

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epysqli 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy 30 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml) 300 mg ekulizumabot tartalmaz.

Hígítást követően az infundálandó oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

Az ekulizumab egy humanizált monoklonális IgG_{2/4κ} antitest, amelyet rekombináns DNS-technológia segítségével kínai hörcsög petefészek (Chinese Hamster Ovary, CHO) sejtvonalban termelnek.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Áttetsző, színtelen oldat, pH-értéke 7,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Epysqli az alábbi állapotokban szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére javallott:

- Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH).
Klinikai hasznót olyan hemolízises betegek esetén igazoltak, akiknél a klinikai tünet(ek) magas betegségaktivitást jelez(tek), attól függetlenül, hogy a beteg kórtörténetében szerepelt-e transzfúzió (lásd 5.1 pont).
- Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS) (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Epysqli-t csak egészségügyi szakember adhatja be, olyan orvos felügyelete mellett, aki kellő tapasztalattal rendelkezik hematológiai vagy vesebetegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Azoknál a betegeknél, akik a kórházban beadott infúziót jól tolerálták, megfontolható az infúzió otthoni alkalmazása. Az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos döntést egy betegre vonatkozóan a kezelőorvos értékelése és ajánlása alapján kell meghozni. Az otthoni infúziót szakképzett egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH) felnőtteknél

A PNH adagolási rend felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeknél egy 4-hetes kezdeti szakaszból, valamint egy ezután következő fenntartó szakaszból áll:

- Kezdeti szakasz: az első 4 hétben hetente 600 mg Epysqli 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban beadva.
- Fenntartó szakasz: 900 mg Epysqli 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd 900 mg Epysqli 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban 14 $\pm$ 2 naponként beadva (lásd 5.1 pont).

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS) felnőtteknél

aHUS-ban az adagolási rend felnőtt betegek (18 éven felüliek) esetében egy 4 hetes kezdeti szakaszból, majd az ezt követő fenntartó szakaszból áll.

- Kezdeti szakasz: 900 mg Epysqli 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban beadva minden héten az első 4 héten át
- Fenntartó szakasz: 1200 mg Epysqli 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd ezt követően 1200 mg Epysqli 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban 14 $\pm$ 2 naponta beadva (lásd 5.1 pont).

PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő gyermekek és serdülők

A 40 kg vagy afeletti testtömegű gyermek és serdülőkorú PNH- vagy aHUS-betegeket a felnőttek számára készült adagolási javaslat szerint kell kezelni.

A 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermek és serdülőkorú PNH- vagy aHUS-betegek esetében az Epysqli adagolási rendje az alábbiakból áll:

1. táblázat: Az Epysqli dózisa gyermekeknél és serdülőknél

A beteg testtömege	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30-tól < 40 kg-ig	600 mg hetente az első 2 héten	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20-tól <30 kg-ig	600 mg hetente az első 2 héten	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10-től <20 kg-ig	600 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5-től <10 kg-ig	300 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

Az Epysqli-t 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű, PNH-ban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Az Epysqli PNH-ban szenvedő és 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazandó adagolása megegyezik az aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazandó testtömeg alapú adagolási ajánlással. Az Epysqli-vel kezelt, aHUS-ban és PNH-ban szenvedő betegek körében rendelkezésre álló farmakokinetikai (PK)/farmakodinámiai (PD) adatok alapján ez a testtömeg alapú adagolási rend gyermek- és serdülőkorú betegeknél várhatóan a felnőtt betegeknél tapasztalt hatásossági és biztonságossági profilhoz hasonlóan eredményez.

Az Epysqli kiegészítő adagolására van szükség egyidejű plasmapheresis (PP), plazmacsere (PE) vagy friss fagyasztott plazma infúziója (PI) alkalmazása esetén az alábbiak szerint:

A plazmaintervenció típusa	A legutóbbi Epysqli-dózis	Kiegészítő Epysqli-dózis minden egyes PP/PE/PI alkalmával	A kiegészítő Epysqli-dózis időzítése
Plasmapheresis vagy plazmacsere	300 mg	300 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmával	Minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere után 60 percen belül
	≥600 mg	600 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmával	
Friss fagyasztott plazmainfúzió	≥300 mg	300 mg friss fagyasztott plazma infúzióként	Minden egyes friss fagyasztott plazma infúzió beadása előtt 60 perccel

Rövidítések: PP/PE/PI = plasmapheresis/plazmacsere/plazmainfúzió

Kiegészítő Epysqli-dózis szükséges egyidejű intravénás immunglobulin (IVIg) kezelés esetén az alábbiak szerint (lásd a 4.5 pontot is):

Legutóbbi Epysqli-dózis	Kiegészítő Epysqli-dózis	A kiegészítő Epysqli-dózis időzítése
≥ 900 mg	600 mg IVIg ciklusonként	Az IVIg ciklus után a lehető leghamarabb
≤ 600 mg	300 mg IVIg ciklusonként	

Rövidítések: IVIg = intravénás immunglobulin

A kezelés ellenőrzése

Az aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit és tüneteit (lásd 4.4 pont: Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése).

Az Epysqli-kezelést a beteg élete végig javasolt folytatni, kivéve, ha az Epysqli-kezelés befejezése orvosiilag indokolt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az Epysqli 65 éves és ennél idősebb betegeknek is adható. Nincsenek arra vonatkozó adatok, hogy az idősebb betegek kezelésekor különleges óvintézkedésekre van-e szükség – bár az ekulizumab ennél a betegcsoportnál végzett alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok egyelőre korlátozottak.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.1 pont).

Májkárosodás

Az ekulizumab biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Az alkalmazás módja

Az Epysqli nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus injekcióban. Az Epysqli kizárólag a későbbiekben leírt intravénás infúzió formájában alkalmazható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az Epysqli hígított oldatát felnőtteknek 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc), 18 év alatti gyermek- és serdülőkorú betegeknek pedig 1-4 órás intravénás infúzióval kell beadni, a gravitáció elvén működő infúzióval, fecskendő pumpával vagy infúziós pumpával.

A betegeket az infúziót követő egy órában megfigyelés alatt kell tartani. Ha az Epysqli alkalmazása alatt valamilyen nemkívánatos esemény alakul ki, az infúzió adása az orvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek, illetve a négy órát 18 év alatti gyermek és serdülőkorú betegek esetében.

Az infúziók otthoni alkalmazását alátámasztó biztonságossági adatok korlátozottak. Az otthoni környezetben további óvintézkedések javasoltak, mint például az infúziós reakciók vagy az anafilaxia kezelésére szükséges sürgősségi ellátás rendelkezésre állása.

Az infúziós reakciókat az alkalmazási előírás 4.4 és 4.8 pontjai írják le.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal, CHO sejt-készítményekkel vagy a készítmény bármely, a 6.1 pontban felsorolt segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az ekulizumab-kezelést tilos megkezdeni azoknál a betegeknél (lásd 4.4 pont):

- akiknél megoldatlan *Neisseria meningitidis* fertőzés áll fenn;
- akik jelenleg nincsenek beoltva *Neisseria meningitidis* ellen, kivéve ha megfelelő antibiotikummal folytatott profilaktikus kezelésben részesültek a vakcinációt követő 2 héten át.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Nem várható, hogy az ekulizumab befolyásolja a PNH-ban szenvedő betegek anaemiájának aplasticus komponensét.

Meningococcus-fertőzés

Hatásmechanizmusából adódóan az ekulizumab növeli a beteg érzékenységet meningococcus (*Neisseria meningitidis*) fertőzéssel szemben. Meningococcus betegséget bármilyen szerocsoport okozhat. A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében minden beteget be kell oltani legalább 2 héttel az ekulizumab alkalmazása előtt, kivéve, ha az ekulizumab-terápia elhalasztásának kockázata felülmúlja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknél, akik a tetraavalens meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel kezdik meg az ekulizumab-kezelést, az oltás után 2 hétig megfelelő prophylacticus antibiotikum-kezelést kell kapniuk. A meningococcus gyakori patogén szerotípusai által okozott fertőzések megelőzésére az összes rendelkezésre álló szerotípus, köztük az A, C, Y, W135 és B elleni vakcinák ajánlottak. A betegek oltását, illetve újraoltását az aktuálisan érvényes nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően kell végezni.

Az oltás tovább fokozhatja a komplementaktivációt. Ennek következtében a komplement-mediált betegségekben, köztük a PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegek az alapbetegségük okozta panaszok és tünetek fokozódását tapasztalhatják, például haemolysist (PNH) vagy TMA-t (aHUS). Ezért az ajánlott vakcináció után szorosan ellenőrizni kell a betegeknél a betegség tüneteit.

Az oltás nem feltétlenül elegendő a meningococcus-fertőzés megelőzéséhez. Az antibakteriális szerek helyes alkalmazásáról szóló hivatalos útmutatókat figyelembe kell venni. Súlyos vagy halálos meningococcus-fertőzésekről számoltak be ekulizumabbal kezelt betegeknél. Ekulizumabbal kezelt betegeknél a meningococcus fertőzések gyakori megnyilvánulási formája a sepsis (lásd 4.8 pont). A meningococcus fertőzés korai jeleinek észlelése érdekében minden beteg állapotát nyomon kell követni, a fertőzés gyanúja esetén a beteget azonnal meg kell vizsgálni, és szükség szerint megfelelő antibiotikumokkal kell kezelni. A betegeket tájékoztatni kell ezekről a jelekről és tünetekről, valamint az azonnali orvosi segítség kérésének lépéseiről. Az orvosoknak meg kell beszélniük a betegekkel az ekulizumab-kezelés előnyeit és kockázatait, és el kell látniuk őket egy betegeknek szóló útmutatóval és egy betegkártyával (a leírást lásd a Betegtájékoztatóban).

Egyéb szisztémás fertőzések

Hatásmechanizmusa miatt az ekulizumab-kezelést az aktív szisztémás fertőzésekben szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A betegek hajlamosabbak lehetnek fertőzésekre, különösen a *Neisseria* és a tokos baktériumok által okozott fertőzésekre. *Neisseria* speciesek (a *Neisseria meningitidis* kivételével) által okozott súlyos fertőzésekről, köztük disszeminált gonococcus fertőzésekről számoltak be. A betegeket tájékoztatni kell a Betegtájékoztató alapján, hogy tudatában legyenek a súlyos fertőzések lehetőségének, valamint ismerjék azok jeleit és tüneteit. Az orvosoknak fel kell hívniuk a betegek figyelmét a gonorrhoea megelőzésére.

Infúziós reakciók

Az ekulizumab beadása infúziós reakciókat vagy immunogenitást válthat ki, ami allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat eredményezhet (beleértve az anafilaxiát). A referenciakészítményekkel végzett klinikai vizsgálatokban egy (0,9%) refrakter generalizált myasthenia gravis (gMG)-betegnél fordult elő olyan infúziós reakció, ami miatt az ekulizumab adását meg kellett szakítani. A PNH- és aHUS-betegek egyikenél sem jelentkezett olyan infúziós reakció, amely az ekulizumab adásának megszakítását tette volna szükségessé. Az ekulizumab adását minden olyan betegnél meg kell szakítani, akinél súlyos infúziós reakció alakul ki, és a beteget megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni.

Immunogenitás

Az ekulizumab-kezelés során kialakulhatnak ekulizumab elleni antitestek. Az antitestek termelődése, illetve a klinikai válasz vagy a mellékhatások között nem figyeltek meg összefüggést.

Immunizálás

Az ekulizumab-kezelés megkezdése előtt ajánlott, hogy a betegeknél az alkalmazandó immunizálási iránymutatásoknak megfelelően kezdjék meg az immunizálást. Ezen felül minden beteget be kell oltani meningococcus-fertőzés ellen legalább 2 héttel az ekulizumab alkalmazása előtt, kivéve, ha az ekulizumab-terápia elhalasztásának kockázata felülmúlja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknek, akik tetraavalens meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel kezdik meg az ekulizumab-kezelést, az oltás után legalább 2 héten át megfelelő profilaktikus antibiotikum-kezelésben kell részesülniük. A meningococcus gyakori patogén szerotípusai által okozott fertőzések megelőzésére az összes rendelkezésre álló szerotípus, köztük az A, C, Y, W135 és B elleni vakcinák ajánlottak. A betegek oltását, illetve újraoltását az aktuálisan érvényes nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően kell végezni (lásd Meningococcus-fertőzés).

A 18 évnél fiatalabb betegeket be kell oltani *Haemophilus influenzae* és pneumococcus fertőzés ellen, és minden egyes korcsoportban szigorúan be kell tartani az országos védőoltási ajánlásokat.

Az oltás tovább fokozhatja a komplementaktivációt. Ennek következtében a komplement-mediált betegségekben, köztük a PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő betegek az alapteregségük okozta panaszok és tünetek fokozódását tapasztalhatják, például haemolysist (PNH) vagy TMA (aHUS). Ezért az ajánlott vakcináció után szorosan ellenőrizni kell a betegeknél a betegség tüneteit.

Antikoaguláns kezelés

Az ekulizumab-kezelés nem befolyásolja az antikoaguláns kezelést.

A PNH laboratóriumi ellenőrzése

A PNH-ban szenvedő betegeket monitorozni kell az intravasculáris hemolízis jelei és tünetei tekintetében, beleértve a szérum laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjét. Az ekulizumab-kezelés alatt álló PNH-betegeknél az LDH-szintjének mérésével az intravasculáris hemolízis kialakulását nyomon kell követni, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 naponta végzett ajánlott adagolási rendben alkalmazott adag módosítására (legfeljebb 12 naponta).

Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése

Az ekulizumab-kezelés alatt álló, aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia esetleges kialakulását a thrombocytaszám, a szérum LDH-szint és a szérum kreatininszint mérésével, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 napos ajánlott adagolási rend módosítására (legfeljebb 12 naponta).

A kezelés megszakítása PNH-ban szenvedő betegek esetében

Amennyiben a beteg megszakítja az ekulizumab-kezelést, akkor szorosan ellenőrizni kell, hogy jelentkeznek-e súlyos intravasculáris hemolízis jelei és tünetei. Súlyos fokú hemolízist jelent, ha a szérum LDH-szintje meghaladja a kezelés előttit, valamint ha a következők bármelyike fennáll: a PNH klón méretének 25%-ot meghaladó abszolút mértékű csökkenése (a transzfúzió okozta hígítás hiányában) egy hét vagy rövidebb idő alatt; <5 g/dl hemoglobinszint vagy annak >4 g/dl mértéket meghaladó csökkenése egy hét vagy rövidebb idő alatt; angina pectoris; a mentális státusz változása; a szérum kreatininszint 50%-os emelkedése; illetve trombózis. Minden ekulizumab-kezelést befejező beteget legalább 8 héten át ellenőrizni kell, hogy jelentkezik-e súlyos fokú hemolízis vagy más reakció.

Ha az ekulizumab-kezelés megszakítása után súlyos hemolízis jelentkezik, a következő eljárások/kezelések alkalmazása megfontolandó: transzfúzió (vvt-szuszpénzióval) vagy vércsere, ha flow-citometriával mérve a PNH vvt-ek aránya az összes vvt-hez képest $>50\%$; véralvadásgátlás; kortikoszteroidok; illetve az ekulizumab-kezelés visszaállítása. A PNH-ra vonatkozó klinikai vizsgálatokban 16 betegnél szakították meg az ekulizumab-kezelést. Súlyos hemolízist nem figyeltek meg.

A kezelés megszakítása aHUS-ban szenvedő betegek esetében

Néhány betegnél thromboticus microangiopathia (TMA) szövődményeit figyelték meg az ekulizumab-kezelés abbahagyása után már 4 héttel és legfeljebb a 127. hétig. A kezelés abbahagyását csak akkor kell megfontolni, ha az orvosilag indokolt.

Az aHUS klinikai vizsgálatokban 61 beteg (21 gyermekkorú beteg) hagyta abba az ekulizumab-kezelést; a medián utánkövetési idő 24 hét volt. A kezelés abbahagyása után 12 betegnél 15 súlyos thromboticus microangiopathiás (TMA) szövődményt figyeltek meg, valamint 2 súlyos TMA szövődmény lépett fel további 2 olyan betegnél, akik az ekulizumab engedélyezett adagolási rendjétől eltérő, csökkentett adagban kapták az ekulizumabot (lásd 4.2 pont). A súlyos TMA szövődmények fellépése a betegeknél független volt attól, hogy rendelkeztek-e azonosított genetikai mutációval, nagy

kockázatú polimorfizmussal vagy autoantitesszel. Ezeknél a betegeknek további súlyos egészségügyi szövődmények léptek fel, köztük a veseműködés súlyos fokú romlása, a betegséggel összefüggésben történt hospitalizáció, valamint progresszió dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségig. Egy betegnél jelentkezett progresszió végstádiumú vesebetegségig annak ellenére, hogy leállítását követően az ekulizumab alkalmazását újrakezdték.

Amennyiben egy aHUS-ban szenvedő beteg abbahagyja az ekulizumab-kezelést, a betegnél szorosan ellenőrizni kell a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények okozta panaszokat és tüneteket. Az aHUS-ban szenvedő betegeknek az ekulizumab-kezelés leállítását követően nem feltétlenül elégséges a beteg ellenőrzése a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények előrejelzésére vagy megelőzésére.

A kezelés abbahagyása után kialakuló súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények az alábbiak szerint határozhatók meg: (i) az alábbi értékek közül bármelyik kettő észlelése vagy bármely egy érték ismételt észlelése: a trombocytaszám legalább 25%-os vagy nagyobb mértékű csökkenése az ekulizumab-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt maximális trombocytaszámhoz képest; a szérum kreatininszint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése az ekulizumab-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; vagy a szérum LDH-szint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése az ekulizumab-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; illetve (ii) a következők bármelyike: a mentális állapotban bekövetkező változás vagy görcsrohamok; angina vagy dyspnoe; vagy thrombosis.

Ha az ekulizumab-kezelés abbahagyása után súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények jelentkeznek, meg kell fontolni az ekulizumab-kezelés újrakezdését, PE/PI-vel végzett támogató kezelést vagy megfelelő szervspecifikus támogató intézkedéseket, beleértve a veseműködés támogatását dialízissel, a légzés támogatását gépi lélegeztetéssel vagy az antikoaguláns kezelést.

Oktatási anyagok

Az ekulizumabot felírni szándékozó valamennyi orvos köteles gondoskodni arról, hogy megismerje az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót. Az orvosoknak meg kell beszélniük az ekulizumab-kezelés előnyeit és kockázatait a betegekkel, és át kell adniuk számukra egy betegeknek szóló útmutatót és egy betegkártyát.

A betegeket utasítani kell, hogy amennyiben láz, lázzal kísért fejfájás és/vagy tarkómerevség vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek meningococcus okozta fertőzésre utalhatnak.

Ismert hatású segédanyagok

Nátrium

A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,47 g nátriumot tartalmaz 24 ml-enként a maximális dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 23,4%-ának felnőtteknél.

A 4,5 mg/ml (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,26 g nátriumot tartalmaz 24 ml-enként a maximális dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 12,8%-ának felnőtteknél.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 6,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként (30 ml-es injekciós üveg), ami felnőtteknél és 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a maximális dózishoz legfeljebb 0,66 mg/ttkg-nak, 5–10 kg testtömegű gyermekeknél pedig legfeljebb 1,32 mg/ttkg-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A rituximab komplementfüggő citotoxicitására kifejtett lehetséges gátló hatása alapján az ekulizumab csökkentheti a rituximab várt farmakodinámiás hatásait.

A plazmacseréről (PE), a plasmapheresisről (PP), a friss fagyasztott plazmainfúzióról (PI) és az intravénás immunglobulin (IVIg) kezelésről kimutatták, hogy csökkentik az ekulizumab szérumszintjeit. Ilyen körülmények között kiegészítő ekulizumab-dózis alkalmazása szükséges. Egyidejű PE, PP, PI vagy IVIg-kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.2 pontot.

Ekulizumab és intravénás immunglobulin (IVIg) együttes alkalmazása az ekulizumab hatásosságát csökkentheti. Az ekulizumab hatásosságának csökkenését gondosan monitorozni kell.

Ekulizumab és neonatális Fc-receptor (FcRn) gátlók egyidejű alkalmazása csökkentheti a szisztémás expozíciókat és az ekulizumab hatásosságát. Az ekulizumab hatásosságának csökkenését gondosan monitorozni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők esetében megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása mérlegelendő a terhesség megelőzésére az ekulizumab-kezelés utolsó adagját követően legalább 5 hónapon át.

Terhesség

Ekulizumabbal kezelt terhes nők esetében megfelelően kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az ekulizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy az ekulizumabnak nincs malformatív vagy föto/neonatális toxikus hatása. Ugyanakkor a jól kontrollált vizsgálatok hiánya miatt ez a kérdés továbbra sem tisztázott. Ezért terhes nőknél az ekulizumabbal végzett kezelés megkezdése előtt és alatt egyéni kockázat/előny elemzés elvégzése javasolt. Amennyiben a terhesség alatt ilyen kezelést tartanak szükségesnek, az anya és a magzat állapotának szoros monitorozása javasolt a helyi irányelveknek megfelelően.

Az ekulizumabbal reprodukciós állatkísérleteket nem végeztek (lásd 5.3 pont).

Ismert, hogy a humán IgG átjut a humán placenta gáton, így az ekulizumab potenciálisan terminális komplement-gátlást okozhat a magzati keringésben. Ezért az ekulizumabot a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

A szoptatott újszülöttre/csecsemőre kifejtett hatás nem várható, mivel a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az ekulizumab nem választódik ki a humán anyatejbe. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok korlátozottsága miatt a szoptatás fejlődésre és egészségre kifejtett előnyös hatásai mellett az anya ekulizumab-kezelésének klinikai szükségességét, valamint a szoptatott csecsemőnél az ekulizumab alkalmazásából vagy az anya alapbetegségéből eredő lehetséges nemkívánatos eseményeket is mérlegelni kell.

Termékenység

Az ekulizumabbal a termékenységre vonatkozóan nem végeztek specifikus vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ekulizumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságosságot alátámasztó adatok 33 befejezett klinikai vizsgálatból származnak, amelyekbe komplement-mediált betegségekben szenvedő betegpopulációból, beleértve a PNH-t, aHUS-t, gMG-t és neuromyelitis optica spektrumbetegséget (NMOSD) is, 1555 ekulizumabbal kezelt beteget vontak be. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (legtöbbször az adagolás kezdeti szakaszában fordult elő) volt, és a legsúlyosabb mellékhatás a meningococcus sepsis volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat tartalmazza a spontán jelentésekből származó és az ekulizumabbal végzett befejezett klinikai vizsgálatok, köztük a PNH-, aHUS-, refrakter gMG- és NMOSD-vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat. Ekulizumab alkalmazása mellett észlelt nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - \leq 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), illetve ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$) mellékhatások felsorolása a 2. táblázatban látható, szervrendszerenként osztályozva és az alkalmazandó kifejezések használatával. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Az ekulizumabbal végzett klinikai vizsgálatokba bevont, PNH-ban, aHUS-ban, refrakter gMG-ban és NMOSD-ben szenvedő betegeknél, valamint a forgalomba hozatal utáni alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatások

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Pneumonia, felső légúti fertőzés, bronchitis, nasopharyngitis, húgyúti fertőzés, ajakherpesz	Meningococcus fertőzés ^b , sepsis, septicus sokk, peritonitis, alsó légúti fertőzés, gombás fertőzés, vírusfertőzés, abscessus ^a , cellulitis, influenza, gastrointestinalis fertőzés, cystitis, fertőzés, sinusitis, gingivitis	Aspergillus-fertőzés ^c , bakteriális arthritis ^c , urogenitalis gonococcus-fertőzés, <i>Haemophilus</i> fertőzés, impetigo
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)				Melanoma malignum, myelodysplasiás szindróma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukopenia, anaemia	Thrombocytopenia, lymphopenia	Haemolysis*, kóros véralvadási faktor, vörösvértest-agglutináció, coagulopathia
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxiás reakció, túlérzékenység	

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
Endokrin betegségek és tünetek				Graves–Basedow-kór
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Étvágycsökkenés	
Pszichiátriai kórképek		Álmatlanság	Depresszió, szorongás, hangulatingadozások, alvászavar	Szokatlan álmok
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés	Paraesthesia, tremor, dysgeusia, ájulás	
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Homályos látás	Conjunctiva irritáció
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Tinnitus, vertigo	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio	
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia	Accelerált hypertonia, hypotonia, hóhullámok, vénabetegségek	Haematoma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés, oropharyngealis fájdalom	Dyspnoe, orrvérzés, torokirritáció, orrdugulás, orrfolyás	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom	Obstipatio, dyspepsia, hasi distensio	Gastrooesophagealis reflux, gingivafájdalom
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek				Icterus

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Börkiütés, pruritus, alopecia	Urticaria, erythema, petechiák, fokozott verejtékezés, száraz bőr, dermatitis	A bőr depigmentációja
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom	Izomgörcsök, csontfájdalom, hátfájás, nyakfájdalom	Trismus, ízületi duzzanat
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vesekárosodás, dysuria, haematuria	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Spontán erekció	Menstruációs zavarok
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz, fáradékonyság, influenzaszerű betegség	Oedema, mellkasi diszkomfort, gyengeség, mellkasi fájdalom, fájdalom az infúzió helyén, hidegrázás	Extravasatio, paraesthesia az infúzió helyén, melegségérzés
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			Emelkedett glutamát-piruvát-aminotranszferáz glutamát-oxalát-transzamináz és gamma-glutamil transzferáz értékek. Csökkent haematocrit és haemoglobin értékek	Pozitív Coombs-teszt ^c
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Az infúzióval kapcsolatos reakció		

Bevont vizsgálatok: Asztma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refrakter gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica spektrumbetegség (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), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA verzió 26.1.

*Lásd a „Válogatott mellékhatások leírása” című részt.

^a Az abscessus a preferált kifejezések következő csoportját foglalja magába: végtagi abscessus, colon abscessus, renalis abscessus, subcutan abscessus, periodontalis abscessus, hepaticus abscessus, perirectalis abscessus, rectalis abscessus.

^b A meningococcus-fertőzés a preferált kifejezések következő csoportját foglalja magába: meningococcus-fertőzés, meningococcus sepsis, meningococcus meningitis.

^c A forgalomba hozatalt követő jelentésekben azonosított mellékhatások

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

A legsúlyosabb mellékhatás az összes klinikai vizsgálatban a meningococcus sepsis volt, amely ekulizumabbal kezelt betegeknek a meningococcus-fertőzések gyakori megnyilvánulási formája (lásd 4.4 pont).

Neisseria speciesek okozta egyéb esetekről is beszámoltak, köztük *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* (külön megjelölés nélkül) okozta sepsisről.

Ekulizumab elleni antitesteket mutattak ki a betegeknél. Mint minden fehérje esetén, immunogenitás alakulhat ki.

PNH-ban végzett klinikai vizsgálatok során haemolysis esetekről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott ekulizumab-dózisok kapcsán (lásd még 4.4 pont).

Az aHUS-ban végzett klinikai vizsgálatok során thromboticus microangiopathiás szövődmények eseteiről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott ekulizumab-dózisok kapcsán.

Gyermekek és serdülők

Az M07-005 PNH vizsgálatba bevont, PNH-ban szenvedő gyermekek és serdülők (11 évesnél idősebb, 18 évesnél fiatalabb) esetében a biztonságossági profil hasonló volt a felnőtt betegeknél megfigyelthez. A gyermek és serdülőkorú betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatás a fejfájás volt.

A C08-002, C08-003, C09-001r és C10-003 számú aHUS-vizsgálatokban részt vevő, aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél (2 hónaposnál idősebb, 18 évesnél fiatalabb) a biztonságossági profil hasonlóan mutatkozott az aHUS-ban szenvedő felnőtt betegekéhez. A biztonságossági profil a gyermek- és serdülőkorú betegeknél különböző korcsoportjaiban hasonló volt.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

Ekulizumabbal végzett vizsgálatban a refrakter gMG-ban szenvedő idős (≥ 65 éves) és fiatalabb (< 65 éves) betegek között nem számoltak be általános különbségekről.

Egyéb betegségekben szenvedő betegek

Más klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok

Alátámasztó biztonsági adatok 12 befejezett klinikai vizsgálatból állnak rendelkezésre, amelyekben a PNH-tól, az aHUS-tól, a refrakter mMG-tól, illetve a NMOSD-től eltérő, egyéb betegségekben szenvedő betegcsoportban 934 beteget kezeltek ekulizumabbal. Egy diagnosztizált idiopátiás membranous glomerulonephropathiában szenvedő, védőoltásban nem részesült betegnél meningococcus okozta agyhártyagyulladás alakult ki. A PNH-n, aHUS-on, a refrakter gMG-on vagy NMOSD-en kívüli egyéb betegségben szenvedő betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások hasonlóak voltak a PNH-ban, aHUS-ban, a refrakter gMG-ban vagy a NMOSD-ben szenvedő betegeknél jelentettekhez (lásd fent a 2. táblázatot). Ezekből a klinikai vizsgálatokból nem derült fény specifikus gyógyszer mellékhatásokra.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról egyik klinikai vizsgálatban sem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Komplementinhibitorok, ATC kód: L04AJ01

Az ekulizumab egy rekombináns humanizált monoklonális IgG_{2/4k} antitest, amely kötődik a humán C5 komplement proteinhez, és gátolja a terminális komplement aktiválását. Az ekulizumab antitest humán konstans régiókat, valamint gégereredetű komplementaritást-meghatározó régiókat tartalmaz, amelyek a humán könnyű- és nehézlánc variábilis régiókból álló keretre vannak ültetve. Az ekulizumab két, 448 aminosavból álló nehéz láncból és két, 214 aminosavból álló könnyű láncból áll; molekulásúlya kb. 148 kD.

Az Epysqli-t CHO sejtvonal expressziós rendszer állítja elő, és tisztítása affinitás-, illetve ioncserélő kromatográfiával történik. A hatóanyag előállításának részét képezik a specifikus vírus inaktíváló és eltávolító lépések.

Az Epysqli egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az ekulizumab, az Epysqli hatóanyaga egy terminális komplement inhibitor, amely nagy affinitással, specifikusan kötődik a C5 komplementfehérjéhez, ezáltal meggátolja, hogy az C5a és C5b egységekre hasadjon, és megakadályozza a C5b-9 terminális komplement komplex kialakulását. Az ekulizumab megőrzi a komplementaktiváció korai komponenseit, amelyek nélkülözhetetlenek a mikroorganizmusok opszonizációjához és az immunkomplexek kiürüléséhez.

A PNH-betegeknél az ekulizumab-kezelés a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált intravascularis haemolysist gátolja.

A legtöbb PNH-betegnél az ekulizumab körülbelül 35 mikrogramm/ml-es szérumszintje elegendő a terminális komplement által mediált intravascularis hemolízis gyakorlatilag teljes gátlásához.

PNH-ban az ekulizumab krónikus alkalmazása a komplementmediált haemolyticus aktivitás gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Az aHUS-ban szenvedő betegeknek az ekulizumab-kezelés gátolja a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált thromboticus microangiopathiát.

Az ekulizumabbal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Körülbelül 50-100 mikrogramm/ml-es ekulizumab szérumszintje minden aHUS-ban szenvedő beteg esetében elegendő a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlásához.

Az ekulizumab aHUS-ban történő krónikus alkalmazása a komplementmediált thromboticus microangiopathia gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

Az ekulizumab biztonságosságát és hatásosságát hemolízissel járó PNH betegekben egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 26 hetes vizsgálattal (C04-001) értékelték. Egy másik 52 hetes vizsgálat (C04-002) során, valamint egy hosszútávra kiterjesztett vizsgálatban (E05-001) is kezelték ekulizumabbal PNH betegeket. A betegek az ekulizumab-kezelés előtt meningococcus védőoltásban

részesültek. Az ekulizumab adagja minden vizsgálatban 4 héten át, 7 ± 2 naponta 600 mg volt, amit 7 ± 2 nappal később 900 mg követett, majd a vizsgálat végéig 14 ± 2 naponta 900 mg volt a dózis. Az ekulizumabot 25-45 percen ($35 \text{ perc} \pm 10 \text{ perc}$) át tartó intravénás infúzióként adták be. Egy megfigyeléses, beavatkozással nem járó, nyilvántartás-alapú vizsgálatot is indítottak PNH betegeknél (M07-001) a PNH természetes lefolyásának, illetve az ekulizumab-kezelés klinikai kimenetelének jellemzésére.

A C04-001 (TRIUMPH) vizsgálatban olyan a PNH betegek kerültek véletlenszerűen az ekulizumab- ($n = 43$) vagy a placebocsoportba ($n = 44$), akik legalább 4 transzfúzióban részesültek az előző 12 hónap során, a flow-citometria legalább 10% PNH sejtet és legalább 100 000/mikroliter thrombocytaszámot igazolt. Randomizálás előtt minden beteg átesett a kezdeti megfigyelési időszakon, amely során igazolták a vvt-transzfúzió szükségességét, és meghatározták azt a hemoglobin-koncentrációt (az „alapértéket”), amely meghatározza az egyes betegek hemoglobin stabilitását és a transzfúzió kimenetelét. A hemoglobin alapérték tüneteket mutató betegeknél legfeljebb 9 g/dl, tünetmentes betegeknél legfeljebb 7 g/dl volt. Az elsődleges hatásossági végpont a hemoglobinszint stabilizálódása (azok a betegek, akiknél a hemoglobinkoncentráció az alapérték felett maradt, és elkerülték a vvt-transzfúziót a teljes 26-hetes időszak alatt), valamint a vértranszfúzió igény volt. Releváns másodlagos végpont volt a fáradtság és az egészséggel összefüggő életminőség. A hemolízist főként a szérum LDH-szint mérésével, a PNH vvt-k arányát pedig flow-citometriával ellenőrizték. Azok a betegek, akik a vizsgálat megkezdésekor véralvadásgátló, illetve szisztémás kortikoszteroid készítményeket kaptak, folytatták ezeket a kezeléseket. A fő jellemzők a vizsgálat megkezdésekor kiegyenlítették voltak (lásd a 3. táblázatot).

A C04-002 (SHEPHERD) nem kontrollos vizsgálatban azok a PNH betegek, akik az utolsó 24 hónap során legalább egyszer transzfúziót kaptak, és thrombocytaszámuk legalább 30 000 volt mikroliterenként, 52 hétig tartó ekulizumab-kezelésben részesültek. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közül véralvadásgátlót a betegek 63%-a, szisztémás kortikoszteroidokat a betegek 40%-a szedett. A vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemzőket a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

Paraméter	C04-001		C04-002
	Placebo $n = 44$	Ekulizumab $n = 43$	Ekulizumab $n = 97$
Átlagéletkor (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Nem – Nő (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Korábban előfordult aplasztikus anémia vagy MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Egyidejűleg alkalmazott véralvadásgátlók (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Egyidejűleg alkalmazott szteroidok /Immunszuppresszív kezelések (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Megszakított kezelés	10	2	1
PRBC [vörösvértest-koncentráció, <i>packed red blood cells</i>] az előző 12 hónapban (medián [Q1,Q3])	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Átlagos hemoglobinszint (g/dl) a kiinduláskor (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	NÉ
A kezelés előtti LDH-szint (medián, E/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Szabad hemoglobinszint a kiinduláskor (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

A TRIUMPH-vizsgálatban ekulizumabbal kezelt betegeknél, az anémia javulásának jeleként szignifikánsan kisebb ($p < 0,001$) arányban fordult elő hemolízis, amelyet a placebóval kezelt betegekhez képest fokozott hemoglobin stabilizálódás és csökkent vvt-transzfúzió igény jelzett (lásd a 4. táblázatot). Ezen hatások mindhárom vizsgálat előtti vvt-transzfúziós betegcsoportban (4-14 egység; 15–25 egység; > 25 egység) megfigyelhetőek voltak. Háromhetes ekulizumab-kezelést követően a betegek kisebb mértékű fáradtságról és javuló egészséggel összefüggő életminőségről számoltak be. A vizsgálat mintanagysága és időtartama miatt az ekulizumab trombotikus eseményekre gyakorolt hatását nem lehetett meghatározni. A SHEPHERD-vizsgálatban a 97 besorolt betegből 96 fejezte be a vizsgálatot (egy beteg trombotikus esemény következtében elhunyt). A kezelés időtartama alatt az intravasculáris hemolízis szérums LDH-érték által jelzett mértéke tartósan csökkent, amely a transzfúzió elkerülésének növekedését, kisebb vvt-transzfúziós igényt és csökkent mértékű fáradtságot eredményezett. Lásd a 4. táblázatot.

4. táblázat: Hatásossági eredmények a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Ekulizuma b n = 43	p-érték	Ekulizuma b n = 97	p-érték
Stabilizált hemoglobin-szinttel rendelkező betegek százalékos aránya a vizsgálat végén	0	49	$< 0,001$	NÉ	
PRBC transzfúzió a kezelés során (medián)	10	0	$< 0,001$	0	$< 0,001$
Transzfúzió elkerülése a kezelés során (%)	0	51	$< 0,001$	51	$< 0,001$
LDH-szint a vizsgálat végén (medián, E/l)	2167	239	$< 0,001$	269	$< 0,001$
LDH AUC-szint a vizsgálat végén (medián, E/l x nap)	411 822	58 587	$< 0,001$	-632 264	$< 0,001$
Szabad hemoglobinszint a vizsgálat végén (medián, mg/dl)	62	5	$< 0,001$	5	$< 0,001$
FACIT-fáradtság (hatásosság mértéke)		1,12	$< 0,001$	1,14	$< 0,001$

* A C04-002 számú vizsgálatból származó adatok a vizsgálat előtti és a vizsgálat utáni értékek összehasonlítására vonatkoznak.

A C04-001, C04-002 és más kiindulási vizsgálatokban résztvevő 195 beteg közül ekulizumabbal kezelt PNH betegeket soroltak be a hosszútávra kiterjesztett vizsgálatba (E05-001). Minden betegnél tartósan csökkent az intravasculáris hemolízis mértéke a teljes ekulizumab-kezelés 10-54 hónapos időtartama alatt. Kevesebb trombotikus esemény fordult elő az ekulizumab-kezelés során, mint ugyanennyi idő alatt a kezelés előtt.

Ez az eredmény azonban nem kontrollált klinikai vizsgálatból származik.

A PNH nyilvántartást (M07-001) az ekulizumab hatásosságának értékelésére használták vvt-transzfúziós kórelőzmény nélküli PNH betegeknél. Ezeknél a betegeknél a magas betegségaktivitást az emelkedett hemolízis ($\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{ULN}$) és a kapcsolódó klinikai tünet(ek) jelenléte határozta meg: fáradtság, haemoglobinuria, hasi fájdalom, légszomj (dyspnoe), anaemia (haemoglobin $< 100 \text{ g/l}$), jelentős érrendszeri mellékhatás (thrombosis is beleértve), dysphagia, vagy erectilis dysfunctio.

A PNH nyilvántartásban az ekulizumabbal kezelt betegek esetében megfigyelték a hemolízis és a kapcsolódó tünetek mérséklődését. Hat hónap után az ekulizumabbal kezelt, vvt-transzfúziós

kórelőzmény nélküli betegeknel, az LDH szintek jelentős ($p < 0,001$) csökkenését (medián LDH érték 305 U/l, 5. táblázat) észlelték. Emellett az ekulizumabbal kezelt, transzfúzióban korábban nem részesült betegek 74%-a tapasztalt klinikailag jelentős javulást a FACIT-fáradtság pontszámában (vagyis 4 vagy több pontos növekedés), 84%-uk pedig az EORTC fáradtság pontszámában (vagyis 10 vagy több pontos csökkenés).

5. táblázat: Hatásossági eredmények (LDH szint és FACIT-fáradtság) transzfúziós kórelőzmény nélküli PNH betegeknel az M07-001 során

M07-001	
Paraméter	Ekulizumabbal Transzfúzió nélkül
LDH szint kiinduláskor (medián, U/l)	n = 43 1447
LDH szint 6 hónap után (medián, U/l)	n = 36 305
FACIT-fáradtság pontérték kiinduláskor (medián)	n = 25 32
FACIT-fáradtság pontérték az utolsó rendelkezésre álló értékeléskor (medián)	n = 31 44

A FACIT-fáradtság pontértéket 0-tól 52-ig terjedő skálán határozzák meg, a magasabb érték jelzi a kisebb mértékű fáradtságot.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Négy prospektív, kontrollós vizsgálat – melyek közül három vizsgálatot felnőttekkel és serdülőkkel (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), egyet pedig gyermekgyógyászati és serdülő betegekkel (C10-003) végeztek – 100 betegétől, valamint egy retrospektív vizsgálat (C09-001r) 30 betegétől származó adatokat használtak fel az ekulizumab aHUS kezelésében mutatott hatásosságának értékelésére.

Az C08-002A/B vizsgálat prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe az aHUS korai szakaszában lévő, olyan betegeket vontak be, akiknél a PE/PI ellenére a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái álltak fenn legfeljebb 150 x 109/l-es thrombocytaszámmal, és az LDH, valamint a szérum kreatininszint meghaladta a normálérték felső határát. A C08-003A/B jelű vizsgálat egy prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe hosszabb ideje fennálló aHUS-ban szenvedő betegeket vontak be, akiknél a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái látszólag nem álltak fenn, és krónikus PE/PI-ben részesültek (kéthetente legfeljebb 1 PE/PI kezelés, és legfeljebb 3 PE/PI kezelés hetente legalább 8 héten át az első dózis előtt). Mindkét prospektív vizsgálat betegeit 26 héten át kezelték ekulizumabbal, és a betegek többségét bevonták egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba. A két prospektív vizsgálatba bevont valamennyi beteg esetében 5% felett volt az ADAMTS-13 szint.

A betegek meningococcus elleni oltást kaptak, mielőtt az ekulizumabot megkapták, illetve megfelelő antibiotikumokkal végzett profilaktikus kezelésben részesültek az oltás utáni 2 héten át. Az ekulizumab aHUS-ban szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegek esetében alkalmazott adagja az összes vizsgálatban 900 mg volt 7±2 naponta 4 héten át, ezt követte 1200 mg 7±2 nappal később, majd 1200 mg 14±2 naponta a vizsgálat időtartamára. Az ekulizumabot intravénás infúzió formájában, 35 perc alatt adták be. A gyermek- és serdülőkorú betegeknel és 40 kg alatti testtömegű serdülőknél

alkalmazott adagolási rend meghatározása farmakokinetikai szimuláció segítségével történt, amely a testtömeg alapján állapította meg az ajánlott adagot és adagolási rendet (lásd 4.2 pont).

Az elsődleges végpontok közé tartozott a vizsgálat kezdetéhez képest a thrombocytaszámban bekövetkezett változás a C08-002A/B vizsgálatban, valamint a thromboticus microangiopathiás (TMA) eseménytől mentes állapot a C08-003A/B vizsgálatban. A további végpontok közé tartozott a TMA miatti beavatkozások gyakorisága, a haematológiai értékek normalizálódása, a teljes TMA-válasz, az LDH-szintben, a vesefunkcióban és az életminőségben bekövetkezett változások. A TMA-eseménytől mentes állapot meghatározása az alábbiak legalább 12 héten át tartó hiánya volt: a thrombocytaszámnak a vizsgálat kezdetén észlelthez viszonyított, több mint 25%-os csökkenése, PE/PI és új keletű dialízis. A TMA miatt végzett beavatkozások meghatározása PE/PI vagy újonnan megkezdett dialíziskezelés volt. A haematológiai paraméterek normalizálódásának meghatározása a thrombocytaszám és az LDH-szintek legalább 2, egymást következő mérés alapján, legalább 4 héten át tartó normalizálódása volt. A teljes TMA-válasz meghatározása a haematológiai paraméterek normalizálódása és a szérum kreatininszint legalább 25%-os csökkenése volt, amely legalább 2, egymást követő mérés során, legalább 4 héten át fennállt.

A vizsgálat kezdetén fennálló jellemzők a 6. táblázatban láthatók.

6. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban

Paraméter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ekulizumab n = 17	Ekulizumab n = 20
A diagnózis első felállításától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulásától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	< 1 (<1; 4)	9 (1; 45)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulási formájára kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Az ekulizumab első adagjának beadását megelőző 7 napon belül kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), átlag (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), átlag (SD)	323 (138)	223 (70)
Azonosított mutációval nem rendelkező betegek, n (%)	4 (24)	6 (30)

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti 26-hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége továbbra is kapta az ekulizumabot egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján. A C08-002A/B aHUS vizsgálat során az ekulizumab-kezelés medián időtartama körülbelül 100 hét volt (tartomány: 2 héttől 145 hétig).

A terminális komplementaktivitásban csökkenést, a thrombocytaszámban pedig növekedést figyeltek meg a vizsgálat kezdetéhez képest az ekulizumab-kezelés megkezdése után. A terminális komplementaktivitásban csökkenést figyeltek meg minden betegnél az ekulizumab-kezelés megkezdése után. A 7. táblázat foglalja össze a C08-002A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan

maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA-válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten túl is folytatták, két további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA-válasz az LDH normalizálódásának (1 beteg) és a szérum kreatininszint csökkenésének (2 beteg) köszönhetően.

Az eGFR alapján mért veseműködés javult és fennmaradt az ekulizumab-terápia alatt. A vizsgálatba való belépéskor dialízisre szoruló öt beteg közül négyenél lehetett abbahagyni a dialízist az ekulizumab-kezelés ideje alatt, és egy beteg esetében jelentkezett újonnan kezdett dialíziskezelés szükségessége. A betegek az életminőségüknek (quality of life, QoL) az egészségi állapotuktól függő javulásáról számoltak be.

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban az ekulizumabra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteineket kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező vagy nem rendelkező betegek esetében.

A C08-003A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján továbbra is kapta az ekulizumabot. A C08-003A/B aHUS vizsgálat során az ekulizumab-kezelés medián időtartama körülbelül 114 hét volt (tartomány: 26 héttől 129 hétig). A 7. táblázat foglalja össze a C08-003A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit.

A C08-003A/B aHUS vizsgálatban az ekulizumabra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteineket kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező és nem rendelkező betegek esetében. A terminális komplementaktivásban csökkenést figyeltek meg minden betegnél az ekulizumab-kezelés megkezdése után. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA-válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten túl is folytatták, hat további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA-válasz a szérum kreatininszint csökkenésének köszönhetően. Egy beteg sem szorult újonnan megkezdett dialíziskezelésre az ekulizumab-kezelés mellett. A medián eGFR alapján mért veseműködés javult az ekulizumab-kezelés során.

7. táblázat: A C08-002A/B és C08-003A/B prospektív aHUS vizsgálatok hatásossági mutatói

	C08-002A/B n = 17		C08-003A/B n = 20	
	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹
A thrombocytaszám normalizációja Az összes beteg, n (%) (95%-os CI) Kóros kiindulási értékkel rendelkező betegek, 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-ás eseménytől mentes állapot, n (%) (95%-os CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA miatti beavatkozások gyakorisága				
Ekulizumab-kezelés előtti napi gyakoriság, medián (min., max.)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Ekulizumab-kezelés alatti napi gyakoriság, medián (min., max.)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
P-érték	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001	<i>p</i> <0,0001

A krónikus vesebetegség javulása ≥ 1 stádiummal, n (%) (95%-os CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Az eGFR változása ml/perc/1,73 m ² : Medián (tartomány)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Az eGFR javulása ≥ 15 ml/perc/1,73 m ² , n (%) (95%-os CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
A Hgb változása > 20 g/l, n (%) (95%-os CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%) (95%-os CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Teljes TMA-válasz, n (%) (95%-os CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Az adatbázis lezárásakor (2012. április 20.)

² C08-002-es vizsgálat: 3 beteg kapott ESA-t, amelyet az ekulizumab megkezdésekor leállítottak

³ C08-003-as vizsgálat: 8 beteg kapott ESA-t, amelyet közülük 3 betegnél leállítottak az ekulizumab-kezelés alatt

A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba 41 olyan beteget vontak be, akik thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit mutatták. Azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például emelkedett volt a szérum LDH-szintjük, valamint a szérum kreatininszintjük meghaladta a normál tartomány felső határát anélkül, hogy krónikus dialysisre szorultak volna. A betegek medián életkora 35 év volt (tartomány: 18-80 év). A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont valamennyi betegnek 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 51%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 35 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 8. táblázat foglalja össze a C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

8. táblázat: A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	C10-004 számú aHUS vizsgálat n = 41
Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,79 (0,03; 311)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,52 (0,03; 19)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	125 (16; 332)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	375 (131; 3318)
eGFR a vizsgálat kezdetén (ml/perc/1,73 m ²), medián érték (minimum, maximum)	10 (6; 53)

A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött.

Az ekulizumab-kezelés megkezdését követően a terminális komplementaktivitás csökkenését és a thrombocytaszám növekedését figyelték meg a vizsgálat kezdetéhez képest. Az ekulizumab csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit az átlagos thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban az átlagos ($\pm$ SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $119 \pm 66 \times 10^9/l$ -es értékről egy hét múlva $200 \pm 84 \times 10^9/l$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám ($\pm$ SD) a 26. héten: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). A vesefunkció az eGFR alapján mérve javult az ekulizumab-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 24 beteg közül 20 betegnél lehetett abbahagyni a dialysist az ekulizumab-kezelés során. A 9. táblázat foglalja össze a C10-004. számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

9. táblázat: A C10-004 számú, prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	C10-004 számú aHUS vizsgálat (n = 41) a 26. héten
A thrombocytaszámban a 26. hét végéig bekövetkező változás ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%)	36 (88)
A haematológiai paraméterek normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	46 (10; 74)
Teljes TMA-válasz („Complete TMA response”), n (%)	23 (56)
A teljes TMA-válasz fennállásának medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	42 (6; 74)
TMA-s eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	37 (90) 77; 97
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány)	
Ekulizumab előtt	0,63 (0; 1,38)
Ekulizumab-kezelés alatt	0 (0; 0,58)

¹ Az adatbázis lezárásáig (2012. szeptember 4.), az ekulizumab-kezelés 50 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 13 héttől 86 hétig).

aHUS-ban szenvedő felnőtt betegeknél az ekulizumabbal végzett hosszabb távú (15 héttől 126 hétig terjedő, 52 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor az ekulizumab-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további három betegnél (összesen a betegek 63%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további négy betegnél (összesen a betegek 98%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 41 beteg közül 25-nél (61%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább $15 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ értékű javulást elérni az eGFR-ben.

Gyermekek és serdülők

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

Összesen 7, PNH-ban szenvedő, 57,2 kg átlagos testtömegű (48,6 kg és 69,8 kg közötti tartomány), és 11–17 éves (medián életkor: 15,6 év) gyermek és serdülőkorú beteg kapott ekulizumabot az M07-005 vizsgálat során.

A javasolt dózisban alkalmazott ekulizumab-kezelés gyermekek és serdülők esetében az intravascularis haemolysis csökkenésével járt, amelyet a szérum LDH-szintjével mértek. A kezelés azt is eredményezte, hogy a betegek lényegesen kevesebbszer szorultak transzfúzióra, illetve néhány esetben egyáltalán nem volt szükség transzfúzióra, valamint összességében az általános állapotukban

is javulás mutatkozott. PNH-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél az ekulizumab hatásossága látszólag megegyezik a PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél a PNH pivotális vizsgálatok (C04-001 és C04-002) során tapasztalt hatásossággal (4. és 10. táblázat).

10. táblázat: A gyermek- és serdülőkorú betegek M07-005 PNH vizsgálatának hatásossági mutatói

	Átlag (SD)	P-érték	
		Wilcoxon-féle előjeles rangpróba	Párosított t-próba
Az LDH-értékben (E/l) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/l x nap)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
A plazma szabad hemoglobinszintjében (mg/dl) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-10,3 (21.13)	0,2188	0,1232
A III. típusú vörösvértestkolónia méretében (az abnormális sejtek százalékos aránya) bekövetkező változás a kiindulástól	1,80 (358,1)		
A PedsQL TM 4.0 skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	10,5 (6.66)	0,1250	0,0256
A PedsQL TM 4.0 skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
A PedsQL TM többdimenziós kimerültséget mérő skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
A PedsQL TM többdimenziós kimerültséget mérő skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Összesen 15 gyermek- és serdülőkorú (2 hónapostól 12 éves életkorig) kapott ekulizumabot a C09-001r aHUS vizsgálat során. A betegek 47%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Az aHUS diagnosztizálásától az ekulizumab első adagjáig eltelt idő mediánja 14 hónap volt (tartomány: <1 hónap, 110 hónap). A thromboticus microangiopathia aktuális megnyilvánulási formájától az ekulizumab első adagjáig eltelt idő mediánja 1 hónap volt (<1 hónap-16 hónap). Az ekulizumab-terápia medián időtartama 2 év alatti gyermekek (n = 5) esetében 16 hét (tartomány: 4-70 hét), 2 és < 12 év közöttiek (n = 10) esetében pedig 31 hét volt (tartomány: 19-63 hét).

A gyermekek és serdülők esetében kapott hatásossági eredmények összességében egyezőnek mutatkoztak azokkal, mint amelyeket a C08-002 és C08-003 számú aHUS pivotális vizsgálatokba bevont betegeknél figyeltek meg (7. táblázat). Egyetlen gyermek- és serdülőkorú beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre az ekulizumab-kezelés során.

11. táblázat: Hatásossági eredmények a C09-001r aHUS vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél

Hatásossági paraméter	2 év alatti korúak (n = 5)	2 és <12 év közötti korúak (n = 10)	12 év alattiak (n = 15)
-----------------------	----------------------------	-------------------------------------	-------------------------

Thrombocytaszám normalizálódását elérő betegek, n/N (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Teljes TMA-válasz, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Napi TMA miatti beavatkozások gyakorisága, medián (tartomány)			
Ekulizumab-kezelés előtt	1 (0; 2)	<1 (0,07; 1,46)	<1 (0; 2)
Ekulizumab-kezelés alatt	<1 (0; <1)	0 (0; <1)	0 (0; <1)
≥15 ml/perc/1,73 m ² -es eGFR javulást elérő betegek n/(%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt rövidebb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA, és javult a veseműködés az ekulizumab-kezelés mellett (11. táblázat).

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt hosszabb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA. Ugyanakkor a veseműködés nem változott a korábbi irreverzibilis vesekárosodás miatt (12. táblázat).

12. táblázat: Hatásossági mutatók a C09-001r vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél a thromboticus microangiopathia (TMA) aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama szerint

	A TMA aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama	
	< 2 hónap n = 10 (%)	> 2 hónap n = 5 (%)
Thrombocytaszám normalizálódása	9 (90)	5 (100)
TMA esemény nélküli állapot	8 (80)	3 (60)
Teljes TMA-válasz	7 (70)	0
eGFR javulása ≥ 15 ml/perc/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Egy betegnél javulást értek el az eGFR-ben veseátültetés után

Összesen 22 gyermek- és serdülőkorú beteg (5 hónapostól 17 éves életkorig) kapott ekulizumabot a C10-003 számú aHUS-vizsgálat során.

A C10-003 számú vizsgálatban azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például a szérum LDH-szintjük meghaladta a normál tartomány felső határát, valamint a szérum kreatininszintjük elérte vagy meghaladta az életkornak megfelelő 97. percentilis értéket, anélkül, hogy krónikus dialysisre szorultak volna. A betegek medián életkora 6,5 év volt (tartomány: 5 hónaptól 17 évig). A C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegeknek 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 50%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 10 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 13. táblázat foglalja össze a C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

13. táblázat: A C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont gyermek- és serdülőkorú betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	1 hónaptól <12 évig (n = 18)	Összes beteg (n = 22)
-----------	---------------------------------	-----------------------

Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR (ml/perc/1,73 m ²) a vizsgálat kezdetén, medián érték (minimum, maximum)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

A C10-003 számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti

26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött. Az ekulizumab-kezelés megkezdését követően az összes betegnél megfigyelték a terminális komplementaktivitás csökkenését. Az ekulizumab csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit a thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. Az átlagos ($\pm$ SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $88 \pm 42 \times 10^9/l$ -es értékről egy hét múlva $281 \pm 123 \times 10^9/l$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám ($\pm$ SD) a 26. héten: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). A vesefunkció az eGFR alapján mérve javult az ekulizumab-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 11 beteg közül 9 beteg nem szorult többé dialysisre az ekulizumab-kezelés vizsgálatának 15. napját követően. A terápiás válaszok az 5 hónapostól 17 éves életkorig terjedő valamennyi korcsoportban hasonlóak voltak. A C10-003 számú aHUS-vizsgálatban az ekulizumabra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulációs faktorproteinek kódoló génekben azonosított mutációkat hordozó, illetve nem hordozó, valamint a H-faktor ellenes autoantitesttel rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknél.

A 14. táblázat foglalja össze a C10-003 számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

14. táblázat: A C10-003 számú prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	1 hónaptól <12 évig (n = 18) a 26. héten	Összes beteg (n = 22) a 26. héten
Haematológiai paraméterek teljes normalizálódása, n (%)	14 (78)	18 (82)
A haematológiai paraméterek teljes normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Teljes TMA-válasz, n (%)	11 (61)	14 (64)
A teljes TMA-válasz medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	40 (13;78)	37 (13;78)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány)		
Ekulizumab-kezelés előtt, medián érték	NA NA	
Ekulizumab-kezelés alatt, medián érték		0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR-javulás ≥ 15 ml/perc/ 1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)

eGFR változása (≥ 15 ml/perc/ $1,73 \cdot m^2$) a 26. héten, medián érték (tartomány)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
A krónikus vesebetegség javulása ≥ 1 stádiummal, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI eseménytől mentes állapot (%)	16 (89)	20 (91)
Új dialysis eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	18 (100) NA	22 (100) 85;100

¹ Az adatbázis lezárásáig (2012. október 12.), az ekulizumab-kezelés 44 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 1 adag - 88 hét).

Gyermekek- és serdülőkorú, aHUS-ban szenvedő betegeknél az ekulizumabbal végzett hosszabb távú (1 naptól 107 hétig terjedő, 55 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor az ekulizumab-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további egy betegnél (összesen a betegek 68%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további két betegnél (összesen a betegek 91%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 22 beteg közül 19-nél (86%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább 15 ml/perc/ $1,73$ m² értékű javulást elérni az eGFR-ben. Egyetlen beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre az ekulizumab-kezelés során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika és gyógyszer-hatóanyag metabolizmus

Biotranszformáció

A humán antitestek a retikuloendoteliális rendszer sejtjeiben sejten belüli emésztésen mennek keresztül. Az ekulizumab kizárólag természetesen előforduló aminosavakat tartalmaz, és nincsenek ismert aktív metabolitjai. A humán antitesteket főként a lizoszomális enzimek bontják le kisebb peptidekre és aminosavakra.

Elimináció

Az ekulizumab májon, vesén, tüdőn vagy emésztőrendszeren keresztül történő kiválasztásának/eliminációjának értékelésére nem végeztek célzott vizsgálatokat. Egészséges vese esetében az antitestek nem választódnak ki, és méretük kizárja a filtrációjukat.

Farmakokinetikai paraméterek

Negyven PNH beteg esetén 1-kompartmentes modellt alkalmaztak a farmakokinetikai paraméterek ismételt dózisok utáni értékelésére. Az átlagos clearance-érték $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat $110,3 \pm 17,9$ ml/kg és az átlagos eliminációs félidő $11,3 \pm 3,4$ nap volt. Az egyensúlyi állapot a PNH-ban alkalmazott felnőtt adagolási rend mellett 4 hét alatt alakult ki.

A PNH betegek esetében a farmakodinámiás aktivitás közvetlenül korrelál az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a ≥ 35 mikrogramm/ml felett tartott minimális szint a PNH betegek többségénél a hemolitikus aktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi.

Egy második populációs farmakokinetikai elemzésben a standard egykompartmentes modellt alkalmazták 37 olyan aHUS-ban szenvedő beteg többszöri adagok alkalmazásával kapott farmakokinetikai adatain, akik a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban az ajánlott adagolási rend szerint kapták az ekulizumabot. Ebben a modellben az ekulizumab clearance-e egy 70 kg testtömegű tipikus aHUS-ban szenvedő beteg esetében $0,0139$ l/óra volt, az eloszlási térfogat pedig $5,6$ l. Az eliminációs felezési idő 297 h (körülbelül 12,4 nap) volt.

A második populációs farmakokinetikai modellt a C10-003. számú aHUS-vizsgálatban az ajánlott adagolásban alkalmazott ekulizumabbal kezelt 22 gyermekgyógyászati aHUS-beteg ismételt dózisu farmakokinetikai adataira alkalmazták. Az ekulizumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömegtől függ, ami gyermek- és serdülőkori betegeknél a testtömeg-kategóriák szerinti adagolási rend alapját képezi (lásd 4.2 pont). Az ekulizumab clearance-értéke gyermek- és serdülőkori aHUS-betegeknél 70 kg-os testtömeg esetén 10,4 ml/óra, 30 kg-os testtömeg esetén 5,3 ml/óra, 10 kg-os testtömeg esetén pedig 2,2 ml/óra volt, az eloszlási térfogat vonatkozó értékei pedig sorrendben 5,23, 2,76 és 1,21 l voltak. A vonatkozó eliminációs felezési idő csaknem változatlan maradt, és a 349-378 órás tartományba esett (körülbelül 15,5-15,8 nap).

Az ekulizumab clearance-ét és felezési idejét szintén értékelték a plazmacserés beavatkozások során. A plazmacsere az ekulizumab koncentrációjában hozzávetőleg 50%-os csökkenést eredményezett egy 1 órás beavatkozást követően, és az ekulizumab eliminációs felezési ideje 52,4 órára csökkent. Ha az ekulizumabot plazmainfúzióban vagy plazmacserében részesülő aHUS-ban szenvedő betegeknak adják, kiegészítő dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

Az ekulizumabbal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Az aHUS-ban szenvedő betegek esetében a farmakodinámiás aktivitás egyenes arányosságot mutat az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a mélyponti koncentrációk 50-100 mikrogramm/ml körüli szinteken tartása a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi az aHUS-ban szenvedő összes betegnél.

A PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegpopulációban megfigyelt farmakokinetikai paraméterek összhangban vannak.

PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegeknél a 0,5 mikrogramm/ml alatti szabad C5-koncentrációk alapján mért farmakodinámiás aktivitás a terminális komplement aktivitás gyakorlatilag teljes gátlásával korrelál.

Különleges betegcsoportok

A nem, rassz, életkor (idős betegek), illetve vese- vagy májkárosodás fennállása alapján meghatározott speciális betegcsoportok esetében kifejezetten az ekulizumab farmakokinetikájának értékelésére irányuló célzott vizsgálatokat nem végeztek.

A klinikai vizsgálatokban gyűjtött adatok populációs farmakokinetikai (PopPK) elemzése PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegeknél azt igazolta, hogy a nem, a rassz, az életkor (geriátriai betegek), illetve a vese- vagy májkárosodás fennállása nem befolyásolja az ekulizumab farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

Az ekulizumab farmakokinetikáját az M07-005 vizsgálat során értékelték PNH-ban szenvedő gyermek- és serdülőkori betegeknél (11 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb), a C08-002, C08-003, C09-001r és C10-003 vizsgálat során aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkori betegeknél (2 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb). A PopPK analízis kimutatta, hogy a PNH és az aHUS esetében a testtömeg szignifikáns kovariáns volt, amely testtömeg alapú adagolást igényelt gyermek- és serdülőkori betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ekulizumab specificitását a humán szérumban található C5 iránt két *in vitro* vizsgálatban értékelték.

Az ekulizumab szövetközi keresztreaktivitását egy 38 humán szövetből álló panelhez való kötődésének értékelésével vizsgálták. A vizsgálat során tanulmányozott humánszövet-panel C5-expressziója megfelelt a C5-expresszióról megjelent publikációknak, mivel a C5 jelenlétét a simaizomban, a harántcsíkolt izomban és a vese proximális tubulusainak hámlásában jelentették. Nem várt szövetközi keresztreaktivitást nem figyeltek meg.

Az ekulizumabbal reprodukciós állatkísérleteket a farmakológiai hatás nem humán fajoknál tapasztalt hiánya miatt nem végeztek.

Egy egereken végzett, egér C5 elleni helyettesítő antitestet alkalmazó 26-hetes toxicitási vizsgálatban a kezelés a vizsgált toxicitási paraméterek egyikére sem volt hatással. A vizsgálat során a hemolitikus aktivitás gátlása mind a nőstény, mind a hím egereknél hatékony volt.

A helyettesítő, terminális komplement inhibitor antitest alkalmazásával – amellyel a C5-blokád reprodukciós biztonságosságát értékelték – egereken végzett reprodukciós vizsgálatokban nem figyeltek meg egyértelműen a kezeléssel összefüggő hatásokat vagy mellékhatásokat. Ezek a vizsgálatok a termékenység és a korai embrionális fejlődés, a fejlődési toxicitás, valamint a pre- és postnatalis fejlődés értékelésére terjedtek ki.

Amikor az anya antitest-expozíciója az organogenezis során történt, a 230 utódból két esetben retina dysplasia, egy esetben pedig köldöksérv alakult ki a nagyobb antitest dózissal kitett anyáknál (a testsúly-arányt figyelembe véve kb. az ajánlott maximális humán ekulizumab-dózis négyszeresénél); azonban az expozíció nem növelte a magzati veszteséget és az újszülött halandóságot.

Az ekulizumab genotoxikus és karcinogén potenciálját értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát
Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát
Trehalóz-dihidrát
Poliszorbát 80 (E433)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Hígítás előtt

3 év 2 °C – 8 °C-on.

Az Epysqli legfeljebb 30 °C-on egyszeri, legfeljebb 2 hónapos időtartamig tárolható, de az eredeti lejárati időt nem túllépve. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

Hígítás után

A hígított oldat kémiai és fizikai stabilitása az alkalmazás során az egyes hígítók esetében az alábbiak szerint bizonyított:

- nátrium-klorid 9 mg/ml (0,9%) oldatos injekció, nátrium-klorid 4,5 mg/ml (0,45 %) oldatos injekció hígítóként: 3 hónap 2 °C-8 °C között, majd legfeljebb 72 óra szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-ig).
- 5%-os glükóz vizes oldata hígítóként: 24 óra 2 °C-8 °C között és szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-ig) a hűtőszekrényből való eltávolítást követően.

Mikrobiológiai szempontból az infúziós oldatot azonnal be kell adni. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a tárolási idő és körülmények betartása a felhasználó felelőssége, és általában nem lehet hosszabb 24 óránál 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten tárolva, kivéve, ha az oldat hígítása validált és ellenőrzött aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer hígítás előtti, legfeljebb 30 °C-on való tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

30 ml koncentrátum injekciós üvegben (I. típusú üveg), dugóval (bevont, klórozott butilgumi), valamint rolnizott fémkupakkal (alumínium) lepatintható kupakkal (polipropilén).

Egy darab injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt szemrevételezni kell, hogy az Epysqli-oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el. Nem szabad felhasználni, ha az oldatban részecskék vagy elszíneződés láthatóak.

Útmutató:

Az elkészítés és a hígítás során be kell tartani a helyes gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptikusra.

Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni az Epysqli teljes mennyiségét.

Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.

Adagoljon az infúziós zsákba hígítószerként 9 mg/ml-es (0,9 %-os) nátrium-klorid oldatos injekciót, 4,5 mg/ml-es (0,45 %-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os vizes glükózoldatot, úgy hígítsa az Epysqli-készítményt, hogy az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml-es legyen.

Az 5 mg/ml-es hígított oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml, az 1200 mg-os adag esetében pedig 240 ml. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie.

A hígított oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman mozgassa, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.

Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat a környező levegőn szobahőmérsékletűre (legfeljebb 30 °C-ra) melegedjen.

Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1735/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. május 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az oktatási anyagról – a betegkártyát is beleértve – az egyes illetékes nemzeti hatóságokkal, és ezeket a programokat nemzeti szinten meg kell valósítania annak biztosítása érdekében, hogy:

Az összes olyan orvos, aki felírhatja az ekulizumabot, megkapja a megfelelő oktatási anyagot.

Az ekulizumab-kezelésben részesülő valamennyi beteg kapjon egy betegkártyát.

Az Epysqli-t felírni szándékozó orvosok, illetve expedálni szándékozó gyógyszerészek oltási emlékeztetőket kapnak.

Az oktatási anyagot egyeztetni kell az illetékes nemzeti hatósággal, és a következőket kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás;
- betegtájékoztató;
- útmutató egészségügyi szakemberek számára;
- útmutató beteg/szülő/gondozó számára;
- betegkártya;
- az Epysqli-t felírni szándékozó orvosok, illetve expedálni szándékozó gyógyszerészek oltási emlékeztetőket kapnak.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás;
- útmutató egészségügyi szakemberek számára.

A gyógyszer felíró egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell, hogy tartalmazzon:

- az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés és sepsis, különösen a *Neisseria meningitidis* és egyéb *Neisseria speciesek*, köztük a disszeminált gonorrhoea kockázatát;
- minden betegnél ellenőrizni kell a meningococcus fertőzés tüneteit;
- a betegeknek *Neisseria meningitidis* elleni oltást kell kapniuk az ekulizumab alkalmazása előtt két héttel és/vagy antibiotikum prophylaxisban kell részesülniük. A betegeket be kell oltani és újra kell oltani a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint.
- a következőket el kell magyarázni a betegeknek/szülőknek/gondozóknak, és meg kell győződnie róla, hogy megértették:
 - az ekulizumabbal végzett kezelés kockázata;
 - a sepsis/súlyos fertőzés jelei és tünetei és a szükséges tennivalók;
 - a betegeknek/szülőknek/gondozóknak szóló útmutatók és azok tartalma;
 - a betegnek mindig magával kell hordania a betegkártyát, és minden egészségügyi dolgozóval közölnie kell, hogy ekulizumab-kezelésben részesül;
 - az oltás és antibiotikum prophylaxis, valamint az újraoltás szükségessége a vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint.

A betegnek/szülőnek/gondozónak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- betegtájékoztató;
- útmutató beteg/szülő/gondozó számára;
- betegkártya.

A betegnek/szülőnek/gondozónak szóló útmutatónak a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

- az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés, különösen a *Neisseria meningitidis* és egyéb *Neisseria speciesek*, köztük a disszeminált gonorrhoea kockázatát;
- a súlyos fertőzés jelei és tünetei és a sürgős orvoshoz fordulás szükségessége;
- a betegkártya, valamint annak szükségessége, hogy ezt mindig maguknál hordják a betegek, és az őket kezelő valamennyi egészségügyi szakemberrel közölgék, hogy ekulizumab-kezelés alatt állnak;
- az ekulizumab-kezelés előtt adott meningococcus elleni oltás és/vagy antibiotikum prophylaxis fontossága;
- a beteget be kell oltani és újra kell oltani a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint.
- gyermekeknek pneumococcus és *Haemophilus influenzae* elleni oltást kell kapniuk az ekulizumab-kezelés előtt;
- az ekulizumab abbahagyása/beadásának elhalasztása után a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények kockázata (aHUS esetében), ennek jelei és tünetei, illetve hogy az ekulizumab abbahagyása/beadásának elhalasztása esetén ajánlott konzultálni a gyógyszer felíró orvossal.

A betegkártyának az alábbiakat kell tartalmaznia:

- a fertőzés és sepsis jeleit és tüneteit;
- figyelmeztetést, miszerint azonnal orvoshoz kell fordulni, amennyiben a fentiek fennállnak;
- annak közlését, hogy a beteg ekulizumabot kap;
- annak közlését, hogy a betegnek oltást vagy újraoltást kell kapnia a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint;
- az oltás és az újraoltás dátumát fel kell tüntetni a betegkártyán;
- elérhetőségi adatokat, ahonnan az egészségügyi dolgozó további tájékoztatást kaphat.

*A forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente küldenie kell egy emlékeztetőt azoknak az orvosoknak, illetve gyógyszerészeknek, akik ekulizumabot írnak fel/adnak ki, annak érdekében, hogy a gyógyszert felíró szakemberek/gyógyszerészek ellenőrizhessék, szükséges-e az ekulizumab-kezelésben részesülő betegek (újra)oltása *Neisseria meningitidis* ellen.*

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Epysqli 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Egy 30 ml-es injekciós üveg 300 mg ekulizumabot tartalmaz (10 mg/ml)
Hígítást követően az infundálandó oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát, trehalóz-dihidrát, poliszorbát 80, valamint injekcióhoz való víz.

További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 db 30 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

A hígított gyógyszer felhasználhatósági időtartamára vonatkozó információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/23/1735/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Epysqli 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab
hígítást követően intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

30 ml (10 mg/ml)

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Epysqli 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz ekulizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Epysqli és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Epysqli alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Epysqli-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Epysqli-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Epysqli és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Epysqli?

Az Epysqli az ekulizumab nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a monoklonális antitestek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik. Az ekulizumab hozzákötődik, és gátolja a szervezet egyik speciális, gyulladásokkeltő fehérjét, ezáltal megakadályozza, hogy a szervezet megtámadja és elpusztítsa a sérülékeny vörösvérsejteket, és károsítsa a veséket, az izmokat, vagy a szemedégeket és a gerincvelőt.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Epysqli?

Paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (vörös vérfesték vizeletbe, főleg éjjel)

Az Epysqli-t a vért érintő, paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH) [*vörös vérfesték vizeletbe, főleg éjjel*] nevű betegségben szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére alkalmazzák. A PNH betegek vörösvértestjei elpusztíthatók, ami alacsony vörösvértestszámhoz (vérszegénység), fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz és vérrögök kialakulásához vezethet. Az ekulizumab gátolhatja a szervezet gyulladásos válaszát, valamint azt a képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a sérülékeny PNH vörösvértestjeit.

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

Az Epysqli-t egy bizonyos betegségben, a vérképzőrendszert és a vesét érintő úgynevezett atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére is alkalmazzák. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a vesében és vörösvérsejteket, köztük a vérlemezkékben is gyulladás keletkezhet, ami alacsony vörösvértestszámhoz (trombocitopénia és vérszegénység), csökkent

vagy leállt veseműködéshez, véralvadékok képződéséhez, fáradtság érzéséhez és a tevékenységek nehéz elvégzéséhez vezethet. Az ekulizumab megakadályozhatja a szervezet gyulladásos válaszát, és azon képességét, hogy a saját sérülékeny vér- és vesesejtjeit támadja meg és pusztítsa el.

2. Tudnivalók az Epysqli alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Epysqli-t:

- Ha allergiás az ekulizumabra vagy egérből származó fehérjékre; más monoklonális antitestekre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha nem részesült meningokokkusz-fertőzés elleni védőoltásban, kivéve, ha a fertőzések kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot szed a védőoltás beadása után 2 hétig.
- Ha meningokokkusz fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A meningokokkusz és egyéb *Neisseria* fertőzésekre vonatkozó figyelmeztetés

Az Epysqli-kezelés csökkentheti a fertőzésekkel szembeni természetes védekezőképességét, különösen a meningokokkusz fertőzést (súlyos meningitist, az agyhártyák fertőzését és szepszist), valamint egyéb *Neisseria* fertőzéseket, köztük a szervezetben elterjedt (disszeminált) gonorreát (kankó) előidéző bizonyos kórokozókkal szemben.

Az Epysqli alkalmazása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel megkapja a *Neisseria meningitidis* – egy meningokokkusz fertőzést okozó baktérium – elleni védőoltást, illetve hogy a védőoltás beadása után legalább 2 hétig antibiotikumot szedjen a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében. Győződjön meg róla, hogy a meningokokkusz elleni jelenlegi védőoltása védelmet biztosít. Azzal is tisztában kell lennie, hogy a védőoltás esetleg nem akadályozza meg az ilyen típusú fertőzés kialakulását. Az országos ajánlásokkal összhangban kezelőorvosa kiegészítő intézkedéseket javasolhat a fertőzés megelőzése érdekében.

Ha fennáll Önnél a gonorrhea kockázata, a gyógyszer alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A meningokokkusz fertőzés tünetei

Mivel igen fontos, hogy az Epysqli-vel kezelt betegeknél kialakuló fertőzések egyes típusait gyorsan felismerjék és kezeljék, a jellegzetes tünetek felsorolását tartalmazó kártyát fog kapni, hogy azt magánál tartsa. E kártya neve: „Betegkártya”.

Ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- fejfájás émelygéssel vagy hányással;
- fejfájás nyak- vagy hátmerevséggel;
- láz;
- bőrkkiütés;
- zavartság;
- erős izomfájdalmak, amelyekhez influenzaszerű tünetek társulnak;
- fényérzékenység.

A meningokokkusz fertőzés kezelése utazás során

Ha távoli helyre utazik, ahol nem tudja kezelőorvosával felvenni a kapcsolatot, vagy átmenetileg nem tud orvosi kezeléshez jutni, kezelőorvosa megelőző intézkedésként felírhat Önnek egy antibiotikumot a *Neisseria meningitidis* ellen, amelyet magánál kell tartania. Ha a fent említett tünetek bármelyikét tapasztalja, az utasításnak megfelelően antibiotikumokat kell bevennie. Ne feledje, hogy a lehető

leg hamarabb orvoshoz kell fordulnia, még akkor is, ha az antibiotikumok beszedése után jobban érzi magát.

Fertőzések

Tájékoztassa kezelőorvosát az Epysqli alkalmazásának megkezdése előtt, ha bármilyen fertőzése van.

Allergiás reakciók

Az Epysqli egy fehérjét tartalmaz, és a fehérjék bizonyos embereknél allergiás reakciókat okozhatnak.

Gyermekek és serdülők

A 18 évesnél fiatalabb betegeket *Haemophylus influenzae* és *Pneumococcus* baktériumok okozta fertőzések elleni védőoltásban kell részesíteni.

Idősek

65 év feletti betegek kezelése esetén nincs szükség különleges óvintézkedésekre.

Egyéb gyógyszerek és az Epysqli

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nők esetében megfontolandó hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása a kezelés ideje alatt és azt követően 5 hónapig.

Terhesség/szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Epysqli nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Epysqli nátriumot tartalmaz

A 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,47 g nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a maximális adagot jelentő 24 ml-ben. Ez megfelel a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 23,4%-ának. Ezt figyelembe kell vennie, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

A 4,5 mg/ml (0,45%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,26 g nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a maximális adagot jelentő 24 ml-ben. Ez megfelel a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 12,8%-ának. Ezt figyelembe kell vennie, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

A Epysqli poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 6,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként (30 ml-es injekciós üveg), ami felnőtteknél és 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a maximális adagnál legfeljebb 0,66 mg/ttkg-nak, 5–10 kg testtömegű gyermekeknél pedig legfeljebb 1,32 mg/ttkg-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni az Epysqli-t?

Kezelőorvosa legalább 2 héttel az Epysqli-kezelés megkezdése előtt meningokokkusz fertőzés elleni védőoltást fog Önnek adni, ha előzőleg nem kapott ilyet, vagy korábbi védőoltásának hatása már elmúlt. Ha gyermeke még nem elég idős az oltás beadásához, illetve amennyiben Ön legalább 2 héttel az Epysqli-kezelés megkezdése előtt nem részesült védőoltásban, a kezelőorvos a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át.

Kezelőorvosa 18 évnél fiatalabb gyermekének védőoltást fog adni a *Haemophilus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések ellen a különböző korcsoportokra vonatkozó országos védőoltási ajánlásoknak megfelelően.

Útmutatás a helyes használattal kapcsolatban

Kezelését orvosa vagy más egészségügyi szakember fogja végezni, úgy, hogy egy infúziós zsákból egy csövön keresztül Epysqli oldatot juttat az Ön egyik vénájába. Ajánlott, hogy a kezelés eleje, az úgynevezett kezdeti szakasz 4 hétig tartson, és azt a fenntartó szakasz kövesse.

Ha a gyógyszert PNH kezelésére alkalmazza:

Alkalmazása felnőtteknél:

- Kezdeti szakasz:
Az első négy hétben kezelőorvosa minden héten Epysqli oldatot tartalmazó intravénás infúziót fog Önnek beadni. Minden infúzió 600 mg-os adagot (2 db 30 ml-es injekciós üveg) fog tartalmazni, és 25 - 45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) fog tartani.
- Fenntartó szakasz:
 - Kezelőorvosa az ötödik héten 900 mg Epysqli-t (3 db 30 ml-es injekciós üveg) tartalmazó oldatból álló intravénás infúziót fog Önnek beadni, 25 – 45 (35 perc $\pm$ 10 perc) percen keresztül.
 - Az ötödik hét után kezelőorvosa hosszú távú kezelésként kéthetente 900 mg hígított Epysqli-t fog Önnek adni.

Ha a gyógyszert aHUS kezelésére alkalmazza:

Alkalmazása felnőtteknél:

- Kezdeti szakasz:
Kezelőorvosa hígított Epysqli-t fog beadni Önnek intravénás infúzióban minden héten az első 4 hét során. Minden egyes infúzió 900 mg-os adagot tartalmaz (3 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25 – 45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) tart.
- Fenntartó szakasz:
 - Az ötödik héten kezelőorvosa hígított Epysqli-t fog beadni intravénás infúzió formájában, 1200 mg-os adagban (4 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25 – 45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) tart.
 - Az ötödik hét után kezelőorvosa 1200 mg-os hígított Epysqli-t fog beadni minden második héten hosszú távú kezelés céljából.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A 40 kg és afeletti testtömegű, PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő gyermekeket és serdülőket a felnőttkével megegyező adaggal kell kezelni.

A 40 kg alatti, PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő gyermekek és serdülők számára testtömegüktől függően kisebb adag szükséges. Kezelőorvosa ki fogja számolni a megfelelő adagot.

Alkalmazása PNH-ban, aHUS-ban szenvedő gyermekeknek és 18 évnél fiatalabb serdülőknél:

Testtömeg	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30 – <40 kg	600 mg hetente, az első 2 héten	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20 – <30 kg	600 mg hetente, az első 2 héten	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10 – <20 kg	600 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5 – <10 kg	300 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

Minden infúzió után körülbelül egy órán át figyelemmel kísérik az állapotát. Kezelőorvosának utasításait gondosan be kell tartania.

Ha az előírtnál több Epysqli-t kapott

Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb adag Epysqli-t kapott, kérjük, kezelőorvosától kérjen tanácsot!

Ha véletlenül nem kapja meg az egyik Epysqli adagot

Ha elfelejt elmenni a kezelésre, kérjük, haladéktalanul kérjen tanácsot kezelőorvosától, és olvassa el a „Ha idő előtt abbahagyja az Epysqli alkalmazását” című alábbi szakaszt.

Ha idő előtt abbahagyja az Epysqli alkalmazását a PNH kezelése esetén

Az Epysqli-kezelés megszakítása vagy befejezése rövid időn belül a PNH tüneteinek súlyosabb formában történő visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát legalább 8 héten keresztül.

Az Epysqli-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a vörösvértestek fokozott pusztulása, ami a következőket okozhatja:

- vörösvértestszáma jelentősen csökkenhet (vérszegénység),
- zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy angina jelentkezhet,
- szérum kreatininszintje emelkedhet (veseprobléma), vagy
- trombózis (véralvadék képződés) léphet fel.

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja az Epysqli alkalmazását az aHUS kezelése esetén

Az Epysqli-kezelés megszakítása vagy befejezése az aHUS tüneteinek visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

Az Epysqli abbahagyásával kapcsolatos kockázatok közé tartozik a vérlemezkék gyulladásának súlyosbodása, amely a következőket okozhatja:

- a vérlemezkék számának jelentős csökkenése (trombocitopénia),
- a vörösvértestek pusztulásának jelentős fokozódása,
- csökkent vizelettermelődés (veseproblémák),
- a szérum kreatininszintjének emelkedése (veseproblémák),
- zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- légszomj, vagy
- trombózis (véralvadék képződés).

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza Önnek az Epysqli kockázatait és előnyeit.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a meningokokkusz szepszis volt (gyakorisága nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg)).

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a meningokokkusz fertőzés bármilyen tünetét tapasztalja (lásd 2. pont: A meningokokkusz és egyéb *Neisseria* fertőzésekre vonatkozó figyelmeztetés).

Ha nem biztos benne, mit jelentenek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- tüdőgyulladás (pneumónia), nátha (orr- és torokgyulladás), a húgyúti rendszer fertőzése (húgyuti fertőzés),
- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), a vörösvértestek számának csökkenése, amely a bőr sápadtságát, gyengeség érzést és légszomjat okozhat,
- alvászavar,
- szédülés, magas vérnyomás,
- felső légúti fertőzés, köhögés, torokfájás (szájüregi-, illetve garatfájdalom), hörghurut, ajakherpesz (herpesz szimplex),
- hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, kiütés, hajhullás (alopécia), bőrvizketés (pruritusz),
- ízületi fájdalom (kar és láb), végtagfájdalom (kar és láb),
- láz (pirexia), fáradékonyság, influenzaszerű tünetek,
- infúzióval kapcsolatos reakció.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- súlyos fertőzés (meningokokkusz szepszis), szepszis, szepsztikus sokk, vírusos fertőzés, alsó légúti fertőzés, gyomorhurut (gyomor-bélrendszeri fertőzés), hólyaghurut,
- fertőzés, gombás fertőzés, gennygyülem (tályog), a bőr bizonyos típusú fertőzése (cellulitisz), influenza, arcüreggyulladás, fogfertőzés (tályog), ínyfertőzés,
- viszonylag alacsony vérlemezkeszám a vérben (trombocitopénia), egy bizonyos fehérvérsejt fajta, a limfocita számának csökkenése (limfopénia), szívdobogás-érzés,
- súlyos légzési nehézséget vagy szédülést okozó allergiás reakció (anafilaxiás reakció), túlérzékenység,
- az étvágy csökkenése,
- depresszió, szorongás, hangulatingadozás, alvászavar,
- a test egyes részein kialakuló bizsergés (parestézia), remegés, érzékszavarok, ájulás,
- homályos látás,
- fülcsengés, forgó jellegű szédülés,
- hirtelen és gyorsan kialakuló, rendkívül magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, hőhullámok, véna rendellenességek,
- nehézlégzés (diszpnoé), orrvérzés, orrdugulás, torokirritáció, orrfolyás,

- hashártyagyulladás (a hasüregi szervek többségét borító szövet gyulladása), székrekedés, étkezést követően kellemetlen érzés a gyomorban (diszpepszia), haspuffadás,
- csalánkiütés, a bőr vörössége, száraz bőr, vörös vagy lila foltok a bőr alatt, fokozott verejtékezés, bőrgyulladás,
- izomgörcsök, izomfájdalom, hát- és nyakfájdalom, csontfájdalom,
- veseműködési zavar, nehéz vagy fájdalmas vizelés (dizúria), vér a vizeletben,
- a hímvessző spontán kialakuló merevedése,
- duzzanat (ödéma), kellemetlen érzés a mellkasban, gyengeség érzése, mellkasi fájdalom, az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom, hidegrázás,
- emelkedett májenzimszintek, a vér azon térfogatának csökkenése, melyet a vörösvértestek töltenek ki, a vörösvértestekben az oxigén szállítását végző fehérje mennyiségének csökkenése.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- gombás fertőzés (Aspergillus-fertőzés), ízületi fertőzés (bakteriális artritisz), *Haemophilus* fertőzés, ótvar (gennykeltő baktériumok által okozott bőrfertőzés), nemi úton terjedő bakteriális fertőzés (gonorrea),
- bőrdaganat (melanóma), csontvelő-rendellenesség,
- a vörösvértestek szétesése (hemolízis), a sejtek összetapadása, kóros véralvadási faktor, véralvadási zavar,
- pajzsmirigy-túlműködéssel járó betegség (Graves–Basedow-kór),
- furcsa álmok,
- szemirritáció,
- véraláfutások,
- az étel visszafolyása a gyomorból, ínyfájdalom,
- a bőr és/vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (sárgaság),
- a bőr elszíneződései,
- a rágóizmok görcse, ízületi duzzanat,
- menstruációs zavar,
- az infúzióban beadott gyógyszer szivárgása a vénából, furcsa érzés az infúzió beadásának helyén, melegségérzés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Epysqli-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Az eredeti csomagolásban lévő Epysqli injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 2 hónapig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) lehet tárolni, de az eredeti lejáratí időt nem szabad túllépni. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Hígítás után a gyógyszert 2 °C – 8 °C között vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) 24 órán belül fel kell használni. Ha viszont az oldatot aszeptikus (csíramentes) körülmények között készítik, akkor hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 3 hónapig, és további 72 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolható, 9 mg/ml (0,9 %-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 4,5 mg/ml (0,45 %-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígítva.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Epysqli?

- A készítmény hatóanyaga az ekulizumab (300 mg/30 ml injekciós üvegenként, azaz 10 mg/ml).
- Egyéb összetevők:
 - nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát (lásd 2. pont, Az Epysqli nátriumot tartalmaz)
 - dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát (lásd 2. pont, Az Epysqli nátriumot tartalmaz)
 - trehalóz-dihidrát
 - poliszorbát 80 (növényi eredetű)
- Oldószer: injekcióhoz való víz
- A Epysqli nátriumot és poliszorbát 80-at tartalmaz. Lásd 2. pont.

Milyen az Epysqli külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Epysqli egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (30 ml egy injekciós üvegben – kiszerezésként 1 injekciós üveg).

Az Epysqli egy átlátszó, színtelen oldat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Használati útmutató az Epysqli-vel dolgozó egészségügyi szakemberek számára

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1- Milyen az Epysqli kiszerelése?

Az Epysqli injekciós üvegenként 300 mg hatóanyagot tartalmaz 30 ml oldatban.

2- Alkalmazás előtt

Az elkészítés és a hígítás során be kell tartani a helyes gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptikusra.

Az Epysqli-t egy képzett egészségügyi szakembernek kell az alkalmazásra előkészítenie, aszeptikus technika alkalmazásával.

- Szemrevételezze, hogy az Epysqli oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el.
- Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni az Epysqli kívánt mennyiségét.
- Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.
- Hígítsa fel az Epysqli-t a végső, 5 mg/ml koncentráció eléréséig (a kiindulási koncentráció felére), a megfelelő mennyiségű hígítószer adagolva az infúziós zsákba. A 300 mg-os adaghoz 30 ml Epysqli-t (10 mg/ml), illetve 30 ml hígítószer kell adni. A 600 mg-os adaghoz 60 ml Epysqli-t, illetve 60 ml hígítószer kell adni. A 900 mg-os adaghoz 90 ml Epysqli-t és 90 ml hígítószer kell elegyíteni. Az 1200 mg-os adaghoz 120 ml Epysqli-t, illetve 120 ml hígítószer kell adni. Az 5 mg/ml-es hígított Epysqli oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml, az 1200 mg-os adag esetében pedig 240 ml.
- A hígítószer lehet 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os vizes glükózoldat.
- A hígított Epysqli oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman mozgassa, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.
- Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat a környezeti levegőn szobahőmérsékletűre (legfeljebb 30 °C-on) melegedjen.
- A hígított oldatot tilos mikrohullámú sütőben melegíteni vagy a tárolóhelyiség környezeti hőmérsékletén kívül bármely egyéb hőforrásnak kitenni.
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki.
- A hígított Epysqli-oldat 2 °C – 8 °C közötti hőmérsékleten vagy szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) legfeljebb 24 órán át tárolható a hűtőszekrényből való eltávolítás után. Ha viszont az oldatot aszeptikus (csíramentes) körülmények között készítik, akkor hűtőszekrényben 2 °C és 8 °C közötti hőmérsékleten legfeljebb 3 hónapig, és további 72 órán át szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) tárolható, 9 mg/ml (0,9 %-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval vagy 4,5 mg/ml (0,45 %-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígítva.

3- A készítmény beadása

- Az Epysqli intravénás lökés vagy bolus injekcióban nem adható.
- Az Epysqli-t intravénás infúzióként kell beadni.
- Az Epysqli hígított oldatát felnőtteknél 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc), 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél 1-4 órás intravénás infúzióként kell beadni a gravitáció elvén működő infúzióval, tűs fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során az Epysqli hígított oldatát nem szükséges a fénytől védeni.

A beteg állapotát az infúzió beadását követő egy órában figyelni kell. Ha az Epysqli beadása során mellékhatás alakul ki, az infúzió adása a kezelőorvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek esetében, valamint a négy órát 18 év alatti gyermek- és serdülőkorú betegek esetében.

4- Különleges kezelés és tárolás

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Az eredeti csomagolásban lévő Epysqli injekciós üvegeket kizárólag egyetlen, legfeljebb 2 hónapig tartó időszakra ki lehet venni a hűtőszekrényből és szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) lehet tárolni, de az eredeti lejárati időt nem szabad túllépni. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe. A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.