos lähtötasolta PedsQL™ Multidimensional Fatigue -asteikolla 12 viikon kohdalla (vanhemmat)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä

Yhteensä 15 pediatrista potilasta (ikä 2 kuukaudesta 12 vuoteen) sai ekulitsumabihoitoa aHUS-tutkimuksessa C09-001r. Potilaista 47 %:lla oli todettu komplementtia säätelevän tekijän mutaatio tai autovasta-aineita. Ajan mediaani aHUS-diagnoosista ensimmäiseen ekulitsumabiannokseen oli 14 kuukautta (vaihteluväli: < 1–110 kuukautta). Ajan mediaani senhetkisistä tromboottisen mikroangiopatian oireista ensimmäiseen ekulitsumabiannokseen oli 1 kuukausi (vaihteluväli: < 1–16 kuukautta). Ekulitsumabihoidon kestoajan mediaani oli iältään < 2-vuotiailla lapsilla (n = 5) 16 viikkoa (vaihteluväli 4–70 viikkoa) ja ikäryhmään 2-vuotiaista < 12-vuotiaisiin kuuluvilla lapsilla (n = 10) 31 viikkoa (vaihteluväli 19–63 viikkoa).
Nämä pediatristen potilaiden tehon tulokset olivat yleisesti ottaen yhdenmukaiset pivotaalitutkimuksiin C08-002 ja C08-003 osallistuneilla aHUS-potilailla todettujen tulosten kanssa (taulukko 7). Yksikään pediatrinen potilas ei tarvinnut uutta dialyysihoitokertaa ekulitsumabihoidon aikana.

Taulukko 11: aHUS-tutkimukseen C09-001r osallistuneiden pediatristen potilaiden tehon tulokset

Tehon parametri	< 2-vuotiaat (n = 5)	2 – < 12-vuotiaat (n = 10)	< 12-vuotiaat (n = 15)
Potilaat, joiden trombosyyttimäärä normaalistui, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Täydellinen TMA-vaste, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Päivittäisten TMA-toimenpiteiden lukumäärä, mediaani (vaihteluväli) Ennen ekulitsumabihoitoa Ekulitsumabihoidon aikana	 1 (0, 2) < 1 (0, < 1)	 < 1 (0,07, 1,46) 0 (0, < 1)	 < 1 (0, 2) 0 (0, < 1)

Potilaat, joiden glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) parani ≥ 15 ml/min/1,73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Kun pediatristen potilaiden tromboottisen mikroangiopatian (TMA) senhetkiset vaikea-asteiset kliiniset oireet olivat kestäneet lyhyemmän aikaa ennen ekulitsumabihoitoa, ekulitsumabihoidon avulla saatiin tromboottinen mikroangiopatia hallintaan ja munuaisten toiminta parani (taulukko 11). Kun pediatristen potilaiden tromboottisen mikroangiopatian (TMA) senhetkiset vaikea-asteiset kliiniset oireet olivat kestäneet pidemmän aikaa ennen ekulitsumabihoitoa, ekulitsumabihoidon avulla saatiin tromboottinen mikroangiopatia hallintaan. Munuaisten toiminta ei kuitenkaan muuttunut korjautumattoman munuaisvaurion vuoksi (taulukko 12).

Taulukko 12: Tutkimukseen C09-001r osallistuneiden pediatristen potilaiden tehon tulokset tromboottisen mikroangiopatian (TMA) senhetkisten vaikea-asteisten kliinisten oireiden kestoajan mukaan

	TMA:n vaikea-asteisten kliinisten oireiden kestoaika	
	< 2 kuukautta N = 10 (%)	**> 2 kuukautta N = 5 (%)**
Trombosyyttimäärän normaalistuminen	9 (90)	5 (100)
TMA-tapahtumista vapaa tila	8 (80)	3 (60)
Täydellinen TMA-vaste	7 (70)	0
Glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) paraneminen ≥ 15 ml/min/1,73 m^2	7 (70)	0*

*Yhden potilaan eGFR parani munuaisen siirron jälkeen

Yhteensä 22 pediatrista ja nuorta potilasta (iältään 5 kuukautta – 17 vuotta) sai ekulitsumabia aHUS-tutkimuksessa C10-003.
C10-003-tutkimukseen oton kriteerit täyttyivät niillä potilailla, joiden verihiutalearvo oli alle normaaliarvon alemman rajan (LLN), joilla oli todisteita hemolyysista kuten seerumin LDH:n nousu yli normaaliarvon ylärajan, ja joilla oli seerumin kreatiniinitaso ≥ 97 persentiilia ikään nähden ilman jatkuvan dialyysin tarvetta. Potilaiden mediaani-ikä oli 6,5 vuotta (vaihteluväli: 5 kuukautta – 17 vuotta). aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneilla potilailla oli ADAMTS-13-taso yli 5 %. Potilaista 50 %:lla oli tunnistettavissa oleva komplementtia säätelevän tekijän mutaatio tai autovasta-aine. Yhteensä 10 potilasta sai plasmanvaihdon/plasmainfuusion ennen ekulitsumabihoitoa. Taulukossa 13 on yhteenveto aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneiden potilaiden tärkeimmistä lähtötilanteen kliinisistä ja sairauteen liittyvistä ominaisuuksista.

Taulukko 13: aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneiden pediatristen ja nuorten potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet

Parametri	1 kuukausi – < 12 vuotta (N = 18)	Kaikki potilaat (N = 22)
Aika aHUS-diagnoosista ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Aika nykyisestä kliinisestä TMA-esiintymisestä ensimmäiseen tutkimuksessa annettuun annokseen (kuukautta), mediaani (min., maks.)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Lähtötilanteen verihiutalemäärä (× 10^9/l), mediaani (min., maks.)	110 (19, 146)	91 (19, 146)

Lähtötilanteen LDH (U/l), mediaani (min., maks.)	1 510 (282, 7 164)	1 244 (282, 7 164)
Lähtötilanteen eGFR (ml/min/1,73 m^2), mediaani (min., maks.)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

aHUS-tutkimukseen C10-003 osallistuneet potilaat saivat ekulitsumabia vähintään 26 viikon ajan. Ensimmäisten 26 hoitoviikon jälkeen useimmat potilaat valitsivat pitkäaikaisen hoidon saannin. Ekulitsumabihoidon aloittamisen jälkeen todettiin terminaalisen komplementin aktiivisuuden vähentyneen kaikilla potilailla. Ekulitsumabi vähensi komplementin välittämää TMA-aktiviteettia, mikä näkyy trombosyyttien mediaanitason nousuna lähtötasosta viikkoon 26. Keskimääräinen (± keskihajonta) trombosyyttimäärä nousi 88 ± 42 x 10^9/l:n lähtötilanteesta yhden viikon kuluessa 281 ± 123 x 10^9/l:een. Tämä vaikutus pysyi ennallaan 26 viikon ajan (keskimääräinen trombosyyttimäärä [± keskihajonta] viikolla 26: 293 ± 106 x 10^9/l). Munuaistoiminta mitattuna eGFR:llä parani ekulitsumabihoidon aikana. Niistä 11 potilaasta, jotka tarvitsivat dialyysia lähtötilanteessa, 9 ei tarvinnut dialyysia enää ekulitsumabihoitoa koskevan tutkimuspäivän 15 jälkeen. Vasteet olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä 5 kuukaudesta 17 vuoteen. aHUS-tutkimuksessa C10-003 ekulitsumabilla saadut vasteet olivat potilailla samanlaiset huolimatta siitä, oliko heillä vai ei ollut tunnistettavissa olevia komplementtia säätelevän tekijän proteiinien geenimutaatioita tai tekijän H autovasta-aineita.
Taulukossa 14 on yhteenveto aHUS-tutkimuksen C10-003 tehon tuloksista.

Taulukko 14: Prospektiivisen aHUS-tutkimuksen C10-003 tehon tulokset

Tehon parametri	1 kuukausi – < 12 vuotta (N = 18) 26 viikon kohdalla	Kaikki potilaat (N = 22) 26 viikon kohdalla
Täydellinen hematologinen normaalistuminen, n (%) Täydellisen hematologisen normaalistumisen kestoajan mediaani, viikkoina (vaihteluväli)[1]	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Täydellinen TMA-vaste, n (%) Täydellisen TMA-vasteen kestoajan mediaani, viikkoina (vaihteluväli)[1]	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
TMA-tapahtumista vapaa tila, n (%) 95 %:n luottamusväli	17 (94) Ei sovellu	21 (96) 77; 99
Päivittäisten TMA-toimenpiteiden lukumäärä, mediaani (vaihteluväli) Ennen ekulitsumabihoitoa, mediaani Ekulitsumabihoidon aikana, mediaani	Ei sovellu Ei sovellu	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
eGFR-parannus ≥ 15 ml/min/ 1,73 m^2, n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR:n muutos (≥ 15 ml/min/1,73 m^2) viikolla 26, mediaani (vaihteluväli)	64 (0,146)	58 (0, 146)
CKD-parannus ≥ 1 asteella, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Plasmanvaihto-/plasmainfuusio-tapahtumista vapaa tila, n (%) Uusista dialyysitapahtumista vapaa tila, n (%) 95 %:n luottamusväli	16 (89) 18 (100) Ei sovellu	20 (91) 22 (100) 85;100

[1] Tietojen koontihetkellä (12. lokakuuta 2012), ekulitsumabihoidon keston mediaani 44 viikkoa (vaihteluväli: 1 annos – 88 viikkoa).

Pitkäaikaiseen ekulitsumabihoitoon (mediaani 55 viikkoa, vaihteluväli 1 päivä – 107 viikkoa) liittyi kliinisesti merkittävien parannusten lisääntymistä pediatrisilla ja nuorilla aHUS-potilailla. Kun ekulitsumabihoitoa jatkettiin yli 26 viikon ajan, lisäksi yksi potilas (yhteensä 68 % potilaista) saavutti täydellisen TMA-vasteen ja lisäksi kaksi potilasta (yhteensä 91 % potilaista) saavutti hematologisen

normalisoitumisen. Viimeisessä arvioinnissa eGFR parani lähtötilanteesta ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 19 potilaalla 22:sta (86 %). Yksikään potilaista ei tarvinnut uutta dialyysihoitoa ekulitsumabihoidon aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka ja vaikuttavan aineen metabolia

Biotransformaatio

Ihmisen retikuloendoteliaalisen systeemin solut poistavat ja hajottavat endosytoosilla vasta-aineita. Ekulitsumabi sisältää vain luonnollisia aminohappoja, eikä sillä ole tunnettuja aktiivisia aineenvaihduntatuotteita. Ihmisen vasta-aineita hajottavat pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi pääasiassa lysosomaaliset entsyymit.

Eliminaatio

Erityisiä tutkimuksia ekulitsumabin erittymis- tai eliminoitumisreiteistä maksan, munuaisten, keuhkojen tai ruoansulatuskanavan kautta ei ole tehty. Normaaleissa munuaisissa vasta-aineet eivät erity eikä niitä voi suodattaa niiden koon vuoksi.

Farmakokineettiset parametrit

40 PNH-potilaalla käytettiin yksiosaista mallia farmakokineettisten parametrien arviointiin usean annoksen jälkeen. Keskimääräinen puhdistuma oli 0,31 ± 0,12 ml/t/kg, keskimääräinen jakautumistilavuus oli 110,3 ± 17,9 ml/kg ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli 11,3 ± 3,4 päivää. Vakaa tila saavutetaan 4 viikon kuluessa aikuisten PNH-potilaiden annostusohjelmaa käytettäessä.

Farmakodynaaminen aktiivisuus on PNH-potilailla suoraan verrannollinen seerumin ekulitsumabipitoisuuden kanssa. Kun alin pitoisuus on yli ≥ 35 mikrogrammaa/ml, hemolyyttinen toiminta estyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti suurimmalla osalla PNH-potilaista.

Tutkimuksissa C08-002A/B ja C08-003A/B ekulitsumabihoitoa suositellun hoito-ohjelman mukaisesti saaneista 37 aHUS-potilaasta kerättyjen toistuvien annosten farmakokineettisistä tiedoista tehtiin toinen populaatiofarmakokineettinen analyysi tavanomaisella yksitilamallilla. Tämän mallin mukaan ekulitsumabin puhdistuma oli tyypillisellä 70 kg:n painoisella aHUS-potilaalla 0,0139 l/h ja jakautumistilavuus oli 5,6 l. Eliminaation puoliintumisaika oli 297 tuntia (noin 12,4 vuorokautta).

Toista väestön farmakokineettista mallia sovellettiin aHUS-tutkimuksessa suositettua ekulitsumabiannosta saavien 22 aHUS-potilaan moniannos-farmakokineettisiin tietoihin. Ekulitsumabin puhdistuma ja jakaantumistilavuus ovat painosta riippuvaisia, mikä muodostaa pediatristen potilaiden painoon perustuvan annosohjelman perustan (ks. kohta 4.2). Pediatristen aHUS-potilaiden ekulitsumabin puhdistuma-arvot olivat 10,4 ml/h 70 kg:n painoisilla, 5,3 ml/h 30 kg:n painoisilla ja 2,2 ml/h 10 kg:n painoisilla potilailla. Jakaantumistilavuudet olivat vastaavasti 5,23, 2,76 ja 1,21 litraa. Vastaavat eliminaation puoliintumisajat pysyivät lähes muuttumattomina vaihteluvälillä 349–378 h (noin 14,5– 15,8 vuorokautta).

Ekulitsumabin puhdistumaa ja puoliintumisaikaa tutkittiin myös plasmanvaihtotoimenpiteiden aikana. Plasmanvaihto johti ekulitsumabipitoisuuden pienenemiseen noin puoleen 1 tunnin kuluttua toimenpiteestä, ja ekulitsumabin eliminaation puoliintumisaika lyheni 52,4 tuntiin. Lisäannoksen antamista suositellaan, kun ekulitsumabia annetaan aHUS-potilaalle, jolle annetaan plasmainfuusioita tai jolle tehdään plasmanvaihto (ks. kohta 4.2).

Kun ekulitsumabia annetaan suositusannoksina, terminaalisen komplementin aktiivisuus vähenee kaikilla aHUS-potilailla nopeasti ja pitkäkestoisesti. Farmakodynaaminen aktiivisuus korreloi aHUS-potilailla suoraan seerumin ekulitsumabipitoisuuden kanssa sekä alimman pitoisuuden säilymisen

kanssa tasolla noin 50–100 mikrogrammaa/ml, mikä johtaa kaikilla aHUS-potilailla terminaalisen komplementin aktiivisuuden estymiseen jokseenkin täydellisesti.

Farmakokineettiset parametrit ovat yhdenmukaisia PNH:ta ja aHUS:aa sairastavissa potilasryhmissä. Farmakodynaaminen aktiivisuus, mitattuna < 0,5 µg/ml vapaina C5-pitoisuuksina, vastaa jokseenkin täydellistä terminaalisen komplementin aktiivisuuden estoa PNH- ja aHUS-potilailla.

Erityisryhmät

Ekulitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu nimenomaisissa tutkimuksissa erityispopulaatioilla sukupuolen, etnisen taustan, iän (vanhukset) tai munuaisen tai maksan vajaatoiminnan perusteella. Populaatiofarmakokineettiset analyysit tiedoista, jotka on saatu PNH- ja aHUS-potilailla tehdyistä tutkimuksista, ovat osoittaneet, ettei sukupuolella, etnisellä taustalla, iällä (vanhukset) tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnalla/toiminnalla ole vaikutusta ekulitsumabin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Ekulitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa M07-005 pediatrisilla PNH-potilailla (iältään 11 – < 18 vuotta) ja tutkimuksissa C08-002, C08-003, C09-001r ja C10-003 pediatrisilla aHUS-potilailla (iältään 2 kuukautta – < 18 vuotta). Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti painon olevan merkittävä kovariaatti PNH:ssa, aHUS:ssä ja että pediatristen potilaiden annostus on määritettävä painon perusteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ekulitsumabin spesifisyyttä C5:lle ihmisen seerumissa arvioitiin kahdessa *in vitro* -tutkimuksessa.

Ekulitsumabin ristireaktiivisuutta kudoksessa arvioitiin määrittämällä sitoutuminen 38 ihmiskudoksen valikoimaan. Tässä tutkimuksessa tutkittu C5-ekspressio ihmiskudosvalikoimassa vastaa C5-ekspressiosta julkaistuja raportteja. C5:tä on ilmoitettu esiintyvän sileässä lihaksessa, poikkijuovaisessa lihaksessa ja proksimaalisen munuaistubuluksen epiteelissä. Odottamatonta kudoksen ristireagointia ei havaittu.

Ekulitsumabin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu, koska valmisteella ei ole farmakologista vaikutusta muilla lajeilla kuin ihmisellä.

26 viikkoa kestäneessä hiirillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa käytettiin keinotekoista rottaeläimen C5:n vastaista vasta-ainetta, hoito ei vaikuttanut tutkittuihin toksisuusparametreihin. Hemolyyttinen aktiivisuus estyi tutkimuksen aikana tehokkaasti sekä naaras- että uroshiirillä.

Hiirillä keinotekoisella terminaalista komplementtia estävällä vasta-aineella tehdyissä lisääntymistoksikologiatutkimuksissa ei havaittu selviä hoitoon liittyviä vaikutuksia tai haittavaikutuksia. Vasta-ainetta käytettiin C5-salpauksen lisääntymisturvallisuuden arviointiin. Näissä tutkimuksissa arvioitiin hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä, kehitystoksisuutta sekä pre- ja postnataalista kehitystä.

Kun emän altistuminen vasta-aineelle tapahtui organogeneesin aikana, suuremmalle vasta-aineannokselle (noin nelinkertainen määrä suositeltuun ihmisen ekulitsumabiannokseen verrattuna painon vertailun perusteella) altistuneiden emojen 230 jälkeläisen joukossa ilmeni kaksi tapausta verkkokalvon dysplasiaa ja yksi napatyrätapaus. Altistuminen ei kuitenkaan lisännyt keskenmenoja tai vastasyntyneiden kuolemia.

Ekulitsumabin genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu eläinkokein.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti
Trehaloosidihydraatti
Polysorbaatti 80 (E 433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Ennen laimentamista

3 vuotta 2–8 °C:n lämpötilassa.

Epysqli-valmistetta voidaan säilyttää enintään 30 °C:n lämpötilassa yhden enintään 2 kuukauden kestoisen jakson ajan, kuitenkaan alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää ylittämättä. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa.

Laimentamisen jälkeen

Laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen käytön aikaisen stabiiliuden on todistettu säilyvän kunkin laimentimen kohdalla seuraavasti:

- 9 mg/ml:n vahvuinen natriumkloridi-injektioneste (0,9 %), 4,5 mg/ml:n vahvuinen natriumkloridi-injektioneste (0,45 %) laimentimena: 3 kuukautta 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa, ja sen jälkeen enintään 72 tuntia huoneenlämpötilassa (enintään 30 °C:ssa)
- 5 %:n vahvuinen glukoosi-injektioneste laimentimena: 24 tuntia 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa ja huoneenlämpötilassa (enintään 30 °C:ssa) jääkaapista poistamisen jälkeen

Mikrobiologisesta näkökulmasta infuusioliuos on annettava heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Lääkevalmisteen säilytysolosuhteet enintään 30 °C:n lämpötilassa ennen laimentamista, ks. kohta 6.3.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 ml tiivistettä injektiopullossa (tyypin I lasipullo), jossa on tulppa (kloorattua butyylikumia) ja tiiviste (alumiinia) sekä irti napsautettava korkki (polypropyleenia).

Pakkauskoko on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen kuin Epysqli-liuos annetaan, se tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutoksen varalta. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia tai värimuutoksia.

Ohjeet:
Käyttövalmiiksi saattaminen ja laimentaminen on tehtävä hyvän käytännön mukaisesti etenkin aseptiikan kannalta.

Vedä Epysqli-valmiste kokonaan injektiopullosta steriilillä ruiskulla.

Siirrä suositeltu annos infuusiopussiin.

Laimenna Epysqli siten, että sen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml, lisäämällä infuusiopussiin 9 mg/ml:n vahvuista natriumkloridi-injektionestettä (0,9 %), 4,5 mg/ml:n vahvuista natriumkloridi-injektionestettä (0,45 %) tai 50 mg/ml:n vahvuista glukoosi-injektionestettä (5 %).
Pitoisuuteen 5 mg/ml laimennetun liuoksen lopullinen määrä on 60 ml 300 mg:n annoksissa, 120 ml 600 mg:n annoksissa, 180 ml 900 mg:n annoksissa ja 240 ml 1 200 mg:n annoksissa. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä.

Heiluta laimennetun liuoksen sisältävää infuusiopussia varovasti, jotta lääkevalmiste ja laimenne sekoittuvat hyvin.

Laimennetun liuoksen tulee antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 30 °C) altistamalla se ympäristön ilmalle, ennen kuin liuos annetaan potilaalle.

Hävitä käyttämätön injektiopulloon jäänyt valmiste.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1735/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. toukokuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa
- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan tulee sopia hoito-opasmateriaalin, potilaskortti mukaan lukien, yksityiskohdista kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja sen tulee toteuttaa tällainen ohjelma kansallisesti sen varmistamiseksi, että kaikki ekulitsumabia potilaalle mahdollisesti määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat asianmukaiset hoito-oppaat ja että kaikki ekulitsumabihoitoa saavat potilaat saavat potilaskortin.

Lääkettä määrääville lääkäreille tai apteekeille, jotka aikoivat määrätä/jaella Epysqli-valmistetta, lähetetään muistutus rokotuksista.

Hoito-opasmateriaalista on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja siihen on sisällyttävä seuraavat:

- valmisteyhteenveto
- pakkausseloste
- opas terveydenhuollon ammattilaisille
- opas potilaille/ vanhemmille/hoitajille
- potilaskortti
- lääkettä määrääville lääkäreille tai apteekeille, jotka aikoivat määrätä/jaella Epysqli-valmistetta, lähetetään muistutukset rokotuksista.

Hoito-opasmateriaalin terveydenhuollon ammattilaisille tulee sisältää seuraavat:

- valmisteyhteenveto
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.

Terveydenhuollon ammattilaisten oppaan lääkkeen määräämiseen tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Ekulitsumabihoito lisää vaikeiden infektioiden ja sepsiksen, etenkin *Neisseria meningitidis*- ja muiden *Neisseria*-infektioiden, mukaan lukien yleistyneiden tippuri-infektioiden, riskiä.
- Kaikkia potilaita on seurattava meningokokki-infektion oireiden havaitsemiseksi.
- Potilaat on rokotettava *Neisseria meningitidis* -infektiota vastaan kaksi viikkoa ennen ekulitsumabin saamista ja/tai heille on annettava antibiootteja estohoitona. Potilaat on rokotettava ja uudelleen rokotettava voimassa olevien kansallisten rokotussuositusten mukaisesti.
- Tarve selittää seuraavat tiedot potilaille/vanhemmille/hoitajille ja varmistaa, että he ovat ne ymmärtäneet:
    - ekulitsumabihoitoon liittyvät riskit
    - sepsiksen/vaikean infektion oireet ja löydökset sekä toimenpiteet näiden ilmaantuessa
    - opas potilaille/vanhemmille/hoitajille ja sen sisältö
    - potilaskortin pitäminen aina mukana ja ekulitsumabihoidosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
    - edellytetyt rokotukset ja uusintarokotukset kansallisten rokotussuositusten mukaisesti sekä estohoitona annettava antibioottilääkitys.

Hoito-opasmateriaalin potilaille/vanhemmille/hoitajille tulee sisältää seuraavat:

- pakkausseloste
- opas potilaille/vanhemmille/hoitajille
- potilaskortti.

Oppaan potilaille/vanhemmille/hoitajille tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- ekulitsumabihoito lisää vaikeiden infektioiden ja sepsiksen, etenkin *Neisseria meningitidis*- ja muiden *Neisseria*-infektioiden, mukaan lukien yleistyneiden tippuri-infektioiden, riskiä
- vaikean infektion oireet ja löydökset sekä kiireelliseen lääkärinhoitoon hakeutumisen tarve
- potilaskortti ja sen pitäminen aina mukana sekä ekulitsumabihoidosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
- ennen ekulitsumabihoitoa annettavan meningokokkirokotuksen ja/tai estohoitona annettavan antibioottilääkityksen tärkeys
- potilas on rokotettava ja uudelleen rokotettava voimassa olevien kansallisten rokotussuositusten mukaisesti
- lapsille ennen hoitoa annettavaksi edellytettävä *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokkirokotus
- vakavien tromboottisten mikroangiopaattisten komplikaatioiden riski (aHUS-potilailla) ekulitsumabihoidon lopettamisen/sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, sen

löydökset ja oireet sekä suositus ottaa yhteyttä hoidon määränneeseen lääkäriin ennen ekulitsumabin käytön lopettamista/antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi

Potilaskorttiin on sisällyttävä seuraavat tiedot:

- infektion ja sepsiksen oireet ja merkit
- kehotus hakeutua heti lääkärinhoitoon, jos edellä mainittuja oireita ilmaantuu
- maininta siitä, että potilas saa ekulitsumabihoitoa
- maininta siitä, että potilas tulee rokottaa tai uudelleen rokottaa kansallisten rokotussuositusten mukaisesti
- rokotuksen ja uusintarokotuksen päivämäärät on merkittävä potilaskorttiin
- yhteystiedot terveydenhuollon ammattilaiselle lisätietojen saamiseksi.

Myyntiluvan haltijan on lähetettävä ekulitsumabia määrääville/toimittaville lääkäreille tai apteekkihenkilökunnalle vuosittain muistutus, jotta nämä tarkistavat, tarvitsevatko heidän ekulitsumabihoitoa saavat potilaansa (uusinta)rokotuksen Neisseria meningitidis -infektiota vastaan.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Epysqli 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ekulitsumabi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ekulitsumabia (10 mg/ml)
Laimennuksen jälkeen infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti, trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Ks. lisätietoja pakkausselosteesta

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
Yksi 30 ml:n injektiopullo (10 mg/ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP
Ks. laimennetun lääkkeen kestoaika pakkausselosteesta.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/23/1735/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Epysqli 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ekulitsumabi
Laskimoon laimentamisen jälkeen

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30 ml (10 mg/ml)

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Epysqli 300 mg, infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ekulitsumabi

▼Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:
1. Mitä Epysqli on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Epysqli-valmistetta
3. Miten Epysqli-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Epysqli-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Epysqli on ja mihin sitä käytetään

Mitä Epysqli on
Epysqli sisältää vaikuttavana aineena ekulitsumabia, joka kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkevalmisteiden luokkaan. Ekulitsumabi sitoutuu tiettyyn tulehdusta aiheuttavaan proteiiniin ja estää sen toimintaa, ja estää siten elimistöä hyökkäämästä herkästi vaurioituvia verisoluja, munuaisia, lihaksia tai silmien hermoja ja selkäydintä vastaan ja tuhoamasta niitä.

Mihin Epysqli-valmistetta käytetään
Kohtauksittainen yöllinen hemoglobinuria
Epysqli-valmistetta käytetään sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on tietyntyyppinen verijärjestelmään liittyvä sairaus, jota kutsutaan kohtauksittaiseksi yölliseksi hemoglobinuriaksi eli paroksysmaaliseksi nokturnaaliseksi hemoglobinuriaksi (PNH). PNH-potilailla punaiset verisolut voivat tuhoutua, mikä voi aiheuttaa alhaisia veriarvoja (anemiaa), väsymystä, toimintakyvyn heikkenemistä, kipua, virtsan tummuutta, hengenahdistusta ja verihyytymiä. Ekulitsumabi voi estää elimistön tulehdusvasteen ja sen kyvyn hyökätä sen omia herkkiä PNH-verisoluja vastaan ja tuhota niitä.

Atyyppinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
Epysqli-valmistetta käytetään myös sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on tietyntyyppinen verijärjestelmään ja munuaisiin liittyvä sairaus, jota kutsutaan atyyppiseksi hemolyyttis-ureemiseksi oireyhtymäksi (aHUS). aHUS-potilaiden munuaiset ja verisolut, verihiutaleet mukaan lukien, voivat tulehtua, mistä aiheutuu verisolujen määrän vähenemistä (trombosytopenia ja anemia), munuaisten toiminnan heikkenemistä tai lakkaaminen, verihyytymien muodostumista, väsymystä ja toimintakyvyn heikkenemistä. Ekulitsumabi voi heikentää elimistön immuunivastetta ja vähentää sen kykyä hyökätä omia herkkiä verisoluja ja munuaissoluja vastaan ja tuhota niitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Epysqli-valmistetta

Älä käytä Epysqli-valmistetta
- jos olet allerginen ekulitsumabille, hiirituotteista saaduille proteiineille, muille monoklonaalisille vasta-aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos et ole saanut rokotusta meningokokki-infektiota vastaan, paitsi jos käytät antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa
- jos sinulla on meningokokki-infektio.

Varoitukset ja varotoimet

Varoitus meningokokki-infektiosta ja muista *Neisseria*-infektioista
Epysqli-hoito voi heikentää luonnollista vastustuskykyä infektioita vastaan, erityisesti meningokokki-infektiota (vaikea meningokokkibakteerin aiheuttama aivokalvontulehdus ja sepsis eli ”verenmyrkytys”) ja muita *Neisseria*-bakteerien aiheuttamia infektioita, kuten disseminoitunutta gonokokki-infektiota (laajalle levinnyt tippuri-infektio).

Käy lääkärissä ennen kuin otat Epysqli-valmistetta ja varmista, että saat vähintään 2 viikkoa ennen hoidon aloittamista rokotuksen meningokokki-infektiota aiheuttavaa *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan tai että käytät antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Varmista, että meningokokkirokotuksesi on voimassa. Huomaa myös, että rokotus ei välttämättä estä tällaista infektiota. Lääkäri voi kansallisten suositusten perusteella katsoa, että infektion estämiseksi on tarvetta käyttää muitakin menetelmiä.

Jos sinulla on riski saada tippuri-infektio, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

<u>Meningokokki-infektion oireet</u>

Tiettyjen infektiotyyppien nopea tunnistaminen ja hoitaminen on tärkeää Epysqli-hoitoa saavilla potilailla. Tämän vuoksi saat mukaasi kortin, jossa luetellaan tietyt ensimmäiset oireet. Tämä kortti on nk. potilaskortti.

Ilmoita välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista oireista:
- päänsärky, johon liittyy pahoinvointia tai oksentelua
- päänsärky, johon liittyy niskan tai selän jäykkyyttä
- kuume
- ihottuma
- sekavuus
- vaikea lihassärky ja flunssankaltaiset oireet
- valonarkuus.

<u>Meningokokki-infektion hoito matkoilla</u>

Jos olet lähdössä matkalle syrjäiselle seudulle etkä voi kääntyä siellä lääkärisi puoleen tai et tilapäisesti voi saada siellä lääkärinhoitoa, lääkärisi voi määrätä ennalta ehkäisevänä toimena *Neisseria meningitidis* -antibioottia varten reseptin, jota voit pitää mukanasi. Ota antibioottia ohjeen mukaan, jos saat joitakin edellä mainituista oireista. Huomaa, että sinun tulee käydä lääkärissä mahdollisimman pian, vaikka tuntisit olosi paremmaksi antibioottien ottamisen jälkeen.

Infektiot
Jos sinulla on infektioita, kerro siitä lääkärillesi ennen Epysqli-hoidon aloittamista.

Allergiset reaktiot
Epysqli sisältää proteiinia. Proteiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita joillekin ihmisille.

Lapset ja nuoret
Alle 18-vuotiaille potilaille on annettava rokotus *Haemophilus Influenzae*- ja pneumokokki-infektioita vastaan.

Iäkkäät potilaat
Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoito ei vaadi erityisiä varotoimenpiteitä.

Muut lääkevalmisteet ja Epysqli
Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon ajaksi ja vielä 5 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Epysqli-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Epysqli sisältää natriumia
9 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,9 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,47 g natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 240 ml. Tämä vastaa 23,4 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

4,5 mg/ml:n vahvuisella natriumkloridi-injektionesteellä (0,45 %) laimentamisen jälkeen tämän lääkevalmisteen suurin annos sisältää 0,26 g natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 240 ml. Tämä vastaa 12,8 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Epysqli sisältää polysorbaattia 80:tä
Tämä lääkevalmiste sisältää 6,6 mg polysorbaatti 80:aa per injektiopullo (30 ml:n injektiopullo), joka vastaa enintään 0,66 mg:aa/painokilo aikuispotilaiden ja yli 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella ja enintään 1,32 mg:aa/painokilo 5 – alle 10 kg painavien lapsipotilaiden suurimmalla annoksella. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla/lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Epysqli-valmistetta käytetään

Viimeistään 2 viikkoa ennen Epysqli-hoidon aloittamista lääkäri antaa rokotuksen meningokokki-infektiota vastaan, jos sitä ei ole annettu jo aiemmin tai jos rokotussuojasi on vanhentunut. Jos lapsesi on alle rokotusiän tai jos et ole saanut rokotusta vähintään 2 viikkoa ennen Epysqli-hoidon aloittamista, lääkäri määrää antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa.
Lääkäri antaa alle 18-vuotiaalle lapselle rokotuksen *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokki-infektioita vastaan kutakin ikäryhmää koskevien kansallisten rokotussuositusten mukaisesti.

Lääkkeen oikea käyttö
Hoidon antaa lääkäri tai muu terveydenhoitoalan ammattilainen. Hoito annetaan infusoimalla Epysqli-injektiopullosta otettu liuos tiputuspussista letkun kautta suoraan laskimoosi. Hoidon alkuvaiheen suositeltava kesto on 4 viikkoa. Alkuvaiheen jälkeen seuraa ylläpitovaihe.

Jos käytät tätä lääkettä PNH:n hoitoon
Aikuiset

- Alkuvaihe:
  Hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana lääkäri antaa joka viikko laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Epysqli-liuosta. Jokainen infuusio koostuu 600 mg:n annoksesta (kaksi 30 ml:n injektiopulloa). Infuusio kestää 25–45 minuuttia (35 minuuttia ± 10 minuuttia).

- Ylläpitovaihe:
  - Viidennellä viikolla lääkäri antaa laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Epysqli-liuosta annoksena 900 mg (kolme 30 ml:n injektiopulloa) 25–45 minuutin aikana (35 minuuttia ± 10 minuuttia).
  - Viidennen viikon jälkeen lääkäri antaa 900 mg laimennettua Epysqli-liuosta kahden viikon välein pitkäaikaisena hoitona.

Jos käytät tätä lääkettä aHUS:n hoitoon
Aikuiset:

- Alkuvaihe:
  Hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana lääkäri antaa joka viikko laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Epysqli-liuosta. Jokainen infuusio koostuu 900 mg:n annoksesta (kolme 30 ml:n injektiopulloa). Infuusio kestää 25–45 minuuttia (35 minuuttia ± 10 minuuttia).

- Ylläpitovaihe:
  - Viidennellä viikolla lääkäri antaa laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Epysqli-liuosta annoksena 1 200 mg (neljä 30 ml:n injektiopulloa) 25–45 minuutin aikana (35 minuuttia ± 10 minuuttia).
  - Viidennen viikon jälkeen lääkäri antaa 1 200 mg Epysqli-liuosta kahden viikon välein pitkäaikaisena hoitona.

Lapset ja nuoret

Vähintään 40 kg:n painoisia lapsia ja nuoria, joilla on PNH tai aHUS, hoidetaan aikuisten annoksella.

Alle 40 kg:n painoisille lapsille ja nuorille, joilla on PNH tai aHUS, annetaan pienempi annos painon perusteella. Lääkäri laskee oikean annoksen.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret, joilla on PNH tai aHUS:

Paino	Alkuvaihe	Ylläpitovaihe
30 – < 40 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	900 mg viikolla 3, minkä jälkeen 900 mg kahden viikon välein
20 – < 30 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	600 mg viikolla 3, minkä jälkeen 600 mg kahden viikon välein
10 – < 20 kg	600 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kahden viikon välein
5 – < 10 kg	300 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kolmen viikon välein

Tilaasi seurataan noin yhden tunnin ajan jokaisen infuusion jälkeen. Lääkärin ohjeita tulee noudattaa tarkasti.

Jos saat enemmän Epysqli-valmistetta kuin sinun pitäisi
Jos epäilet, että sinulle on vahingossa annettu määräystä suurempi annos Epysqli-liuosta, käänny lääkärin puoleen.

Jos unohdat Epysqli-hoitokäynnin
Jos unohdat käynnin, käänny välittömästi lääkärin puoleen. Ks. jäljempänä oleva kohta ”Jos lopetat Epysqli-valmisteen käytön”.

Jos lopetat Epysqli-valmisteen käytön PNH:n hoitoon
Epysqli-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa PNH-oireiden palaamisen pian entistä vaikeampina. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää lopettamiseen liittyvät riskit. Lääkäri seuraa tilaasi tarkoin vähintään 8 viikon ajan.

Yksi Epysqli-hoidon lopettamisen vaaroista on punaisten verisolujen tuhoutumisen lisääntyminen. Tämä voi aiheuttaa seuraavia oireita:
- punaisten verisolujen määrän merkittävä vähentyminen (anemia)
- sekavuus tai vireystilan muutokset
- rintakipu tai angina pectoris
- lisääntynyt kreatiniinin määrä seerumissa (munuaisten toimintahäiriö)
- tromboosi (veren hyytyminen).

Käänny lääkärin puoleen, jos saat jonkin näistä oireista.

Jos lopetat Epysqli-valmisteen käytön aHUS:n hoitoon
Epysqli -hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa aHUS-oireiden palaamisen. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää lopettamiseen liittyvät riskit. Lääkäri seuraa tilaasi tarkoin.

Yksi Epysqli-hoidon lopettamisen vaaroista on verihiutaleiden tulehdustilan paheneminen. Tämä voi aiheuttaa seuraavia oireita:
- verihiutaleiden määrän merkittävä vähentyminen (trombosytopenia)
- punaisten verisolujen tuhoutumisen merkittävä lisääntyminen
- virtsaamisen väheneminen (munuaisten toimintahäiriöt)
- lisääntynyt kreatiniinin määrä seerumissa (munuaisten toimintahäiriö)
- sekavuus tai vireystilan muutokset
- rintakipu tai angina pectoris
- hengästyneisyys tai
- tromboosi (veren hyytyminen).

Käänny lääkärin puoleen, jos saat jonkin näistä oireista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää Epysqli-hoidon vaarat ja hyödyt ennen hoidon aloittamista.
Vakavin haittavaikutus oli meningokokkisepsis (yleisyys tuntematon [koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin]).
Jos sinulla esiintyy mitä tahansa meningokokki-infektion oireista (ks. kohdasta 2 ”Varoitus meningokokki-infektiosta ja muista *Neisseria*-infektioista”), kerro siitä heti lääkärillesi.

Jos et ole varma, mitä jäljempänä mainitut haittavaikutukset ovat, pyydä lääkäriäsi selittämään ne sinulle.

Hyvin yleiset: saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä:
- päänsärky.

Yleiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä:

- keuhkokuume (keuhkoinfektio), vilustuminen (nenänielun tulehdus), virtsatieinfektio
- pieni veren valkosolumäärä (leukopenia), veren punasolumäärän väheneminen, josta saattaa aiheutua ihon kalpeutta, heikkoutta ja hengästyneisyyttä
- unettomuus
- heitehuimaus, korkea verenpaine
- ylähengitystieinfektio, yskä, kurkkukipu (kurkun ja nielun kipu), keuhkoputkitulehdus, huuliherpes
- ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ihottuma, hiustenlähtö (alopesia), kutiava iho
- nivelkipu (käsissä ja jaloissa), raajakipu (käsissä ja jaloissa)
- kuume, vilunväristykset, väsymys, influenssan kaltainen sairaus
- infuusioon liittyvä reaktio.

Melko harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta:

- vaikea infektio (meningokokki-infektio), sepsis, septinen sokki, virusinfektio, alahengitystieinfektio, vatsaflunssa (ruoansulatuselimistön infektio), kystiitti
- infektio, sieni-infektio, märkäpesäke (absessi), tietyntyyppinen ihotulehdus (selluliitti), influenssa, sivuontelotulehdus, hammastulehdus (paise), ientulehdus
- verihiutaleiden vähäisyys (trombosytopenia), pieni veren lymfosyyttimäärä (lymfopenia, lymfosyytit ovat tietyntyyppisiä veren valkosoluja), sydämen sykkeen tunteminen
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta (anafylaktinen reaktio), yliherkkyys
- ruokahalun heikentyminen
- masennus, ahdistuneisuus, mielialavaihtelut, unihäiriöt
- kihelmöinti joissakin kehon osissa (parestesia), vapina, makuaistin häiriöt (dysgeusia), pyörtyminen
- näön sumeneminen
- korvien soiminen, huimaus
- äkillinen ja nopeasti syntyvä erittäin korkea verenpaine, matala verenpaine, kuumat aallot, verisuonten häiriöt
- hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nielun ärsytys, nenän vuotamine
- vatsakalvon (useimpia vatsassa sijaitsevia elimiä ympäröivän kalvon) tulehdus, ummetus, ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus
- nokkosihottuma, ihon punoitus, kuiva iho, punaiset tai purppuranväriset pisteet ihon alla, lisääntynyt hikoilu, ihotulehdus
- lihaskrampit, lihaskipu, selkä- ja niskakipu, luukipu
- munuaishäiriöt, virtsaamisvaikeudet tai -kivut (dysuria), verivirtsaisuus
- spontaani erektio
- turvotus, epämukava tunne rinnassa, heikotus (astenia), rintakipu, infuusiokohdan kipu, vilunväristykset
- suurentunut maksaentsyymipitoisuus, veren punasolujen pienentynyt osuus veritilavuudesta, happea kuljettavan valkuaisaineen vähyys veren punasoluissa.

Harvinaiset: saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:

- sieni-infektio (Aspergillus-infektio), niveltulehdus (bakteeriartriitti), *Haemophilus*-infektio, märkärupi, bakteeriperäinen sukupuolitauti (tippuri)
- ihokasvain (melanooma), luuytimen häiriö
- veren punasolujen hajoaminen (hemolyysi), solujen kokkaroituminen, veren hyytymistekijöiden poikkeavuudet, veren hyytymisen häiriöt
- kilpirauhasen liikatoimintaan liittyvä tauti (Gravesin tauti)
- poikkeavat unet
- silmä-ärsytys
- mustelmat
- ruoan epätavallinen takaisinvirtaus mahasta, ienkipu
- ihon ja/tai silmänvalkuaisten keltaisuus (ikterus)

- ihon värimuutokset
- suun lihasten supistelu, nivelten turvotus
- kuukautishäiriöt
- infuusiona annetun lääkkeen poikkeava vuotaminen pois verisuonesta, poikkeava tunne infuusiokohdassa, kuumuuden tunne.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Epysqli-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Alkuperäispakkauksessa olevat Epysqli-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista huoneenlämpöön (enintään 30 °C:n lämpötilaan) **vain yhden enintään 2 kuukauden kestoisen jakson ajaksi**, kuitenkaan alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää ylittämättä. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimentamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä 24 tunnin kuluessa 2–8 °C:n lämpötilassa tai huoneenlämmössä (enintään 30 °C:n lämpötilassa). Jos liuos kuitenkin valmistetaan aseptisissa (mikrobittomissa) olosuhteissa, se voidaan säilyttää jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa enintään 3 kuukauden ajan ja lisäksi 72 tunnin ajan huoneenlämpötilassa (enintään 30 °C:n lämpötilassa), kun se laimennetaan 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Epysqli sisältää
- Vaikuttava aine on ekulitsumabi (300 mg/30 ml injektiopullossa, mikä vastaa pitoisuutta 10 mg/ml).
- Muut aineet ovat:
  - natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (ks. kohdasta 2 ”Epysqli sisältää natriumia”)
  - dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (ks. kohdasta 2 ”Epysqli sisältää natriumia”)
  - trehaloosidihydraatti
  - polysorbaatti 80.

  Liuotin: injektionesteisiin käytettävä vesi

- Epysqli sisältää natriumia ja polysorbaatti 80:tä. Ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Epysqli on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (30 ml injektiopullossa – pakkauskoko: 1 injektiopullo).
Epysqli on kirkas ja väritön liuos.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Muut tiedonlähteet
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Käyttöohjeet terveydenhuollon ammattilaisille
Epysqli-valmisteen käsittely

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

1- Miten Epysqli toimitetaan?
Yksi Epysqli-injektiopullo sisältää 300 mg vaikuttavaa ainetta 30 ml:ssa valmisteliuosta.

2- Ennen antamista
Valmiste on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava hyvän käytännön ohjeita noudattaen ja etenkin aseptisuus huomioon ottaen.
Pätevän terveydenhoitoalan ammattilaisen tulee valmistella Epysqli antamista varten käyttäen aseptista tekniikkaa.

- Tarkista Epysqli silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta.
- Vedä tarvittava määrä Epysqli-valmistetta injektiopullosta steriilillä ruiskulla.
- Siirrä suositeltu annos infuusiopussiin.
- Laimenna Epysqli lisäämällä asianmukainen määrä laimennusainetta infuusiopussiin niin, että lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml (alkuperäinen pitoisuus jaettuna kahdella). Käytä 300 mg:n annoksissa 30 ml Epysqli-valmistetta (10 mg/ml) ja lisää 30 ml laimennusainetta. Käytä 600 mg:n annoksissa 60 ml Epysqli-valmistetta ja lisää 60 ml laimennusainetta. Käytä 900 mg:n annoksiin 90 ml Epysqli-valmistetta ja lisää 90 ml laimennusainetta. Käytä 1 200 mg:n annoksissa 120 ml Epysqli-valmistetta ja lisää 120 ml laimennusainetta. Pitoisuuteen 5 mg/ml laimennetun Epysqli-liuoksen lopullinen määrä on 60 ml 300 mg:n annoksissa, 120 ml 600 mg:n annoksissa, 180 ml 900 mg:n annoksissa tai 240 ml 1 200 mg:n annoksissa.
- Laimennusaineet ovat 9 mg/ml:n vahvuinen natriumkloridi-injektioneste (0,9 %), 4,5 mg/ml:n vahvuinen natriumkloridi-injektioneste (0,45 %) tai 50 mg/ml:n vahvuinen glukoosi-injektioneste (5 %).
- Heiluta laimennetun Epysqli-liuoksen sisältävää infuusiopussia varovasti, jotta lääkevalmiste ja laimenne sekoittuvat hyvin.
- Laimennetun liuoksen tulee antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 30 °C:een) altistamalla se ympäristön ilmalle, ennen kuin liuos annetaan potilaalle.
- Laimennettua liuosta ei saa kuumentaa mikroaaltouunissa tai millään muulla lämmönlähteellä kuin ympäristön huoneenlämpöä hyödyntäen.
- Hävitä käyttämätön injektiopulloon jäänyt lääkevalmiste.
- Laimennettua Epysqli-liuosta voidaan säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa tai huoneenlämmössä (enintään 30 °C:n lämpötilassa) enintään 24 tunnin ajan jääkaapista poistamisen jälkeen. Jos liuos kuitenkin valmistetaan aseptisissa (mikrobittomissa) olosuhteissa, se voidaan säilyttää jääkaapissa 2 °C – 8 °C:n lämpötilassa enintään 3 kuukauden ajan ja lisäksi 72 tunnin ajan huoneenlämmössäpötilassa (enintään 30 °C:n lämpötilassa), kun se laimennetaan 9 mg/ml:n vahvuisella (0,9 %) natriumkloridi-liuoksella injektionesteellä ita varten tai 4,5 mg/ml:n vahvuisella (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteellä.

3- Antotapa

- Älä anna Epysqli-valmistetta nopeana tai hitaana bolusinjektiona laskimoon.
- Epysqli-valmisteen saa antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona.
- Laimennettu Epysqli-liuos tulee antaa aikuisille 25–45 minuuttia (35 minuuttia ± 10 minuuttia) kestävänä ja alle 18-vuotiaille pediatrisille potilaille 1–4 tuntia kestävänä laskimonsisäisenä infuusiona painovoimalla toimivalla nesteensiirtolaitteella, ruiskutyyppisellä pumpulla tai infuusiopumpulla. Laimennettua Epysqli-liuosta ei tarvitse suojata valolta potilaalle antamisen aikana.

Potilasta tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee Epysqli-hoidon antamisen aikana, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan. Jos infuusionopeutta hidastetaan, infuusion kokonaisaika ei saa ylittää aikuisilla kahta tuntia eikä alle 18-vuotiailla pediatrisilla potilailla neljää tuntia.

4- Erityiset käsittelyä ja säilytystä koskevat tiedot
Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Alkuperäispakkauksessa olevat Epysqli-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista huoneenlämpöön (enintään 30 °C:n lämpötilaan) **vain yhden enintään 2 kuukauden kestoisen jakson ajaksi**, kuitenkaan alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää ylittämättä. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa.
Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.