

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Epysqli 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename 30 ml flakone yra 300 mg ekulizumabo (10 mg/ml).

Po praskiedimo galutinė infuzijai paruošto tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

Ekulizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas IgG_{2/4κ}, pagamintas kininių žiurkėnukų patelių kiaušidžių (KŽK) ląstelių linijoje, naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui.

Skaidrus bespalvis tirpalas, kurio pH yra 7,0.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Epysqli skirtas suaugusiems ir vaikams gydyti:

- Paroksizminę naktinę hemoglobinuriją (PNH).
Klinikinė nauda įrodyta, pacientams, kuriems buvo hemolizė ir pasireiškė vienas ar keli klinikiniai simptomai, rodantys didelį ligos aktyvumą, nepriklausomai nuo to ar anksčiau buvo atliktas kraujo perpylimas (žr. 5.1 skyrių).
- Atipinę hemolizinę-ureminę sindromą (aHUS) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Epysqli sulašinti į veną gali tik kvalifikuotas medicinos darbuotojas, prižiūrint gydytojui, turinčiam hematologinių arba inkstų ligų gydymo patirties.

Galima apsvarstyti galimybę atlikti infuzijas namuose pacientams, kurie gerai toleravo infuzijas gydymo įstaigoje. Pacientai dėl infuzijų atlikimo jiems namuose turi apsispręsti po to, kai šią galimybę įvertins ir rekomenduos gydantis gydytojas. Infuzijas namuose turi atlikti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija (PNH) sergantiems suaugusiems pacientams

PNH dozavimo režimą suaugusiems pacientams (≥ 18 metų) sudaro 4 savaitių pradinis etapas, po kurio seka palaikomasis etapas:

- Pradinis etapas: pirmąsias 4 savaites 600 mg Epysqli, sulašinama į veną kas savaitę per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
- Palaikomasis etapas: penktąją savaitę 900 mg Epysqli dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių), po to 900 mg Epysqli dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių) kas 14 ± 2 dienas (žr. 5.1 skyrių).

Atipiniu hemoliziniu-ureminiu sindromu (aHUS) sergantiems suaugusiems pacientams

Sergant aHUS, refrakterine GM ir NMOSD dozavimo režimą suaugusiems pacientams (≥ 18 metų amžiaus) sudaro 4 savaitių pradinis etapas, po kurio seka palaikomasis etapas.

- Pradinis etapas: pirmąsias 4 savaites 900 mg ekulizumabo sulašinama į veną kas savaitę per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
- Palaikomasis etapas: penktąją savaitę 1 200 mg ekulizumabo dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių), po to 1 200 mg ekulizumabo dozė sulašinama į veną per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių) kas 14 ± 2 dienas (žr. 5.1 skyrių).

PNH arba aHUS sergantys vaikai

PNH ir aHUS sergantiems vaikams, kurie sveria ≥ 40 kg, taikomos dozavimo suaugusiems rekomendacijos.

PNH ir aHUS sergantiems vaikams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, taikomas toks Epysqli dozavimo režimas.

Paciento kūno svoris	Pradinis etapas	Palaikomasis etapas
nuo 30 iki < 40 kg	600 mg kas savaitę pirmąsias 2 savaites	900 mg trečiąją savaitę; vėliau 900 mg kas 2 savaites
nuo 20 iki < 30 kg	600 mg kas savaitę pirmąsias 2 savaites	600 mg trečiąją savaitę; vėliau 600 mg kas 2 savaites
nuo 10 iki < 20 kg	600 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 2 savaites
nuo 5 iki < 10 kg	300 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 3 savaites

Epysqli tyrimų su PNH sergančiais pacientais, kurių kūno svoris yra mažesnis kaip 40 kg, neatlikta. Epysqli dozavimas PNH sergantiems vaikų populiacijos pacientams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, yra toks pat, kaip dozės atsižvelgiant į kūno svorį rekomendacija aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams. Remiantis turimais farmakokinetikos (FK) / farmakodinamikos (FD) aHUS ir PNH sergančių pacientų, gydomų ekulizumabu, organizme duomenimis, tikėtina, kad taikant šią dozės atsižvelgiant į kūno svorį nustatymo režimą vaikų populiacijos pacientams, veiksmingumo ir saugumo savybės bus panašios į suaugusiųjų.

Reikia skirti papildomas Epysqli dozes, kai kartu taikoma plazmaferezė (PF), plazmos pakeitimas (PP) arba šviežiai šaldytos plazmos infuzija (PI), kaip aprašyta toliau.

Plazmos intervencijos tipas	Paskutinė vartota Epysqli dozė	Papildoma Epysqli dozė, skiriama su kiekviena PF / PP / PI intervencija	Papildomos Epysqli dozės vartojimo laikas
-----------------------------	--------------------------------	---	---

Plazmaferozė arba plazmos pakeitimas	300 mg	300 mg kiekvienai plazmaferozės arba plazmos pakeitimo procedūrai	Per 60 minučių po kiekvienos plazmaferozės arba plazmos pakeitimo
	≥ 600 mg	600 mg kiekvienai plazmaferozės arba plazmos pakeitimo procedūrai	
Šviežiai šaldytos plazmos infuzija	≥ 300 mg	300 mg vienai šviežiai šaldytos plazmos infuzijai	60 minučių prieš kiekvieną šviežiai šaldytos plazmos infuziją

Santrumpos: PF / PP / PI = plazmaferozė / plazmos pakeitimas / plazmos infuzija.

Kartu gydant intraveniniu imunoglobulinu (IVIg), reikia skirti papildomą Epysqli dozę taip, kaip nurodyta toliau (taip pat žr. 4.5 skyrių).

Paskutinė vartota Epysqli dozė	Papildoma Epysqli dozė	Papildomos Epysqli dozės vartojimo laikas
≥ 900 mg	600 mg vieno IVIg ciklo metu	Kiek galima greičiau po IVIg ciklo
≤ 600 mg	300 mg vieno IVIg ciklo metu	

Santrumpa: IVIg = intraveninis imunoglobulinas

Gydymo stebėjimas

aHUS sergančius pacientus būtina nuolat stebėti, ar neatsiranda trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymių ir simptomų (žr. 4.4 skyrių, „aHUS laboratorinis stebėjimas“).

Gydymą Epysqli rekomenduojama tęsti visą paciento gyvenimą, išskyrus tuos atvejus, kai gydymo nutraukimas yra kliniškai būtinas (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos pacientų grupės

Senyvi pacientai

Epysqli galima skirti 65 metų ir vyresniems pacientams. Nėra jokių įrodymų, kad gydant vyresnio amžiaus pacientus reikalingos kokios nors ypatingos atsargumo priemonės, nors ekulizumabo vartojimo patirties šių pacientų grupėje yra nedaug.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Ekulizumabo saugumo ir veiksmingumo tyrimų, gydant pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neatlikta.

Vartojimo metodas

Epysqli į veną negalima suleisti iš karto arba boliuso būdu. Epysqli reikia vartoti tik į veną, kaip aprašyta toliau.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

Epysqli praskiesto tirpalo infuzija turi būti leidžiama į veną 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių) suaugusiesiems ir 1-4 valandas jaunesniems kaip 18 metų vaikams naudojant lašelinę, automatinę švirkštinę pompą arba infuzinę pompą.

Po infuzijos pacientus reikia vieną valandą stebėti. Jei vartojant Epysqli pasireiškia šalutiniai reiškiniai, gydytojo nuožiūra būtina sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti. Jei infuzijos greitis sumažinamas, bendra infuzijos trukmė suaugusiems negali viršyti dviejų valandų, o jaunesniems kaip 18 metų vaikams – keturių valandų.

Saugumo duomenų, pagrindžiančių namuose atliekamas infuzijas, yra nedaug, todėl namuose rekomenduojama imtis papildomų atsargumo priemonių, pavyzdžiui, turėti reikalingų priemonių skubiam infuzijos sukeltų reakcijų ar anafilaksijos gydymui.

Infuzijos sukeltos reakcijos aprašytos šios PCS 4.4 ir 4.8 skyriuose.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, KŽK ląstelių produktams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Gydymo ekulizumabu negalima pradėti pacientams, kurie (žr. 4.4 skyrių):

- nėra galutinai išgydyti nuo *Neisseria meningitidis* infekcijos;
- nėra paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*, nebent jiems taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Nemanoma, kad ekulizumabas daro poveikį PNH sergančių pacientų anemijos aplastiniam komponentui.

Meningokokinė infekcija

Vartojant ekulizumabo, dėl jo veikimo mechanizmo padidėja pacientų imlumas meningokokinei infekcijai (*Neisseria Meningitidis*). Gali pasireikšti ir kitos serogrupės meningokokinė infekcija. Siekiant sumažinti infekcijos riziką, likus mažiausiai dviem savaitėms iki gydymo ekulizumabu pradžios, visi pacientai turi būti paskiepyti, nebent ekulizumabo vartojimo atidėjimo rizika nusveria galimą pavojų susirgti meningokokine infekcija. Pacientams, kuriems gydymas ekulizumabu pradedamas praėjus mažiau kaip 2 savaitėms po skiepavimo keturvalente vakcina nuo meningokokinės infekcijos, turi būti taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Rekomenduojama paskiepyti visų turimų serogrupių, įskaitant A, C, Y, W 135 ir B, vakcinomis, siekiant apsaugoti nuo dažniausiai pasitaikančių patogeninių meningokokų serogrupių. Pacientai tu būti skiepijami ir revakcinuojami pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.

Vakcinacija gali toliau aktyvuoti komplementą. Dėl šios priežasties komplemento sukeltomis ligomis, įskaitant PNH ir aHUS, sergantiems pacientams, gali sustiprėti esamos ligos požymiai ir simptomai, tokie kaip hemolizė (PNH) arba TMA (aHUS). Todėl atlikus rekomenduojamą vakcinaciją, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl ligos simptomų pasireiškimo.

Vakcinacijos gali nepakakti, norint išvengti meningokokinės infekcijos. Reikia atsižvelgti į oficialias rekomendacijas dėl tinkamo antibakterinių medžiagų naudojimo. Pranešta apie sunkios arba mirtinos meningokokinės infekcijos atvejus ekulizumabu gydytiems pacientams. Ekulizumabu gydomiems pacientams meningokokinės infekcijos dažnai pasireiškia sepsiu (žr. 4.8 skyrių). Visus pacientus būtina stebėti, kad pirmieji meningokokinės infekcijos simptomai būtų nedelsiant įvertinti, įtarus

infekciją, ir, jei reikia, pacientai gydomi atitinkamais antibiotikais. Pacientus reikia informuoti apie šiuos požymius bei simptomus, dėl kurių jie turėtų nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos. Gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo ekulizumabu naudą ir riziką, pateikti paciento vadovą ir paciento kortelę (aprašymas pateiktas pakuotės lapelyje).

Kitos sisteminės infekcijos

Gydymą ekulizumabu dėl jo veikimo mechanizmo reikia apdairiai skirti pacientams, sergantiems aktyviomis sisteminėmis infekcijomis. Gali padidėti pacientų imlumas infekcijoms, ypač *Neisseria* ir kapsulę turinčių bakterijų sukeltoms infekcijoms. Nustatytos sunkios infekcijos, kurias sukelia *Neisseria* rūšys (kitos nei *Neisseria meningitidis*), įskaitant diseminuotas gonokokines infekcijas. Informacija pacientams turi būti pateikta pakuotės lapelyje, kad jie būtų geriau susipažinę su galinčiomis kilti sunkiomis infekcijomis, jų požymiais bei simptomais. Gydytojai turi informuoti pacientus apie gonorėjos profilaktiką.

Reakcijos į infuziją

Vartojant ekulizumabo, gali pasireikšti reakcijos į infuziją arba imunogeniškumas, kuris gali sukelti alergines arba padidėjusio jautrumo reakcijas (įskaitant anafilaksiją). Referencinio vaistinio preparato klinikinių tyrimų metu 1 (0,9 %) refraktorine generalizuota miastenija (GM) sergančiam pacientui pasireiškė reakcija į infuziją, dėl kurios reikėjo nutraukti ekulizumabo vartojimą. PNH arba aHUS sergantiems pacientams nepasireiškė sunkios reakcijos į infuziją, dėl kurių reikėtų nutraukti ekulizumabo vartojimą. Gydymą ekulizumabu būtina nutraukti visiems pacientams, kuriems pasireiškė sunkios reakcijos į infuziją, ir jiems turi būti skiriamas atitinkamas gydymas.

Imunogeniškumas

Gydymo ekulizumabu metu gali atsirasti antikūnų prieš ekulizumabą. Nebuvo pastebėta aiškaus antikūnų išsivystymo sąryšio su klinikiniu atsaku ar šalutiniu poveikiu.

Imunizacija

Prieš pradėdant gydymą ekulizumabu, rekomenduojama pradėti imunizuoti pacientus pagal galiojančias imunizacijos rekomendacijas. Be to, likus mažiausiai 2 savaitėms iki gydymo ekulizumabu pradžios, visi pacientai turi būti skiepijami nuo meningokokinės infekcijos, nebent ekulizumabo vartojimo atidėjimo rizika nusveria galimą pavojų susirgti meningokokine infekcija. Pacientams, kuriems gydymas ekulizumabu pradedamas praėjus mažiau kaip 2 savaitėms po skiepijimo keturvalente vakcina nuo meningokokinės infekcijos, turi būti taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praeis 2 savaitės po vakcinacijos. Rekomenduojama paskiepyti visų turimų serogrupių, įskaitant A, C, Y, W 135 ir B, vakcinomis, siekiant apsaugoti nuo dažniausiai pasitaikančių patogeninių meningokokų serogrupių. Pacientai turi būti skiepijami ir revakcinuojami pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires (žr. „Meningokokinė infekcija“).

Jaunesni kaip 18 metų pacientai turi būti skiepijami nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos, griežtai laikantis nacionalinių vakcinacijos rekomendacijų kiekvienai amžiaus grupei.

Vakcinacija gali toliau aktyvuoti komplementą, dėl šios priežasties komplemento sukeltomis ligomis, įskaitant PNH ir aHUS, sergantiems pacientams, gali sustiprėti esamos ligos požymiai ir simptomai, tokie kaip hemolizė (PNH) arba TMA (aHUS). Todėl atlikus rekomenduojamą vakcinaciją, pacientus reikia atidžiai stebėti dėl ligos simptomų pasireiškimo.

Antikoagulantų terapija

Gydymas ekulizumabu neturi pakeisti antikoagulantų vartojimo.

PNH laboratorinis stebėjimas

PNH sergantiems pacientai turi būti nuolat stebimi dėl intravaskulinės hemolizės požymių ir simptomų, įskaitant laktatdehidrogenazės (LDH) serume lygį. PNH sergantys pacientai, gydomi ekulizumabu, taip pat turi būti analogiškai stebimi, sekant intravaskulinės hemolizės požymius, matuojant LDH lygius, ir palaikomojo gydymo etapo metu (maždaug kas 12 dienų) pagal 14 ± 2 dienų dozavimo grafiką vartojamos dozės gali būti pakoreguotos.

aHUS laboratorinis stebėjimas

aHUS sergantys pacientai, gydomi ekulizumabu, turi būti stebimi, sekant trombinės mikroangiopatijos požymius, matuojant trombocitų kiekį, LDH aktyvumą ir kreatinino koncentraciją serume, ir palaikomojo gydymo etapo metu (maždaug kas 12 dienų) pagal 14 ± 2 dienų dozavimo grafiką vartojamos dozės gali būti pakoreguotos.

PNH gydymo nutraukimas

Pacientai, kurių gydymas ekulizumabu nutraukiamas, taip pat turi būti atidžiai stebimi, siekiant nustatyti sunkios intravaskulinės hemolizės požymius ir simptomus. Intravaskulinė hemolizė laikoma sunkia, kai LDH lygis serume yra aukštesnis už buvusį prieš gydymą, ir kartu pasireiškia šie reiškiniai: per savaitę ar mažiau PNH klono dydis sumažėja daugiau nei 25 % (dėl praskiedimo stokos atlikus kraujo perpylimą); per savaitę ar mažiau hemoglobino lygis tampa mažesnis nei < 5 g/dl arba sumažėja daugiau nei > 4 g/dl; angina; psichinės būklės pokyčiai; 50 % padidėja kreatinino lygis serume arba pasireiškia trombozė. Pacientai, kuriems gydymas ekulizumabu nutrauktas, turi būti stebimi mažiausiai 8 savaites dėl sunkios hemolizės arba kitų reakcijų.

Jeigu po gydymo ekulizumabu nutraukimo pasireiškia sunki hemolizė, apsvarstomos šios procedūros / gydymas: kraujo perpylimas (konservuota eritrocitų masė) arba pakaitinis kraujo perpylimas, jei tėkmės citometrijos būdu nustatyta, kad PNH raudonųjų kraujo kūnelių yra > 50 % bendro raudonųjų kraujo kūnelių kiekio; antikoaguliacijos priemonės; gydymas kortikosteroidais; pakartotinis gydymas ekulizumabu. Atliekant PNH klinikinius tyrimus, 16 pacientų gydymas ekulizumabu buvo nutrauktas. Tyrimų metu sunkios hemolizės atvejų nenustatyta.

Gydymo nutraukimas aHUS sergantiems pacientams

Kai kuriems pacientams trombinės mikroangiopatijos (TMA) komplikacijos atvejų nustatyta ne anksčiau kaip nuo 4 ir iki 127 savaičių baigus gydymą ekulizumabu. Gydymą galima nutraukti tik tuo atveju, jeigu pagrįsta mediciniškai.

aHUS klinikinių tyrimų metu 61 paciento (21 vaikų populiacijos paciento) gydymas ekulizumabu buvo nutrauktas, jie buvo stebimi laikotarpiu, kurio mediana – 24 savaitės. Penkiolika sunkios trombinės mikroangiopatijos (TMA) komplikacijos atvejų po gydymo nutraukimo nustatyta 12 pacientų ir 2 sunkios TMA komplikacijos atvejai nustatyti 2 papildomiems pacientams, kurie vartojo mažesnes už patvirtintas ekulizumabo dozes (žr. 4.2 skyrių). Sunkios TMA komplikacijos atvejai nustatyti pacientams, nepriklausomai nuo to, ar jiems buvo nustatyta genetinė mutacija, didelė polimorfizmo rizika arba autoantikūnai. Papildomi, sunkių medicininių komplikacijų atvejai nustatyti pacientams, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos pablogėjimas, su liga susijusios hospitalizacijos ir progresavimas iki paskutinės inkstų ligos stadijos, kuriai būtina dializė. Nepaisant to, jog ekulizumabas po gydymo nutraukimo buvo pradėtas vartoti iš naujo, vienam pacientui inkstų liga progresavo iki paskutinės stadijos.

Jeigu aHUS sergantiems pacientams nutraukiamas gydymas ekulizumabu, turi būti atidžiai stebimi sunkių trombinės mikroangiopatijos komplikacijų požymiai ir simptomai. Norint nuspėti arba išvengti sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos atvejų aHUS sergantiems pacientams, po gydymo ekulizumabu nutraukimo, stebėjimo nepakanka.

Sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos po gydymo nutraukimo įvardijamos (i) kaip bet kurios dvi arba kartotiniu matavimu bet kuri viena iš toliau išvardytų: trombocitų kiekio sumažėjimas 25 % ar daugiau, lyginant su pradiniu trombocitų kiekiu arba piko metu, taikant gydymą ekulizumabu; kreatinino koncentracijos serume padidėjimas 25 % ar daugiau, palyginti su pradine ar mažiausia taikant gydymą ekulizumabu; arba LDH aktyvumo serume padidėjimas 25 % ar daugiau, palyginti su

pradiniu ar mažiausiu taikant gydymą ekulizumabu; arba (ii) bet kuri viena iš toliau išvardytų: psichinės būklės pokyčiai arba traukuliai; angina arba dispnėja; arba trombozė.

Jeigu po gydymo ekulizumabu nutraukimo pasireiškia sunkios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos, apsvarstomas pakartotinis gydymas ekulizumabu, palaikomoji terapija taikant PP / PI, arba atitinkamos organų palaikomosios priemonės, įskaitant palaikomąją inkstų dializę, kvėpavimo palaikymą dirbtiniu plaučių ventiliavimu ar antikoaguliacijos priemonės.

Mokomoji medžiaga

Visi gydytojai, ketinantys skirti ekulizumabo, turi būti susipažinę su Epysqli skyrimo rekomendacijomis sveikatos priežiūros specialisto vadove. Gydytojas turi aptarti su pacientu gydymo ekulizumabu naudą ir riziką, pateikti pacientui paciento vadovą ir paciento kortelę. Pacientams turi būti nurodyta, kad jeigu pasireiškia karščiavimas, galvos skausmas kartu su karščiavimu ir (arba) kaklo raumenų sustingimas ar jautrumas šviesai, būtina nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, kadangi tai gali būti meningokokinės infekcijos požymiai.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Natris

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu, šio vaistinio preparato didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,47 g natrio. Tai atitinka 23,4 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Praskiedus 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu, šio vaistinio preparato didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,26 g natrio. Tai atitinka 12,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Polisorbatas 80

Kiekviename šio vaistinio preparato flakone (30 ml flakone) yra 6,6 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,66 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę suaugusiems pacientams ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems daugiau kaip 10 kg, bei atitinka 1,32 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems nuo 5 iki mažiau kaip 10 kg. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis galimu slopinamuoju ekulizumabo poveikiu nuo komplemento priklausomam rituksimabo citotoksiškumui, ekulizumabas gali mažinti numatomą farmakodinaminį rituksimabo poveikį.

Nustatyta, kad plazmos pakeitimas (PP), plazmaferezė (PF), šviežiai šaldytos plazmos infuzija (PI) ir intraveninis imunoglobulinas (IVIg) gali mažinti ekulizumabo koncentraciją serume. Tokiu atveju reikia skirti papildomą ekulizumabo dozę. Rekomendacijas, kai kartu taikomas gydymas PP, PF, PI arba IVIg, žr. 4.2 skyriuje.

Gali sumažėti kartu su intraveniniu imunoglobulinu (IVIg) vartojamo ekulizumabo veiksmingumas. Reikia atidžiai stebėti, ar nemažėja ekulizumabo veiksmingumas.

Vartojant ekulizumabą kartu su naujagimių Fc receptoriaus (FcRn) blokatoriais, gali sumažėti sisteminė ekspozicija ir sumažėti ekulizumabo veiksmingumas. Reikia atidžiai stebėti, ar nemažėja ekulizumabo veiksmingumas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Reikia apsvarstyti galimybę vaisingo amžiaus moterims gydymo ekulizumabu metu ir bent 5 mėnesius po paskutinės gydymo ekulizumabu dozės vartojimo naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą nėštumui išvengti.

Nėštumas

Gera kontroliuojamų tyrimų, kuriuose dalyvautų ekulizumabu gydomos nėščios moterys, neatlikta. Duomenys apie ribotą skaičių nėštumų vartojant ekulizumabo (mažiau kaip 300 nėštumo baigčių) rodo, kad nėra padidėjusios vaisiaus apsigimimų ar toksinio poveikio vaisiui arba naujagimiui rizikos. Tačiau, kadangi trūksta gerai kontroliuojamų tyrimų, lieka neaiškumų. Todėl, prieš pradedant gydymą ekulizumabu ir gydymo metu nėščioms moterims reikia atlikti individualią rizikos ir naudos analizę. Jeigu manoma, kad nėštumo metu toks gydymas yra būtinas, rekomenduojama atidėti motinos ir vaisiaus stebėseną laikantis vietinių rekomendacijų.

Ekulizumabo poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

Žinoma, kad žmogaus IgG prasiskverbia per žmogaus placentos barjerą, todėl ekulizumabas gali slopinti terminalinio komplemento aktyvumą vaisiaus kraujotakoje. Todėl ekulizumabo nėščioms moterims galima skirti tik neabejotinai būtiniais atvejais.

Žindymas

Poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima, nes riboti turimi duomenys rodo, kad ekulizumabas neišsiskiria į motinos pieną. Tačiau, kadangi turimų duomenų nepakanka, žindymo naudą vystymuisi ir sveikatai reikia nagrinėti kartu su klinikiškai būtinybe motinai vartoti ekulizumabo ir bet kokiais nepageidaujamais reiškiniais žindomam vaikui, kurį galimai sukelia ekulizumabas arba esama motinos būklė.

Vaisingumas

Specifinių ekulizumabo poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ekulizumabas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Patvirtinantys saugumo duomenys buvo gauti iš 33 pasibaigusio klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 555 ekulizumabo vartoję pacientai komplemento sukeltų ligų, įskaitant PNH, aHUS, GM ir optinio neuromielito spektro sutrikimą (angl. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, NMOSD), populiacijose. Dažniausiai pasireiškianti nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas (dažniausiai pasireiškė pradiniam dozavimo etape), o sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo meningokokinė infekcija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta spontaniškai arba kurios buvo stebimos pasibaigusią ekulizumabo, įskaitant PNH, aHUS, refraktoriinę GM ir NMOSD, klinikinių tyrimų metu, išvardytos 1 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias, gydant ekulizumabu, pranešta labai dažnai ($\geq 1/10$), dažnai (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnai (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba retai (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) arba kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis), išvardytos pagal organų sistemų klases ir pirmenybę turinčius terminus. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė: Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos ekulizumabo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams, įskaitant sergančiuosius PNH, aHUS, refraktorine GM ir NMOSD, o taip pat po vaistinio preparato registracijos

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Infekcijos ir infestacijos		Pneumonija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, bronchitas, nazofaringitas, šlapimo takų infekcija, burnos pūslelinė	Meningokokinė infekcija ^b , sepsis, sepsinis šokas, peritonitas, apatinių kvėpavimo takų infekcija, grybelinė infekcija, virusinė infekcija, abscesas ^a , celiulitas, gripas, virškinimo trakto infekcija, cistitas, infekcija, sinusitas, gingivitas	<i>Aspergillus</i> infekcija ^c , bakterinis artritas ^c , gonokokinė šlapimo ir lyties takų infekcija, <i>Haemophilus</i> sukelta infekcija, impetiga	
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)				Piktybinė melanoma, mielodisplazinis sindromas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Leukopenija, anemija	Trombocitopenija, limfopenija	Hemolizė*, nenormalus krešėjimo faktorius, raudonųjų kraujo ląstelių agliutinacija, koagulopatija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas		
Endokrininiai sutrikimai				Greivso (Graves) liga	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			Sumažėjęs apetitas		
Psichikos sutrikimai		Nemiga	Depresija, nerimas, nuotaikų kaita, miego sutrikimas	Nenormalūs sapnai	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Svaigulys	Parestezija, tremoras, disgeuzija, sinkopė		
Akių sutrikimai			Neaiškus regėjimas	Junginės dirginimas	
Ausų ir labirintų sutrikimai			Ūžesys ausyse, galvos svaigimas (vertigo)		

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Širdies sutrikimai			Palpitacija		
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija	Piktybinė hipertenzija, hipotenzija, karščio pylimas, venų sutrikimai	Hematoma	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		Kosulys, ryklės ir gerklų skausmas	Dispėja, epistaksė, ryklės dirginimas, nosies užsikimšimas, rinorėja		
Virškinimo trakto sutrikimai		Diarėja, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas	Vidurių užkietėjimas, dispepsija, pilvo pūtimas	Gastroezofaginio refliukso liga, dantenų skausmas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimas, aspartataminotransferazės aktyvumo padidėjimas, gama glutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas	Gelta	Kepenų pažeidimas ^d
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, niežėjimas, alopecija	Dilgėlinė, eritema, petechija, hiperhidrozė, sausa oda, dermatitas,	Odos depigmentacija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Artralgija, mialgija, galūnių skausmas	Raumenų spazmai, kaulų skausmas, nugaros skausmas, kaklo skausmas	Trizmas, sąnarių patinimas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			Inkstų nepakankamumas, dizurija, hematurija		
Lytinės sistemos ir krūtys sutrikimai			Spontaniška varpos erekcija	Menstruacinio ciklo sutrikimas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Pireksija, nuovargis, į gripą panaši liga	Edema, diskomfortas krūtinėje, astenija, krūtinės skausmas, skausmas infuzijos vietoje, drebulys	Ekstravazacija, parestzija infuzijos vietoje, karščio pojūtis	
Tyrimai			Hematokrito sumažėjimas, hemoglobino sumažėjimas	Teigiamas Kumbso tyrimo rezultatas ^e	

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)	Retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000)	Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusi reakcija			

Įtraukti tyrimai: astmos (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozito (C99-006), refrakterinės MG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), optinio neuromielito spektro sutrikimas (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), psoriazės (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versija 26,1.

*Žiūrėkite skyrelį „Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“.

^a Abscesas apima šias pirmenybinių terminų grupes: galūnės abscesas, gaubtinės žarnos abscesas, inkstų abscesas, poodinis abscesas, danties abscesas, kepenų abscesas, perirektalinis abscesas, rektalinis abscesas.

^b Meningokokinė infekcija apima šias pirmenybinių terminų grupes: meningokokinė infekcija, meningokokinis sepsis, meningokokinis meningitas.

^c Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), apie kurias pranešta po vaistinio preparato registracijos.

^d Dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus po vaistinio preparato registracijos gautus duomenis.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Visų klinikinių tyrimų metu sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo meningokokinis sepsis, kuriuo dažnai pasireiškė meningokokinės infekcijos ekulizumabu gydomiems pacientams (žr. 4.4 skyrių). Nustatyti kiti *Neisseria* rūšių atvejai, įskaitant sepsį, kurį sukėlė *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca* / *subflava*, nepatikslinka *Neisseria spp.*

Pacientams nustatyta antikūnų į ekulizumabą. Kaip ir kitų baltymų atveju, gali išsivystyti imunogeniškumas.

PNH klinikinių tyrimų metu nustatyta hemolizės atvejų praleidus ekulizumabo dozę arba ją pavartojus pavėluotai (taip pat žr. 4.4 skyrių).

aHUS klinikinių tyrimų metu gauta pranešimų apie trombinės mikroangiopatijos komplikacijos atvejus, praleidus ekulizumabo dozę arba ją suvartojus pavėluotai.

Vaikų populiacija

PNH tyrime M07-005 dalyvavusių PNH sergančių vaikų ir paauglių (nuo 11 iki mažiau kaip 18 metų) saugumo savybės buvo panašios į suaugusiųjų. Pacientams vaikams dažniausiai nustatyta nepageidaujama reakcija buvo galvos skausmas.

Saugumo aHUS tyrimuose C08-002, C08-003, C09-001r ir C10-003 dalyvavusiems aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams (amžius nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų) duomenys buvo panašūs į suaugusių aHUS sergančių pacientų. Saugumo duomenys skirtingo amžiaus vaikų populiacijos pogrupiuose yra panašūs.

Kitos ypatingos pacientų grupės

Senyvų žmonių populiacija

Ekulizumabo tyrime bendrųjų saugumo savybių skirtumų tarp senyvų žmonių (≥ 65 metų) ir jaunesnių refraktorine GM sergančių pacientų (< 65 metų) nenustatyta.

Pacientai, sergantys kitomis ligomis

Kitų klinikinių tyrimų saugumo duomenys

Patvirtinantys saugumo duomenys buvo gauti iš 12 užbaigtų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 934 ekulizumabo vartoję pacientai, suskirstyti į kitas grupes pagal ligą, skirtingą nuo PNH, aHUS, refraktorinės GM arba NMOSD. Nevakcinuotas pacientas, kuris dalyvavo tyrimuose su idiopatinės membraninės glomerulonefropatijos diagnoze, susirgo meningokokiniu meningitu. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta kitomis nei PNH, aHUS, refraktorinė GM arba NMOSD ligomis sergantiems pacientams, buvo panašios į pasireiškusias PNH, aHUS, refraktorine GM arba NMOSD sergantiems pacientams (žr. 1 lentelę anksčiau). Specifinių nepageidaujamų reakcijų šių klinikinių tyrimų metu nenustatyta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nė vieno klinikinio tyrimo metu pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – komplemento inhibitoriai, ATC kodas – L04AJ01.

Ekulizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas IgG_{2/4κ}, kuris prisijungia išskirtinai prie komplemento baltymo C5 ir veikia kaip terminalinio komplemento inhibitorius. Ekulizumabo antikūnas sudarytas iš žmogaus pastoviųjų sričių ir antikūnų komplementarumą apsprendžiančių pelės sričių sekų, kurios įterptos į žmogaus lengvųjų bei sunkiųjų grandinių kintamąsias sritis. Ekulizumabas sudarytas iš dviejų 448 aminorūgščių sunkiųjų grandinių ir iš dviejų 214 aminorūgščių lengvųjų grandinių. Jo apytikrė molekulinė masė – 148 kDa.

Epysqli gaminamas KŽK ląstelių linijos raiškos sistemoje ir valomas afininės chromatografijos bei jonų kaitos būdais. Pagrindinės veikliosios medžiagos gaminimo procesas taip pat apima specifinio virusų inaktyvinimo ir šalinimo etapus.

Epysqli yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Ekulizumabas, veikloji Epysqli medžiaga, yra terminalinio komplemento inhibitorius, kuris prisijungia išskirtinai prie komplemento baltymo C5 su didele trauka, tokiu būdu trukdydamas jo skilimui į C5a ir C5b ir neleisdamas susidaryti terminalinių komplementų kompleksui C5b-9. Ekulizumabas išsaugo ankstyvuosius komplemento aktyvacijos komponentus, kurie būtini mikroorganizmų opsonizacijai ir imuninių kompleksų suderinimui.

Ekulizumabas blokuoja nekontroliuojamą terminalinio komplemento aktyvavimą ir po to sekančią komplemento sukeltą intravaskulinę PNH sergančių pacientų hemolizę. Daugumai PNH sergančių pacientų terminalinio komplemento sukeltos intravaskulinės hemolizės slopinimui pakanka maždaug 35 mikrogramų/ml ekulizumabo serumo koncentracijos.

PNH sergantiems pacientams nuolat skiriant ekulizumabo, staigiai ir ilgam laikui sumažėja terminalinio komplemento sukelta hemolizė.

Ekulizumabas blokuoja nekontroliuojamą terminalinio komplemento aktyvavimą ir po to sekančią komplemento sukelimą trombinę mikroangiopatiją aHUS sergančių pacientų organizme.

Visiems aHUS sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis ekulizumabo dozėmis, buvo stebimas staigus ir ilgalaikis terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas. Visų aHUS sergančių pacientų terminalinio komplemento slopinimui pakanka maždaug 50-100 mikrogramų/ml ekulizumabo koncentracijos serume.

aHUS sergantiems pacientams nuolat skiriant ekulizumabo, staigiai ir ilgam laikui sumažėja terminalinio komplemento sukelta trombinė mikroangiopatija.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

Ekulizumabo saugumas ir veiksmingumas gydant PNH sergančius pacientus, kuriems pasireiškė hemolizė, buvo vertinamas randomizuoto, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo 26 savaičių trukmės tyrimo (C04-001) metu. PNH pacientai taip pat buvo gydyti ekulizumabu atviro 52 savaičių trukmės tyrimo (C04-002) metu ir ilgalaikio išplėstinio tyrimo metu (E05-001). Prieš pradėdant gydymą ekulizumabu, pacientai buvo paskiepyti nuo meningokokinės infekcijos. Visų tyrimų metu ekulizumabo vartojantiems pacientams buvo duodama 600 mg ekulizumabo kas 7 ± 2 dienas 4 savaites, po to 900 mg po 7 ± 2 dienų, o vėliau – 900 mg dozė kas 14 ± 2 dienas visą likusį tyrimų laikotarpį. Ekulizumabas buvo skiriamas infuzijos į veną būdu (trukmė 25-45 minutės (35 minutės $\pm$ 10 minučių)). Siekiant apibūdinti natūralią negydytų pacientų PNH eigą ir klinikinius rezultatus gydymo ekulizumabu metu, pacientams, sergantiems PNH (M07-001) buvo pradėtas neintervencinis stebėjimo registras.

C04-001 (TRIUMPH) tyrime dalyvavo PNH pacientai, kuriems pasireiškė hemolizė, ir kuriems per praėjusius 12 mėnesių buvo atliktos mažiausiai 4 transfuzijos, be to, tėkmės citometrijos būdu buvo nustatyta, kad PNH raudonųjų kraujo kūnelių yra bent 10 proc. bendro raudonųjų kraujo kūnelių kiekio, o trombocitų kiekis siekė mažiausiai 100 000 mikrolitre. Šiems pacientams atsitiktiniu būdu buvo skiriamas ekulizumabas ($n = 43$) arba placebo ($n = 44$). Prieš pradėdant gydymą visiems pacientams buvo skirtas pirminio stebėjimo laikotarpis siekiant patvirtinti, kad būtinas raudonųjų kraujo kūnelių perpylimas, ir nustatyti hemoglobino koncentraciją (pradinis lygis), pagal kurią galima būtų įvertinti, kad atitinkamo paciento hemoglobino vertė stabilizuota, o perpylimas davė teigiamų rezultatų. Turinčių simptomų pacientų hemoglobino pradinis lygis buvo ne didesnis už 9 g/dl, o neturinčių simptomų – ne didesnis už 7 g/dl. Pirminiai veiksmingumo rodikliai buvo hemoglobino lygio stabilizavimas (pacientai, kurių hemoglobino koncentracija visas 26 savaites išliko aukštesnė už atitinkamą pradinį lygį) ir kraujo perpylimo poreikis. Nuovargis ir su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė buvo antriniai rodikliai. Iš esmės sekant intravaskulinės hemolizės požymius buvo matuojami LDH lygiai serume, o PNH raudonųjų kraujo kūnelių kiekis buvo stebimas tėkmės citometrijos būdu. Pacientai, kuriems iki gydymo pradžios buvo skiriami antikoagulantai ir sisteminiai kortikosteroidai, juos toliau vartojo nuo gydymo pradžios. Pagrindinės pradinės charakteristikos buvo subalansuotos (žr. 2 lentelę).

C04-002 (SHEPHERD) nekontroliuojamame tyrime dalyvavo pacientai, kuriems per praėjusius 24 mėnesius buvo atlikta mažiausiai viena transfuzija, o trombocitų kiekis siekė mažiausiai 30 000 mikrolitre. Šiems pacientams 52 savaites buvo skiriama ekulizumabo. 63 % pacientų buvo papildomai skiriami vaistiniai preparatai nuo trombozės, o 40 % – sisteminiai kortikosteroidai. Pradinės charakteristikos pateiktos 2 lentelėje.

2 lentelė: C04-001 ir C04-002 tyrimuose dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir charakteristikos

Parametras	C04-001		C04-002
	Placebas N = 44	Ekulizumabas N = 43	Ekulizumabas N = 97
Vidutinis amžius (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Lytis – moteriška (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Ankstesnės aplazinės anemijos ar MDS ligos (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Kartu vartojami antikoagulantai (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Kartu vartojami steroidai / gydymas imunosupresantais (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Nutrauktas gydymas	10	2	1
Raudonųjų kraujo kūnelių vienetai per pastaruosius 12 mėnesių (vidurkis (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Vidutinis Hgb lygis (g/dl) nustatytu momentu (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH koncentracija prieš gydymą (vidutinė, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Laisvas hemoglobinas pradiniam taške (vidutinis, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

TRIUMPH tyrimo metu ekulizumabu gydytiems pacientams (lyginant su placebo grupe) žymiai sumažėjo hemolizė ($p < 0,001$) ir tuo pačiu sumažėjo mažakraujystės lygis, t. y. stabilizavosi hemoglobino lygis ir sumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijų poreikis (žr. 3 lentelę). Šis poveikis buvo nustatytas visų trijų grupių pacientams, kuriems prieš tyrimą buvo atliktos raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijos (4-14 vienetų; 15-25 vienetų; > 25 vienetų). Po 3 savaičių gydymo ekulizumabu pacientams sumažėjo nuovargis ir pagerėjo su sveikatos būkle susijusi gyvenimo kokybė. Dėl tyrimo apimties ir trukmės nebuvo įmanoma įvertinti ekulizumabo įtakos trombų susidarymui. Iki galo SHEPHERD tyrime dalyvavo 96 iš 97 pacientų (vienas pacientas mirė nuo trombozės reiškinių). Viso tyrimo metu sumažėjo intravaskulinės hemolizės požymių, kurie buvo nustatomi pagal LDH lygį serume. Dėl to sumažėjo raudonųjų kraujo kūnelių transfuzijų poreikis, pacientai jautė mažiau nuovargio. Žr. 3 lentelę.

3 lentelė: C04-001 ir C04-002 tyrimų veiksmingumo rezultatai

	C04-001			C04-002*	
	Placebas N = 44	Ekulizumabas N = 43	P – reikšmė	Ekulizumabas N = 97	P – reikšmė
Pacientų, kurių hemoglobino lygis stabilizavosi gydymo pabaigoje, procentinė dalis	0	49	< 0,001	N/A	
Raudonųjų kraujo kūnelių vienetų skaičius, perpiltas gydymo metu (vidutinis)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Išvengta transfuzijų per gydymo laikotarpį (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH koncentracija gydymo pabaigoje (vidutinė, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC gydymo pabaigoje (vidutinė, U/l x dienos)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Laisvas hemoglobinas gydymo pabaigoje (vidutinė reikšmė, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (veiksmingumo lygis)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* C04-002 tyrimo rezultatai gauti lyginant pradinį ir vėlesnį gydymą.

Iš 195 PNH pacientų, dalis C04-001, C04-002 ir kitų pirminių tyrimų dalyvių, kurie buvo gydomi ekulizumabu, buvo įtraukti į ilgalaikį E05-001 išplėstinį tyrimą. Visiems pacientams tyrimo metu po gydymo ekulizumabu (10-54 mėn.) sumažėjo intravaskulinės hemolizės požymių. Lyginant su atitinkamu laikotarpiu prieš gydymą, gydymo ekulizumabu metu pasireiškė mažiau trombozės atvejų. Vis dėlto šios išvados padarytos nekontroliuojamų klinikinių tyrimų metu.

PNH registras (M07-001) buvo naudojamas norint įvertinti ekulizumabo veiksmingumą pacientams, kurie serga PNH ir kuriems anksčiau nebuvo atliktas eritrocitų (ang. RBC) perpylimas. Šiems pacientams nustatytas didelis ligos aktyvumas, kuris apibrėžiamas padidėjusia hemolize (LDH $\geq 1,5 \times \text{VNR}$) ir susijusiais vienu ar keliais klinikiniais simptomais tokiais, kaip nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys (dispnėja), anemija (hemoglobinas $< 100 \text{ g/l}$), pagrindinis kraujagyslių nepageidaujamas reiškinys (įskaitant trombozę), disfagija arba erekcijos disfunkcija.

PNH registre, pacientams, kurie buvo gydomi ekulizumabu, buvo pastebėta sumažėjusi hemolizė ir mažiau susijusių simptomų. Pacientams, kurie 6 mėnesius buvo gydomi ekulizumabu ir kuriems anksčiau nebuvo atliktas RBC perpylimas, LDH lygis (laktatdehidrogenazės aktyvumo mediana – 305 U/l; 4 lentelė) reikšmingai ($p < 0,001$) sumažėjo. Taip pat, 74 % pacientų, be ankstesnių kraujo perpylimų ir kurie buvo gydomi ekulizumabu, pasireiškė kliniškai reikšmingi pagerėjimai vertinant pagal FACIT-Fatigue balus (t. y., padidėjo 4 arba daugiau taškų) ir 84 % pacientų vertinant pagal EORTC fatigue balus (t. y., sumažėjo 10 ar daugiau taškų).

4 lentelė. Pacientų, kurie serga PNH ir kuriems anksčiau nebuvo atliktas kraujo perpylimas (M07-001) veiksmingumo rezultatai (LDH aktyvumas ir FACIT-Fatigue)

M07-001	
Parametras	Ekulizumabas Be kraujo perpylimo
LDH aktyvumas pradiniam taške (vidutinė, U/l)	N = 43 1 447
LDH aktyvumas po 6 mėnesių (mediana, U/l)	N = 36 305
Pradinis FACIT-Fatigue balai (mediana)	N = 25 32
FACIT-Fatigue balai paskutinio galimo vertinimo metu (mediana)	N = 31 44

FACIT-Fatigue matuojamas skalėje nuo 0 iki 52, aukštesnės vertės rodo mažesnę nuovargį

Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas

Ekulizumabo veiksmingumui gydant aHUS sergančius pacientus įvertinti buvo naudojami duomenys iš keturių perspektyviųjų kontroliuojamųjų tyrimų, trijų suaugusiųjų ir paauglių (C08-002A/B, C08-003A/B ir C10-004), vieno vaikų ir paauglių (C10-003), kuriuose dalyvavo 100 pacientų, ir vieno retrospektyviojo tyrimo (C09-001r), kuriame dalyvavo 30 pacientų.

C08-002A/B perspektyvusis, kontroliuojamas, vartojimo atviru būdu tyrimas, kuriame surinkti ankstyvąja aHUS stadija sergantys pacientai, kuriems nustatyti klinikiniai trombinės mikroangiopatijos požymiai: trombocitų kiekis $\leq 150 \times 10^9/l$, nepaisant PP / PI, LDH aktyvumas ir kreatinino koncentracija serume virš normos ribų.

C08-003A/B perspektyvusis, kontroliuojamas, vartojimo atviru būdu tyrimas, kuriame surinkti ilgesnį laiką aHUS sergantys pacientai be aiškių klinikinių trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo požymių, kuriems taikoma nuolatinė PP / PI (≥ 1 PP / PI kas dvi savaites ir ne daugiau kaip 3 PP / PI per savaitę, mažiausiai 8 savaites prieš pirmąją dozę). Pacientai iš abiejų perspektyviųjų tyrimų buvo gydomi ekulizumabu 26 savaites, dauguma pacientų buvo įtraukti į ilgalaikį vartojimo atviru būdu tęstinį tyrimą. Į abu perspektyviuosius tyrimus įtrauktų pacientų ADAMTS-13 lygis buvo virš 5 %.

Prieš gydymą ekulizumabu pacientai vakcinuoti nuo meningokokinės infekcijos arba jiems buvo taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais iki kol praėjus 2 savaitės po vakcinacijos. Visuose tyrimuose ekulizumabo dozė suaugusiems ir paaugliams, kurie serga aHUS, buvo 900 mg kas 7 ± 2 dienas savaitės, po 7 ± 2 dienų buvo skiriama 1 200 mg dozė, vėliau – 1 200 mg dozė kas 14 ± 2 dienas visą tyrimo laikotarpį. Ekulizumabas buvo suleidžiamas infuzijos į veną per 35 minutes būdu. Dozavimo režimas vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, buvo apibrėžtas remiantis farmakokinetiniu (FK) modeliavimu, kurio pagalba rekomenduojamos dozės ir vartojimo intervalai nustatyti pagal kūno svorį (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo trombocitų kiekio pokyčiai, lyginant su pradiniu, C08-002A/B tyrime ir būklė be trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymių C08-003A/B tyrime. Papildomos vertinamosios baigtys buvo TMA intervencijos dažnis, hematologinių rodiklių normalizavimas, pilnas TMA atsakas, LDH pokyčiai, inkstų funkcija ir gyvenimo kokybė. Būklė be TMA požymių buvo apibrėžiama, kai 12 savaičių iš eilės nepasireiškia trombocitų kiekio sumažėjimas $> 25 \%$, lyginant su pradiniu, netaikoma PP / PI ir nauja dializė. TMA intervencijos apibrėžiamos kaip PP / PI ar naujos dializės taikymas. Hematologinių rodiklių normalizavimas apibūdinamas kaip trombocitų kiekio normalizavimas ir LDH aktyvumo palaikymas atliekant ≥ 2 matavimus iš eilės ≥ 4 savaites. Pilnas TMA atsakas apibūdinamas kaip hematologinių rodiklių normalizavimas ir kreatinino koncentracijos kraujyje sumažėjimo $\geq 25 \%$ palaikymas, atliekant ≥ 2 matavimus iš eilės ≥ 4 savaites.

Pradinės charakteristikos nurodytos 5 lentelėje.

5 lentelė. C08-002A/B, C08-003A/B ir C09-001r tyrimuose dalyvavusių pacientų demografiniai duomenys ir charakteristikos

Parametras	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ekulizumabas N = 17	Ekulizumabas N = 20
Laikas nuo pirmosios diagnozės iki atrankos mėnesiais, mediana (mažiausias, didžiausias)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Laikas nuo esamo klinikinio TMA pasireišimo iki atrankos mėnesiais, mediana (mažiausias, didžiausias)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
PP / PI procedūrų kiekis iki klinikinio TMA pasireišimo, mediana (mažiausias, didžiausias)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
PP / PI procedūrų kiekis per 7 dienas iki pirmos ekulizumabo dozės (mažiausias, didžiausias)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Pradinis trombocitų kiekis ($\times 10^9/l$), vidutinis (SN)	109 (32)	228 (78)
Pradinis LDH aktyvumas (V/l), vidutinis (SN)	323 (138)	223 (70)
Pacientai, kuriems mutacija nenustatyta, n (%)	4 (24)	6 (30)

C08-002A/B tyrime dalyvavę pacientai buvo gydomi ekulizumabu mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo dauguma pacientų toliau vartojo ekulizumabą ir buvo įtraukti į tęstinį tyrimą. Vidutinė ekulizumabo vartojimo trukmė aHUS klinikinio tyrimo C08-002A/B metu buvo maždaug 100 savaičių (kitimo sritis – 2-145 savaitės).

Pradėjus vartoti ekulizumabą, buvo stebėtas terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas ir trombocitų kiekio padidėjimas, lyginant su pradiniais. Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems ekulizumabą pradėjusiems vartoti pacientams. 6 lentelėje apibendrinami aHUS tyrimo C08-002A/B veiksmingumo rezultatai. Visos veiksmingumo vertinamosios baigtys pagerėjo arba buvo išlaikytos 2 gydymo metus. Pilnas TMA atsakas buvo išlaikytas visiems tiriamiesiems, kuriems atsakas pasireiškė. Kai gydymas buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaites, dar dviem papildomiems pacientams buvo pasiektas ir išlaikytas pilnas TMA atsakas dėl LDH normalizavimosi (1 pacientui) ir kreatinino koncentracijos serume sumažėjimo (2 pacientams). Remiantis apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (aGFG) duomenimis, gydymo ekulizumabu laikotarpiu pagerėjo ir buvo išlaikyta inkstų funkcija. Keturiems iš penkių pacientų, kuriems tyrimo pradžioje buvo būtina dializė, gydymo ekulizumabu laikotarpiu dializę galėjo nutraukti, vienam pacientui atsirado naujos dializės poreikis. Pacientai pranešė apie su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimą.

C08-002A/B tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į aHUS gydymą ekulizumabu buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis, tiek be jų.

aHUS C08-003A/B tyrime dalyvavę pacientai buvo gydomi ekulizumabu mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo dauguma pacientų toliau vartojo ekulizumabą ir buvo įtraukti į tęstinį tyrimą. Ekulizumabo vartojimo trukmės aHUS tyrimo C08-003A/B metu mediana buvo maždaug 114 savaičių (kitimo sritis – 26-129 savaitės). 6 lentelėje apibendrinami aHUS tyrimo C08-003A/B veiksmingumo rezultatai.

aHUS C08-003A/B tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į gydymą ekulizumabu buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis, tiek be jų. Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems ekulizumabą pradėjusiems vartoti pacientams. Visi veiksmingumo rodikliai (vertinamosios baigtys) pagerėjo arba buvo išlaikyti 2 gydymo metus. Pilnas TMA atsakas buvo išlaikytas visiems tiriamiesiems, kuriems atsakas pasireiškė. Kai gydymas buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaites, dar šešiems pacientams buvo pasiektas ir išlaikytas pilnas TMA atsakas dėl kreatinino koncentracijos serume sumažėjimo. Nė vienam ekulizumabu gydomam pacientui neprireikė naujos dializės. Atsižvelgiant į aGFG medianą, gydymo ekulizumabu laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija.

6 lentelė. Perspektyviųjų aHUS tyrimų C08-002A/B ir C08-003A/B veiksmingumo rezultatai

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	26 savaitę	Po 2 metų ¹	26 savaitę	Po 2 metų ¹
Trombocitų kiekio normalizavimas	14 (82)	15 (88)	18 (90)	18 (90)
Visiems pacientams, n (%) (95 % PI)	(57-96)	(64-99)	(68-99)	(68-99)
Pacientams, su pradinio kiekio nukrypimais, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Būklė be TMA požymių, n (%) (95 % PI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA intervencijos dažnis				
Dažnis prieš ekulizumabo vartojimą, per parą, mediana (mažiausias, didžiausias)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Dažnis vartojant ekulizumabą, per parą, mediana (mažiausias, didžiausias)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
<i>P</i> -reikšmė	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
LIL pagerėjimas ≥ 1 stadija, n (%) (95 % PI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
aGFG pokyčio ml/min./1,73 m ² : mediana (kitimo sritis)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m ² , n (%) (95 % PI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Hgb pokytis > 20g/l, n (%) (95 % PI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematologinių rodiklių normalizavimas, n (%) (95 % PI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pilnas TMA atsakas, n (%) (95 % PI)	11(65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹Duomenų rinkimo nutraukimo metu (2012 m. balandžio 20 d.)

² C08-002 tyrimas: 3 pacientai vartojo ESA, po gydymo ekulizumabu pradžios, ESA vartojimas nutrauktas.

³ C08-003 tyrimas: 8 pacientai vartojo ESA, gydymo ekulizumabu metu, 3 iš jų ESA vartojimas nutrauktas.
LIL – lėtinė inkstų liga

aHUS tyrime C10-004 dalyvavo 41 pacientas, kuriam nustatyti trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymiai. Kad būtų atrinkti dalyvauti tyrime, pacientams turėjo būti nustatytas trombocitų kiekis < už apatinę normos ribą (ANR), hemolizės požymiai (pvz., padidėję LDH aktyvumas serume ir kreatinino koncentracija serume, didesni už viršutinę normos ribą (VNR)), be būtinybės taikyti nuolatinę dializę. Pacientų amžiaus mediana buvo 35 (kitimo sritis – 18–80 metų). Visų pacientų, dalyvavusių aHUS tyrime C10-004, ADAMTS-13 lygis buvo virš 5 %. Penkiasdešimt vienam procentui pacientų buvo nustatytos komplemento signalinio faktoriaus mutacijos arba autoantikūnų. Iš viso 35 pacientams prieš ekulizumabo vartojimą buvo taikoma PP / PI. 7 lentelėje apibendrinamos pagrindinės pradinės klinikinės ir su liga susijusios tyrimo aHUS C10-004 dalyvavusių pacientų charakteristikos.

7 lentelė. Tyrime aHUS C10-004 dalyvavusių pacientų pagrindinės charakteristikos

Parametras	aHUS tyrimas C10-004 N = 41
Laikas nuo aHUS diagnozės iki pirmos tyrimo dozės (mėnesiai) pavartojimo, mediana (mažiausias, didžiausias)	0,79 (0,03; 311)

Laikas nuo esamo klinikinio TMA pasireišimo iki pirmos tyrimo dozės skyrimo (mėnesiai), mediana (mažiausias, didžiausias)	0,52 (0,03; 19)
Pradinis trombocitų kiekis ($\times 10^9/l$), mediana (mažiausias, didžiausias)	125 (16; 332)
Pradinis LDH aktyvumas (V/l), mediana (mažiausias, didžiausias)	375 (131; 3 318)
Pradinis aGFG (ml/min./1,73 m ²), mediana (mažiausias, didžiausias)	10 (6; 53)

aHUS tyrimo C10-004 metu pacientai vartojo ekulizumabą mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo dauguma pacientų buvo atrinkti tęsti ilgalaikį dozavimą. Pradėjus vartoti ekulizumabą, buvo stebimas terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas ir trombocitų kiekio padidėjimas, lyginant su pradiniais. Gydymas ekulizumabu sumažino komplemento sąlygojamo TMA aktyvumo požymius, tai rodo vidutinis trombocitų kiekio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės. aHUS tyrimo C10-004 metu vidutinis ($\pm$ SN) trombocitų kiekis per vieną savaitę padidėjo nuo $119 \pm 66 \times 10^9/l$ (pradinio įvertinimo metu) iki $200 \pm 84 \times 10^9/l$; šis poveikis buvo išlaikytas 26 savaites (vidutinis trombocitų kiekis ($\pm$ SN) 26 savaitę: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Remiantis aGFG duomenimis, gydymo ekulizumabu laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija. Dvidešimt iš 24 pacientų, kuriems pradžioje buvo būtina dializė, gydymo ekulizumabu metu dializę galėjo nutraukti. 8 lentelėje apibendrinami aHUS klinikinio tyrimo C10-004 veiksmingumo rezultatai.

8 lentelė. Perspektyviojo aHUS klinikinio tyrimo C10-004 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	aHUS tyrimas C10-004 (N = 41) 26 savaitę
Trombocitų kiekio pokytis per 26 savaites ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematologinių rodiklių normalizavimas, n (%)	36 (88)
Hematologinių rodiklių normalizavimo trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	46 (10, 74)
Pilnas TMA atsakas, n (%)	23 (56)
Pilno TMA atsako trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	42 (6, 74)
Būklė be TMA požymių, n (%) 95 % PI	37 (90) 77; 97
TMA intervencijos dažnis per parą, mediana (kitimo sritis) Prieš ekulizumabo vartojimą Ekulizumabo vartojimo metu	0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

¹ Duomenų rinkimo nutraukimo metu (2012 m. rugsėjo 4 d.), ekulizumabo vartojimo trukmės mediana buvo 50 savaičių (kitimo sritis – 13–86 savaitės).

Ilgesnis gydymas ekulizumabu (mediana 52 savaitės, kitimo sritis – 15–126 savaitės) buvo susijęs su kliniškai reikšmingais pagerėjimais suaugusiems pacientams, kurie serga aHUS. Kai gydymas ekulizumabu buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaites, trims papildomiems pacientams (63 % iš visų pacientų) pasireiškė pilnas TMA atsakas ir keturiems papildomiems pacientams (98 % iš visų

pacientų) normalizavosi hematologiniai rodikliai. Paskutinio vertinimo metu 25 iš 41 paciento (61 %) pasireiškė aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m², palyginti su pradiniu.

Vaikų populiacija

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

Tyrimo M07-005 metu ekulizumabo vartojo iš viso 7 PNH sergantys pacientai vaikai nuo 11 iki 17 metų (amžiaus mediana – 15,6 metų), kurių svorio mediana buvo 57,2 kg (nuo 48,6 kg iki 69,8 kg).

Gydymas ekulizumabu siūlomu dozavimo režimu vaikų populiacijoje buvo susijęs su sumažėjusia intravaskuline hemolize, nustatyta pagal LDH lygį serume. Taip pat labai sumažėjo arba išnyko kraujo perpylimų poreikis ir apskritai bendra būklė buvo linkusi gerėti. PNH sergančių pacientų vaikų gydymo ekulizumabu veiksmingumas atitiko suaugusių PNH sergančių pacientų, dalyvavusių pagrindžiamuosiuose PNH tyrimuose (C04-001 ir C04-002) (3 ir 9 lentelė).

9 lentelė. PNH sergančių pacientų vaikų tyrimo M07-005 veiksmingumo rezultatai

	Vidurkis (SN)	P vertė	
		Vilkoksono ranginiai kriterijai	Porinis t testas
LDH vertės pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l x d.)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Laisvo hemoglobino lygio plazmoje pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tipo RBC klono dydžio pokytis nuo pradinio taško (nenormalių ląstelių procentas)	1,80 (358,1)		
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų gyvenimo kokybės klausimyną <i>PedsQLTM 4.0 Generic Core scale</i> (pacientai)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų gyvenimo kokybės klausimyną <i>PedsQLTM 4.0 Generic Core scale</i> (tėvai)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų daugiamacio nuovargio klausimyną <i>PedsQLTM Multidimensional Fatigue</i> (pacientai)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Pokytis nuo pradinio taško per 12 savaičių pagal vaikų daugiamacio nuovargio klausimyną <i>PedsQLTM Multidimensional Fatigue</i> (tėvai)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas

aHUS klinikinio C09-001r tyrimo metu ekulizumabu buvo gydomi iš viso 15 vaikų populiacijos pacientų (nuo 2 mėnesių iki 12 metų amžiaus). Keturiųdešimt septyniems procentams pacientų buvo nustatyta komplemento signalinio faktoriaus mutacija arba rasta autoantikūnų. Laikotarpio nuo aHUS diagnozės iki pirmos ekulizumabo dozės mediana buvo 14 mėnesių (kitimo sritis – nuo < 1 iki 110 mėnesių). Laikotarpio nuo trombinės mikroangiopatijos pasireiškimo iki pirmos ekulizumabo dozės mediana buvo mėnuo (kitimo sritis – nuo < 1 iki 16 mėnesių). Gydymo ekulizumabu laikotarpio

mediana vaikams < metų amžiaus (n = 5) buvo 16 savaičių (kitimo sritis – nuo 4 iki 70 savaičių), vaikams nuo 2 iki < 12 metų amžiaus (n = 10) – 31 savaitė (kitimo sritis – nuo 19 iki 63 savaičių). Apskritai veiksmingumo šiems vaikų populiacijos pacientams duomenys sutapo su aHUS pagrindžiamųjų C08-002 ir C08-003 tyrimų pacientų duomenimis (6 lentelė). Gydomo ekulizumabu laikotarpiu naujos dializės neprireikė nė vienam vaikų populiacijos pacientui.

10 lentelė. aHUS klinikinio C09-001r tyrimo su vaikų populiacijos pacientais veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	< 2 metų (n = 5)	nuo 2 iki < 12 metų (n = 10)	< 12 metų (n = 15)
Pacientai, kurių trombocitų kiekis normalizavosi n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pilnas TMA atsakas, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
TMA intervencijų dažnis per parą, mediana (kitimo sritis)			
Prieš ekulizumabo vartojimą	1 (0, 2)	< 1 (0,07, 1,46)	< 1 (0, 2)
Ekulizumabo vartojimo metu	< 1 (0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Pacientai, kurių aGFG pagerėjo ≥ 15 ml/min./1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Vaikų populiacijos pacientams, kuriems esama sunki klinikinė trombinė mikroangiopatija (TMA) reikėsi trumpesnę laikotarpį iki ekulizumabo vartojimo, pradėjus gydymą ekulizumabu, pasireiškė TMA kontrolė ir inkstų funkcijos pagerėjimas (10 lentelė).

Vaikų populiacijos pacientams, kuriems esama sunki klinikinė trombinė mikroangiopatija (TMA) reikėsi ilgesnį laikotarpį iki ekulizumabo vartojimo, pradėjus gydymą ekulizumabu, pasireiškė TMA kontrolė. Vis dėlto, inkstų funkcijos pokyčių nenustatyta dėl anksčiau įvykusių negrįžtamų inkstų pažeidimų (11 lentelė).

11 lentelė. Veiksmingumo vaikų populiacijos pacientams rezultatai C09-001r tyrime pagal esamos sunkios klinikinės trombinės mikroangiopatijos (TMA) pasireiškimo trukmę

	Esamos sunkios klinikinės TMA pasireiškimo trukmė	
	< 2 mėnesiai N = 10 (%)	> 2 mėnesiai N = 5 (%)
Trombocitų kiekio normalizavimas	9 (90)	5 (100)
Būklė be TMA požymių	8 (80)	3 (60)
Pilnas TMA atsakas	7 (70)	0
aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m ²	7 (70)	0*

*Vienam pacientui aGFG pagerėjimas pasireiškė persodinus inkstą.

aHUS klinikinio tyrimo C10-003 metu ekulizumabą vartojo iš viso 22 pacientai vaikai ir paaugliai (nuo 5 mėnesių iki 17 metų).

Į tyrimą C10-003 atrinktiems pacientams turėjo būti nustatytas trombocitų kiekis < už apatinę normos ribą (ANR), hemolizės požymiai, pvz., padidėjęs LDH aktyvumas serume, didesnis už viršutinę normos ribą, ir kreatinino koncentracija serume ≥ 97 procentilės pagal amžių, be būtinybės taikyti nuolatinę dializę. Pacientų amžiaus mediana buvo 6,5 metų (kitimo sritis – nuo 5 mėnesių iki 17 metų). Pacientų, dalyvavusių aHUS tyrime C10-003, ADAMTS-13 lygis buvo virš 5 %.

Penkiasdešimt procentų pacientų buvo nustatyta komplemento signalinio faktoriaus mutacija arba aptikta autoantikūnų. Iš viso 10 pacientų prieš ekulizumabo vartojimą buvo taikoma PP / PI.

12 lentelėje apibendrinamos pagrindinės bazinės klinikinės ir su liga susijusios tyrimo aHUS C10-003 dalyvavusių pacientų charakteristikos.

12 lentelė. Tyrime aHUS C10-003 dalyvavusių vaikų ir paauglių pagrindinės charakteristikos

Parametras	nuo 1 mėnesio iki < 12 metų (N = 18)	Visi pacientai (N = 22)
Laikas, nuo aHUS diagnozės iki pirmos tyrimo dozės pavartojimo (mėnesiai), mediana (mažiausias, didžiausias)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Laikas, nuo esamo klinikinio TMA pasireišimo iki pirmos tyrimo dozės skyrimo (mėnesiai), mediana (mažiausias, didžiausias)	0,23 (0,03; 4)	0,2 (0,03; 4)
Pradinis trombocitų kiekis ($\times 10^9/l$), mediana (mažiausias, didžiausias)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Pradinis LDH (V/l), mediana (mažiausias, didžiausias)	1 510 (282-7 164)	1 244 (282-7 164)
Pradinis aGFG (ml/min./1,73 m ²), mediana (mažiausias, didžiausias)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

aHUS tyrimo C10-003 metu pacientai vartojo ekulizumabą mažiausiai 26 savaites. Po pradinio 26 savaičių gydymo etapo dauguma pacientų buvo atrinkti tęsti nuolatinį gydymą. Terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems ekulizumabą pradėjusiems vartoti pacientams. Gydymas ekulizumabu sumažino komplemento sąlygojamo TMA aktyvumo požymius, tai rodo vidutinis trombocitų kiekio padidėjimas nuo pradinio įvertinimo iki 26 savaitės. Vidutinis ($\pm$ SN) trombocitų kiekis per vieną savaitę padidėjo nuo $88 \pm 42 \times 10^9/l$ (pradinio įvertinimo metu) iki $281 \pm 123 \times 10^9/l$; šis poveikis buvo išlaikytas per 26 savaites (vidutinis trombocitų kiekis ($\pm$ SN) 26 savaitę: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Remiantis aGFG duomenimis, gydymo ekulizumabu laikotarpiu pagerėjo inkstų funkcija. Devyniems iš 11 pacientų, kuriems pradžioje buvo būtina dializė, po 15 dienų gydymo ekulizumabu nebereikėjo dializės. Atsakas buvo panašus visose amžiaus grupėse nuo 5 mėnesių iki 17 metų. aHUS C10-003 tyrimo metu nustatyta, kad atsakas į gydymą ekulizumabu buvo panašus tiek pacientams su nustatytomis genų, koduojančių komplemento signalinio faktoriaus baltymus, mutacijomis ar autoantikūnais faktoriui H, tiek be jų.

13 lentelėje apibendrinami aHUS klinikinio tyrimo C10-003 veiksmingumo rezultatai.

13 lentelė. Perspektyviojo aHUS klinikinio tyrimo C10-003 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	nuo 1 mėnesio iki < 12 metų (N = 18) 26 savaitę	Visi pacientai (N = 22) 26 savaitę
Pilnas hematologinių rodiklių normalizavimas, n (%) Pilno hematologinių rodiklių normalizavimo trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Pilnas TMA atsakas, n (%) Pilno TMA atsako trukmės mediana, savaitės (kitimo sritis) ¹	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Būklė be TMA požymių, n (%) 95 % PI	17 (94) DN	21 (96) 77; 99

TMA intervencijos dažnis per parą, mediana (kitimo sritis) Prieš ekulizumabo vartojimą, mediana Ekulizumabo vartojimo metu, mediana	DN DN	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
aGFG pokytis (≥ 15 ml/min./1,73•m ²) 26 savaitę, mediana (kitimo sritis)	64 (0,146)	58 (0, 146)
LIL pagerėjimas ≥ 1 stadija, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Būklė be požymių taikant PP / PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Būklė be požymių taikant naują dializę, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % PI	DN	85;100

¹ iki duomenų rinkimo nutraukimo (2012 m. spalio mėn. 12 d.), ekulizumabo vartojimo trukmės mediana buvo 44 savaitės (kitimo sritis – nuo 1 dozės pavartojimo iki 88 savaitžių).

Ilgesnis gydymas ekulizumabu (mediana 55 savaitės, kitimo sritis – nuo 1 dienos iki 107 savaitžių) buvo susijęs su kliniškai reikšmingais pagerėjimais vaikams ir paaugliams, kurie serga aHUS. Kai gydymas ekulizumabu buvo tęsiamas ilgiau nei 26 savaitės, vienam papildomam pacientui (68 % iš visų pacientų) pasireiškė pilnas TMA atsakas ir dviem papildomiems pacientams (91 % iš visų pacientų) normalizavosi hematologiniai rodikliai. Paskutinio vertinimo metu, 19 iš 22 pacientų (86 %) pasireiškė aGFG pagerėjimas ≥ 15 ml/min./1,73 m², palyginti su pradiniu. Vartojant ekulizumabą, nė vienam pacientui nebuvo reikalinga nauja dializė.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetika ir veikliųjų medžiagų metabolizmas

Biotransformacija

Retikuloendotelinės sistemos ląstelėse žmogaus antikūnus veikia endocitozė. Ekulizumabo sudėtyje yra tik natūraliai susidarančios aminorūgštys, ir nėra žinomų aktyvių metabolitų. Daugiausia žmogaus antikūnus į smulkius peptidus ir aminorūgštis katabolizuoja lizosominiai fermentai.

Eliminacija

Nėra atlikta specialių tyrimų, norint įvertinti ekulizumabo pašalinimo / eliminacijos kelius per kepenis, inkstus, plaučius ar virškinimo traktą. Esant sveikiems inkstams, antikūnai neišskiriami ir nepatenka į filtravimą dėl savo dydžio.

Farmakokinetiniai duomenys

Buvo atlikta standartinio 1 sekcijos modelio analizė, siekiant nustatyti kartotinės dozės farmakokinetinius duomenis. Tyrime dalyvavo 40 PNH pacientų. Buvo nustatyti vidutiniai klirensai ($0,31 \pm 0,12$ ml/val./kg), pasiskirstymo tūris ($110,3 \pm 17,9$ ml/kg) ir pusinės eliminacijos laikas ($11,3 \pm 3,4$ dienos). Pusiausvyros fazė taikant dozavimo PNH sergantiems suaugusiems režimą pasiekama per 4 savaites.

PNH sergančių pacientų organizme farmakodinaminis aktyvumas tiesiogiai susijęs su ekulizumabo serumo koncentracijomis, ir palaikant žemiausią lygį, aukštesnį už ≥ 35 mikrogramus/ml, daugumai PNH sergančių pacientų iš esmės visiškai nuslopina hemolizės aktyvumą.

Buvo atlikta standartinio 1 sekcijos modelio antra populiacijos farmakokinetikos (FK) analizė naudojant kartotinių dozių FK duomenis iš C08-002A/B ir C08-003A/B tyrimų su 37 aHUS sergančiais pacientais, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis ekulizumabo dozėmis. Šiame modelyje tipiškas aHUS sergančio paciento, kurio svoris 70 kg, Ekulizumabo klirensas buvo 0,0139 l/val. ir paskirstymo tūris 5,6 l. Pusinės eliminacijos laikas buvo 297 val. (maždaug 12,4 dienos).

Iš 22 aHUS sergančių vaikų populiacijos pacientų, kurie aHUS C10-003 tyrimo metu buvo gydomi rekomenduojamomis ekulizumabo dozėmis, kartotinių dozių farmakokinetikos (FK) duomenimis, buvo taikomas antras populiacijos FK modelis. Ekulizumabo klirensas ir pasiskirstymo tūris priklauso nuo kūno svorio, tuo paremtas svorio kategorijomis pagrįstas vaikų populiacijos pacientų gydymas rekomenduojamomis dozėmis (žr. 4.2 skyrių). Ekulizumabo klirenso vertės aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams buvo 10,4, 5,3 ir 2,2 ml/val., esant atitinkamai 70, 30 ir 10 kg kūno svoriui, atitinkamos pasiskirstymo tūrio vertės buvo 5,23, 2,76 ir 1,21 l. Atitinkamas pusinės eliminacijos laikas liko beveik nepakitęs intervale nuo 349 iki 378 val. (maždaug nuo 14,5 iki 15,8 dienos).

Ekulizumabo klirensas ir pusinės eliminacijos laikas taip pat buvo vertinami plazmos pakeitimo procedūros metu. Dėl plazmos pakeitimo ekulizumabo koncentracija sumažėjo maždaug 50 % po valandos trukmės procedūros, ekulizumabo pusinės eliminacijos laikas sumažėjo iki 52,4 valandos. Reikia skirti papildomai ekulizumabo, kai aHUS sergantiems pacientams kartu yra taikoma plazmos infuzija ar pakeitimas (žr. 4.2 skyrių).

Greitas ir ilgalaikis terminalinio komplemento aktyvumo sumažėjimas buvo stebimas visiems aHUS sergantiems pacientams, kurie buvo gydomi rekomenduojamomis ekulizumabo dozėmis. aHUS sergančių pacientų organizme farmakodinaminis aktyvumas tiesiogiai susijęs su ekulizumabo serumo koncentracijomis, ir palaikant žemiausią lygį, aukštesnį už 50-100 mikrogramų/ml, daugumai aHUS sergančių pacientų iš esmės visiškai nuslopina terminalinio komplemento aktyvumą.

FK duomenys PNH ir aHUS sergančių pacientų populiacijose buvo panašūs. Farmakodinaminis aktyvumas, vertinamas pagal laisvojo C5 < 0,5 mikrogramo/ml koncentraciją, koreliuoja su iš esmės visiška terminalinio komplemento aktyvumo blokada pacientams, sergantiems PNH ir aHUS.

Ypatingos pacientų grupės

Tikslinių tyrimų, siekiant įvertinti ekulizumabo vartojimo farmakokinetines savybes ypatingose pacientų grupėse, nustatytose pagal lytį, rasę, amžių (geriatrinę grupę) arba pagal tai, ar yra sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, atlikta nebuvo.

Tyrimų, kuriuose dalyvavo PNH ir aHUS sergantys pacientai, duomenų populiacijos FK (PopFK) analizė parodė, kad lytis, rasė, amžius (senyvas) arba sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija neturėjo įtakos ekulizumabo FK.

Vaikų populiacija

Ekulizumabo farmakokinetika buvo vertinama tyrime M07-005, kuriame dalyvavo PNH sergantys pacientai vaikų populiacijos pacientai (nuo 11 iki mažiau kaip 18 metų) ir tyrimuose C08-002, C08-003, C09-001r ir C10-003, kuriuose dalyvavo aHUS sergantys vaikų populiacijos pacientai (nuo 2 mėnesių iki mažiau kaip 18 metų). PopFK analizė parodė, kad PNH ir aHUS atveju kūno svoris buvo reikšminga kovariantė, dėl kurios vaikų populiacijos pacientams reikia skirti kūno svorį atitinkančią dozę.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ekulizumabo specifiskumas C5 atžvilgiu žmogaus serume buvo įvertintas dviejų tyrimų *in vitro* metu.

Ekulizumabo kryžminis reaktyvumas audiniuose buvo įvertintas, nustatant prisijungimą prie 38 žmogaus audinių terpės. Šiame tyrime tirta C5 ekspresija žmogaus audinių terpėse atitinka paskelbtas C5 ekspresijos ataskaitas, kadangi C5 buvo aptiktas lygiuosiuose raumenyse,

skersaruožuose raumenyse ir inkstų proksimalinių kanalėlių epitelyje. Nebuvo pastebėta netikėto audinių kryžminio reaktyvumo.

Ekulizumabo poveikio gyvūnų reprodukcinėms funkcijoms tyrimų neatlikta dėl nepakankamo farmakologinio aktyvumo ne žmonėms.

26 savaičių trukmės toksiškumo tyrimų, atliktų su pelėmis su surogatiniu antikūnu, nukreiptu prieš pelių C5, metu gydymas neturėjo įtakos tiriamiems toksiškumo parametrams. Hemolitinis aktyvumas tyrimų metu buvo veiksmingai slopinamas tiek pelių patinams, tiek patelėms.

Atliekant reprodukcinius toksikologinius pelių tyrimus su surogatiniu terminalinius komplementus slopinančiu antikūnu, kuris buvo naudojamas C5 blokados reprodukciniui saugumui įvertinti, nepastebėta akivaizdžių su gydymu susijusių reiškinų ar šalutinio poveikio. Šiuose tyrimuose buvo vertinamas vaisingumas ir ankstyvas embrionų vystymasis, toksinis poveikis vystymuisi ir prenatalinis bei postnatalinis vystymasis.

Kai vaisingas peles paveikė gemalo organų formavimosi metu atsiradęs antikūnas, ištyrus 230 jauniklių, kurių motinos gavo didelę antikūno dozę (apie 4 kartus didesnę nei rekomenduojama ekulizumabo dozė žmonėms, apskaičiuota pagal santykinį kūno svorį), buvo pastebėti du tinklainės displazijos ir vienas išvaržos atvejis. Vis dėlto dėl vaistinio preparato vartojimo nepadidėja persileidimų arba naujagimių mirčių skaičius.

Ekulizumabo genotoksiškumo ir galimo kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio fosfatas heptahidratas
Trehalozė dihidratas
Polisorbatas 80 (E 433)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Prieš praskiedžiant

3 metai, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Epysqli galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje vieną ne ilgesnį kaip 2 mėnesių laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistinį preparatą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Praskiedus

Išėmus iš šaldytuvo, kiekvienu toliau nurodytu skiedikliu praskiestas tirpalas cheminiu ir fiziniu požiūriu išlieka stabilus, kaip nurodyta toliau:

- praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu: 3 mėnesius, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir po to laikant ne ilgiau kaip 72 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C);

- praskiedus 5 % gliukozės tirpalu vandenyje: 24 valandas, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje ir, išėmus iš šaldytuvo, laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C).

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, infuzinį tirpalą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis nėra iš karto vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atidarius pakuotę atsako vartotojas; paprastai leidžiama laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus tuos atvejus, kai buvo skiedžiama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistinio preparato prieš praskiedžiant laikymo sąlygos laikant iki 30 °C temperatūroje pateikiamos 6.3 skyriuje.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas (I tipo stiklinis), kuriame yra 30 ml koncentrato, su kamšteliu (dengta chlorinta butilo guma), padengtu aliuminio sandarikliu, ir nuimamu polipropileno dangteliu.

Pakuotėje yra vienas flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojimą Epysqli tirpalas turi būti vizualiai patikrintas ir nustatyta, ar nėra kietųjų dalelių ar spalvos pakitimų. Pastebėjus pašalinių medžiagų dalelių ar spalvos pakitimų, jo vartoti negalima.

Instrukcijos

Vaistinis preparatas turi būti paruoštas ir praskiestas pagal geros praktikos taisykles, ypatingą dėmesį skiriant aseptikos reikalavimams.

Steriliu švirkštu ištraukite visą Epysqli kiekį iš flakono(-ų).

Rekomenduojamą dozę suleiskite į infuzinį maišelį.

Praskieskite Epysqli tirpalą iki galutinės 5 mg/ml koncentracijos, pridėdami į infuzinį maišelį 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo arba 5 % gliukozės tirpalo.

Galutinis 5 mg/ml praskiesto tirpalo kiekis 300 mg dozei yra 60 ml, 600 mg dozei – 120 ml, 900 mg dozei – 180 ml ir 1 200 mg dozei – 240 ml. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

Švelniai sujudinkite infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas tirpalas, kad vaistinis preparatas gerai susimaišytų su skiedikliu.

Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia palaikyti aplinkos temperatūroje, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros (iki 30 °C).

Nevartoti vaistinio preparato likučių flakone.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1735/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas susitaria su kiekviena nacionaline kompetentinga institucija dėl mokomosios medžiagos, įskaitant paciento korteles, detalių. Jis turi įdiegti šias programas nacionaliniu lygmeniu, siekiant užtikrinti, kad: visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie gali skirti ekulizumabo, būtų pateikta atitinkama mokomoji medžiaga; visiems pacientams, kurie bus gydomi ekulizumabu, būtų pateikta paciento kortelė. receptus išrašantiems gydytojams ar vaistininkams, kurie ketina išrašyti ir (ar) išduoti Epysqli, turi būti siunčiami priminimai apie vakcinaciją.

Mokomoji medžiaga turi būti suderinta su nacionalinėmis kompetentingomis institucijomis. Joje turi būti pateikta ši informacija:

- Preparato charakteristikų santrauka.
- Pakuotės lapelis – informacija vartotojui.
- Sveikatos priežiūros specialisto vadovas.
- Paciento / tėvų / globėjo vadovas.
- Paciento kortelė.
- Priminimai apie vakcinaciją siunčiami receptus išrašantiems gydytojams arba vaistininkams, kurie ketina išrašyti ir (ar) išduoti Epysqli.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtoje edukacinėje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka.
- Sveikatos priežiūros specialisto vadovas.

Sveikatos priežiūros specialisto vadove turi būti pateikta toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Gydydamas ekulizumabu didina sunkios infekcijos ir sepsio, ypač *Neisseria meningitidis* bei kitų *Neisseria* rūšių, įskaitant diseminuotą gonorėją, riziką.
- Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia meningokokinės infekcijos požymių.
- Likus dviems savaitėms iki ekulizumabo vartojimo pacientus būtina paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis* ir (ar) taikyti profilaktinį gydymą antibiotikais. Pacientai turi būti skiepijami ir revakcinuojami pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.
- Būtinybė paaiškinti ir užtikrinti, kad pacientai, tėvai ar globėjai suprastų:
 - gydymo ekulizumabu riziką;
 - sepsio ir (arba) sunkios infekcijos požymius ir simptomus bei kokių veiksmų reikia imtis;
 - paciento / tėvų / globėjo vadovą ir jo turinį;
 - būtinybę nešiotis paciento saugumo kortelę ir pasakyti sveikatos priežiūros specialistui, kad pacientė (-as) yra gydoma (-s) ekulizumabu;
 - vakcinacijos ir profilaktinio gydymo antibiotikais būtinybę bei revakcinacijos pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos naudojimo gaires poreikį.

Pacientams, tėvams ir globėjams skirtoje edukacinėje medžiagoje turi būti:

- Pakuotės lapelis – informacija vartotojui.
- Paciento / tėvų / globėjo vadovas.
- Paciento kortelė.

Paciento / tėvų / globėjų vadove turi būti pateikiama toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Gydydamas ekulizumabu didina sunkios infekcijos, ypač *Neisseria meningitidis* bei kitų *Neisseria* rūšių, įskaitant diseminuotą gonorėją, riziką.
- Sunkios infekcijos požymiai ir simptomai bei būtinybė gauti skubią medicininę priežiūrą.
- Paciento kortelė ir būtinybė ją nešiotis bei pasakyti gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, kad pacientas yra gydomas ekulizumabu.
- Vakcinacijos nuo meningokokinės infekcijos ir (arba) profilaktinio gydymo antibiotikais taikymo prieš gydymą ekulizumabu svarba.
- Pacientas turi būti skiepijamas ir revakcinuojamas pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.
- Būtinybė prieš gydymą ekulizumabu paskiepyti vaikus nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.
- Stiprios trombinės mikroangiopatijos komplikacijos rizika (aHUS sergantiems pacientams), nutraukus ar atidėjus ekulizumabo vartojimą, požymiai ir simptomai bei rekomendacija prieš nutraukiant ar atidedant ekulizumabo vartojimą pasitarti su vaistą skiriančiu specialistu.

Paciento kortelėje turi būti ši informacija:

- Infekcijos ir sepsio požymiai bei simptomai.

- Įspėjimas kreiptis skubios medicininės pagalbos, jei yra pirmiau nurodytos būklės.
- Nurodymas, kad pacientas vartoja ekulizumabo.
- Nurodymas, kad pacientas turi būti skiepijamas arba revakcinuojamas pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.
- Skiepijimo ir revakcinacijos datos turi būti įrašytos paciento kortelėje.
- Kontaktinė informacija, kur sveikatos priežiūros specialistas gali gauti daugiau informacijos.

Registruotojas turi kasmet siųsti vaisto išrašantiems asmenims arba vaistininkams, kurie išrašo arba išduoda ekulizumabo, priminimą, kad vaistą išrašantis asmuo ar vaistininkas patikrintų, ar jo (jos) ekulizumabo vartojantiems pacientams reikalinga (kartotinė) vakcinacija nuo Neisseria meningitidis.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Epysqli 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ekulizumabas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename 30 ml flakone yra 300 mg ekulizumabo (10 mg/ml)
Po praskiedimo galutinė infuzijai paruošto tirpalo koncentracija yra 5 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas heptahidratas, trehalozė dihidratas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos galite rasti pakuotės lapelyje

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas su 30 ml (10 mg/ml)

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Praskiedus leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Perskaitykite pakuotės lapelį, kuriame nurodytas praskiesto vaisto tinkamumo laikas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/23/1735/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONAS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Epysqli 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui
ekulizumabas
Praskiedus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

30 ml (10 mg/ml)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Epysqli 300 mg koncentratas infuziniam tirpalui ekulizumabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Epysqli ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Epysqli
3. Kaip vartoti Epysqli
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Epysqli
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Epysqli ir kam jis vartojamas

Kas yra Epysqli

Epysqli veiklioji medžiaga ekulizumabas, priklauso vaistų kategorijai, vadinamai monokloniniais antikūnais. Ekulizumabas prisijungia prie tam tikro baltymo, sukeliančio organizmo uždegimą, ir slopina jo veiklą, taip užkirsdamas kelią Jūsų organizmo sistemoms atakuoti ir naikinti pažeidžiamas kraujo ląsteles, inkstus, raumenis arba akių nervus ir nugaros smegenis.

Kam Epysqli vartojamas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija

Epysqli skiriamas gydyti pacientus suaugusiuosius ir vaikus, sergančius tam tikra kraujo sistema pažeidžiančia liga, vadinama paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH). PNH sergančių pacientų raudonieji kraujo kūneliai gali būti sunaikinti. Tai sukelia mažakraujystę (anemiją), nuovargį, veiklos sunkumus, skausmą, patamsėjusį šlapimą, oro trūkumą ir kraujo krešulių susidarymą. Ekulizumabas gali užkirsti kelią uždegiminiams procesams organizme ir neleisti jam naikinti dėl PNH pažeistų kraujo kūnelių.

Atipinis hemolizinis-ureminis sindromas

Epysqli taip pat skiriamas gydyti pacientus, sergančius tam tikra kraujo sistema ir inkstus pažeidžiančia liga, vadinama atipiniu hemoliziniu-ureminiu sindromu (aHUS). aHUS sergančių pacientų inkstus ir kraujo ląsteles, įskaitant trombocitus, gali pažeisti uždegimas, dėl kurio gali sumažėti kraujo ląstelių kiekis (trombocitopenija ir anemija), sutrikti arba visai sustoti inkstų veikla, gali formuotis kraujo krešuliai, pasireikšti nuovargis ir veiklos sunkumai. Ekulizumabas blokuoja organizmo atsaką į uždegimą ir jo savybes atakuoti ir naikinti pažeidžiamas jo paties kraujo ir inkstų ląsteles.

2. Kas žinotina prieš vartojant Epysqli

Epysqli vartoti draudžiama:

- jeigu yra alergija ekulizumabui, baltymams, išgautiems iš pelių produktų, kitiems monokloniniams antikūnams arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs neskiepytas nuo meningokokinės infekcijos, nebent vartojate antibiotikų, kad būtų sumažinta infekcijos rizika iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas;
- jeigu Jums pasireiškė meningokokinė infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Meningokokinių ir kitų *Neisseria* infekcijų pavojus

Gydymas Epysqli gali sumažinti natūralų atsparumą infekcijoms, ypač atsparumą tam tikriems organizmams, sukeliantiems meningokokinę infekciją (sunki galvos smegenų dangalų infekcija ir sepsis) bei kitas *Neisseria* infekcijas, įskaitant diseminuotą gonorėją.

Prieš pradėdami gydymą Epysqli, būtinai pasitarkite su gydytoju ir bent jau prieš dvi savaites iki jo pradžios pasiskiepykite nuo *Neisseria meningitidis*, organizmo, sukeliančio meningokokinę infekciją, arba vartokite antibiotikų, kad sumažintumėte infekcijos riziką iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas bei įsitikinkite, kad nesibaigė jūsų skiepo nuo meningokokinės infekcijos galiojimo laikas. Taip pat būtina žinoti, kad vakcinacija ne visais atvejais padeda apsisaugoti nuo šios rūšies infekcijos. Remdamasis nacionalinėmis rekomendacijomis jūsų gydytojas gali nuspręsti, kad jums reikia taikyti papildomas priemones, siekiant išvengti infekcijos.

Jeigu Jums yra gonorėjos rizika, tai prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Meningokokinės infekcijos simptomai

Kadangi pacientams, vartojantiems Epysqli, labai svarbu greitai nustatyti ir pradėti gydyti tam tikros rūšies infekcijas, jūs gausite kortelę, kurioje išvardyti specifiniai pirmieji simptomai, ir kurią turite nešiotis su savimi. Ši kortelė vadinasi: „Paciento kortelė“.

Jei Jums pasireiškė kuris nors iš žemiau išvardytų simptomų, tuoj pat kvieskite gydytoją:

- galvos skausmas, šleikštulys ar vėmimas;
- galvos skausmas, kaklo ar nugaros raumenų sustingimas;
- karščiavimas;
- išbėrimas;
- sumišimas;
- stiprūs raumenų skausmai kartu su gripo simptomais;
- jautrumas šviesai.

Meningokokinės infekcijos gydymas kelionės metu

Jei ruošiatės keliauti po atokius regionus, kur nėra galimybės kreiptis į gydytoją arba kurį laiką neįmanoma gauti medicininių paslaugų, jūsų gydytojas gali iš anksto imtis prevencinių priemonių ir išrašyti jums receptą antibiotikams, veikiantiems *Neisseria meningitidis*, kuriuos jums reikia turėti su savimi. Jei pajutote kurį nors iš anksčiau išvardytų simptomų, vartokite antibiotikų, kaip nurodyta gydytojo. Turėkite omenyje, kad būtina kaip galima greičiau kreiptis į gydytoją, net jei išgėrę antibiotikų jaučiatės geriau.

Infekcijos

Prieš gydymo Epysqli pradžią, informuokite gydytoją, jei sergate kokiomis nors infekcijomis.

Alerginės reakcijos

Epysqli sudėtyje yra baltymo, o baltymai kai kuriems žmonėms gali sukelti alergines reakcijas.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesni kaip 18 metų pacientai turi būti skiepijami nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos.

Senyvi žmonės

Nereikia jokių specialių atsargumo priemonių gydant 65 metų ir vyresnius pacientus.

Kiti vaistai ir Epysqli

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vaisingo amžiaus moterys

Reikia apsvarstyti galimybę vaisingo amžiaus moterims naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 5 mėnesius po gydymo.

Nėštumas / žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Epysqli gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Epysqli sudėtyje yra natrio

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu, šio vaisto didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,47 g natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 23,4 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Praskiedus 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu, šio vaisto didžiausioje 240 ml dozėje yra 0,26 g natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 12,8 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Epysqli sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto flakone (30 ml flakone) yra 6,6 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,66 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę suaugusiems pacientams ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems daugiau kaip 10 kg, bei atitinka 1,32 mg/kg arba mažiau, vartojant didžiausią dozę vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems nuo 5 iki mažiau kaip 10 kg. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate / Jūsų vaikas yra alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Epysqli

Mažiausiai 2 savaites prieš pradėdant gydymą Epysqli, gydytojas Jus paskiepys nuo meningokokinės infekcijos, jei anksčiau nesiskiepijote, arba, jei baigėsi skiepo galiojimo laikas. Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnio amžiaus nei galima skiepyti arba jeigu Jūs nebuvote paskiepytas bent 2 savaites iki gydymo Epysqli pradžios, gydytojas skirs antibiotikų, kad būtų sumažinta infekcijos rizika iki kol praeis 2 savaitės po to, kai buvote paskiepytas.

Jūsų gydytojas paskiepys jaunesnį kaip 18 metų vaiką nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinės infekcijos, griežtai laikydamasis nacionalinių vakcinacijos rekomendacijų kiekvienai amžiaus grupei.

Tinkamo vartojimo instrukcija

Gydymą atlikti gali gydytojas ar kitas medicinos darbuotojas, sulašindamas praskiestą Epysqli flakono turinį iš lašelinės maišelio pro vamzdelį tiesiai į veną. Pradiniu etapu vadinamos gydymo pradžios rekomenduojama trukmė yra virš 4 savaičių, po to eina palaikomasis etapas.

Jeigu šį vaistinį preparatą vartojate PNH gydymui

Suaugusiems

- **Pradinis etapas**
Per pirmąsias keturias savaites gydytojas kas savaitę turi atlikti praskiesto Epysqli infuziją į veną. Kiekvienos infuzijos dozė yra 600 mg (2 flakonai po 30 ml), ir ji trunka 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
- **Palaikomasis etapas**
 - Penktąją savaitę gydytojas sulašina į veną 900 mg praskiesto Epysqli dozę (3 flakonus po 30 ml) per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
 - Pasibaigus penktajai savaitei, gydytojas skirs 900 mg praskiesto Epysqli dozę kas dvi savaites kaip ilgalaikį gydymą.

Jeigu šį vaistinį preparatą vartojate aHUS gydymui

Suaugusiems

- **Pradinis etapas**
Per pirmąsias keturias savaites gydytojas kas savaitę turi atlikti praskiesto Epysqli infuziją į veną. Kiekvienos infuzijos dozė yra 900 mg (3 flakonai po 30 ml), ir ji trunka 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
- **Palaikomasis etapas**
 - Penktąją savaitę gydytojas sulašina į veną iki 1 200 mg praskiesto Epysqli dozę (4 flakonai po 30 ml) per 25-45 minutes (35 minutes $\pm$ 10 minučių).
 - Pasibaigus penktajai savaitei, gydytojas skirs iki 1 200 mg dozę praskiesto Epysqli (4 flakonai po 30 ml) kas dvi savaites kaip ilgalaikį gydymą.

Vaikams ir paaugliams

PNH arba aHUS sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie sveria 40 kg ir daugiau, skiriama suaugusiųjų dozė.

PNH arba aHUS sergantiems vaikams ir paaugliams, kurie sveria mažiau kaip 40 kg, skiriama mažesnė dozė, atsižvelgiant į jų kūno svorį. Dozę apskaičiuos gydytojas.

Jaunesniems kaip 18 metų PNH ir aHUS sergantiems vaikams ir paaugliams:

Kūno svoris	Pradinis etapas	Palaikomasis etapas
30-< 40 kg	600 mg per savaitę pirmąsias 2 savaites	900 mg trečiąją savaitę; vėliau 900 mg kas 2 savaites
20-< 30 kg	600 mg per savaitę pirmąsias 2 savaites	600 mg trečiąją savaitę; vėliau 600 mg kas 2 savaites
10-< 20 kg	600 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 2 savaites
5-< 10 kg	300 mg vienkartinė dozė pirmąją savaitę	300 mg antrąją savaitę; vėliau 300 mg kas 3 savaites

Po kiekvienos infuzijos Jus reikia stebėti maždaug vieną valandą. Visada tiksliai laikykitės gydytojo nurodymų.

Ką daryti pavartojus per didelę Epysqli dozę?

Jei manote, kad netyčia pavartojote didesnę, negu Jums paskirta, Epysqli dozę, pasitarkite su gydytoju.

Pamiršus pavartoti Epysqli

Jei pamiršote pavartoti dozę, tuoj pat kreipkitės į gydytoją ir perskaitykite žemiau pateiktą skyrių „Nustojus vartoti Epysqli“.

Nustojus vartoti Epysqli, jei sergate PNH

Nutraukus ar baigus gydymą Epysqli, gali pasikartoti PNH simptomai. Gydytojas turi su jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti galimus pavojus. Gydytojas turi nuolat jus stebėti.

Kaip vieną iš pavojų, nustojus vartoti Epysqli, galima paminėti suirusių raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimą, kuris gali sukelti:

- žymų raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimą (anemiją);
- minčių susipainiojimą arba Jūsų budrumo pokyčius;
- krūtinės skausmą arba anginą;
- kreatinino kiekio kraujyje padidėjimą (inkstų sutrikimus);
- trombozę (kraujo krešulius).

Jei jums pasireiškė bet kuris šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Epysqli, jei sergate aHUS

Nutraukus ar baigus gydymą, gali pasikartoti aHUS simptomai. Gydytojas turi su jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti galimus pavojus. Gydytojas turi nuolat jus stebėti bent 12 savaičių.

Kaip vieną iš pavojų, nustojus vartoti Epysqli, galima paminėti trombocitų uždegimą, kuris gali sukelti:

- žymų trombocitų skaičiaus sumažėjimą (trombocitopenija),
- žymų raudonųjų kraujo ląstelių irimo padidėjimą,
- retesnę šlapinimąsi (inkstų problemas),
- kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimą (inkstų sutrikimus),
- minčių susipainiojimą arba Jūsų budrumo pokyčius,
- krūtinės skausmą arba anginą,
- dusulį,
- trombozę (kraujo krešulius).

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas turi su jumis aptarti galimą šalutinį poveikį ir paaiškinti Epysqli privalumus bei pavojus.

Sunkiausias šalutinis poveikis buvo meningokokinis sepsis (dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)).

Jeigu Jums pasireiškė bent vienas iš meningokokinės infekcijos simptomų (žr. 2 skyriuje „Meningokokinių ir kitų *Neisseria* infekcijų pavojus“), reikia nedelsiant pranešti gydytojui.

Jei nesate tikri dėl žemiau išvardyto šalutinio poveikio, paprašykite gydytojo jį paaiškinti.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- galvos skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:

- plaučių uždegimas (pneumonija), peršalimas (nazofaringitas), šlapimo sistemos infekcinė liga (šlapimo takų infekcija);
- mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (leukopenija), raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, dėl kurio pabąla oda, juntamas silpnumas ar dusulys;
- nesugebėjimas užmigti;
- svaigulys, padidėjęs kraujospūdis;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcinė liga, kosulys, ryklės skausmas (ryklės ir gerklės skausmas), bronchitas, pūslelės ant lūpų peršalus (paprastoji pūslelinė);

- viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, bėrimas, plaukų slinkimas (alopecija), odos niežulys (niežėjimas);
- sąnarių (rankų ir kojų) skausmai, galūnių (rankų ir kojų) skausmas;
- karščiavimas, drebulys, nuovargis, į gripą panaši liga;
- su infuzija susijusi reakcija.

Nedažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų:

- sunki infekcinė liga (meningokokinė infekcija), sepsis, sepsinis šokas, virusinė infekcinė liga, apatinių kvėpavimo takų infekcija, skausmas skrandžio srityje (virškinimo trakto infekcinė liga), šlapimo pūslės uždegimas (cistitas);
- infekcija, grybelinė infekcija, pūlių kaupimasis (abscesas), tam tikro tipo odos infekcija (celiulitas), gripas, sinusitas, dantų infekcija (abscesas), dantenų infekcija;
- santykinai mažas trombocitų kiekis kraujyje (trombocitopenija), sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių, vadinamų limfocitais, kiekis kraujyje (limfopenija), juntamas širdies plakimas;
- sunki alerginė reakcija, sukelianti pasunkėjusį kvėpavimą arba svaigulį (anafilaksinė reakcija), padidėjęs jautrumas;
- apetito praradimas;
- depresija, nerimas, nuotaikos pokyčiai, miego sutrikimas;
- kūno dalies dilgčiojimas (parestezija), drebinimas, skonio jutimo sutrikimai (disgeuzija), alpulis;
- neaiškus regėjimas;
- ūžesys ausyse, galvos svaigimas (*vertigo*);
- staigus ir greitai pasireiškiantis labai aukštas kraujospūdis, sumažėjęs kraujospūdis, karščio pylimas, venų sutrikimai;
- dispnėja (pasunkėjęs kvėpavimas), kraujavimas iš nosies, užkimšta nosis (nosies gleivinės paburkimas), gerklės dirginimas, sloga (rinorėja);
- pilvaplėvės (daugumą pilvo ertmės organų dengiančio audinio) uždegimas, vidurių užkietėjimas, diskomfortas skrandyje pavalgis (dispepsija), pilvo pūtimas;
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas;
- dilgėlinė, odos paraudimas, sausa oda, raudonos arba violetinės dėmės po oda, padidėjęs prakaitavimas, odos uždegimas;
- raumenų mėšlungis, raumenų skausmai, nugaros ir kaklo skausmas, kaulų skausmas;
- inkstų sutrikimas, pasunkėjęs ar skausmingas šlapinimasis (dizurija), kraujas šlapime;
- spontaniinė varpos erekcija;
- patinimas (edema), diskomfortas krūtinėje, silpnumo pojūtis (astenija), krūtinės skausmas, skausmas infuzijos vietoje, drebulys;
- kraujo tūrio dalies, kurią užima raudonieji kraujo kūneliai sumažėjimas, deguonį pernešančio baltymo raudonuosiuose kraujo kūneliuose kiekio sumažėjimas.

Retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų:

- grybelių sukelta infekcija (*Aspergillus* infekcija), sąnario infekcija (bakterinis artritas), *Haemophilus* sukelta infekcinė liga, impetiga, bakterinė lytiniu keliu plintanti liga (gonorėja);
- odos auglys (melanoma), kaulų čiulpų sutrikimas;
- raudonųjų kraujo kūnelių irimas (hemolizė), ląstelių sukibimas, nenormalus krešėjimo faktorius, sutrikęs kraujo krešėjimas;
- su padidėjusiu skydliaukės aktyvumu susijusi liga (Greivso [*Graves*] liga);
- nenormalūs sapnai;
- akies dirginimas;
- kraujosruvos;
- neįprastas skrandžio turinio grįžimas stemple, dantenų skausmas;
- odos ir (arba) akių pageltimas (gelta);
- odos spalvos sutrikimas;
- burnos raumens spazmas, sąnarių patinimas;
- menstruacijų sutrikimas;
- nenormalus į veną leidžiamo vaisto ištekėjimas iš venos, nenormalus pojūtis infuzijos vietoje, karščio pojūtis.

Dažnis nežinomas: dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis:

- kepenų pažeida.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Epysqli

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Gamintojo pakuotėje laikomus Epysqli flakonus galima išimti iš šaldytuvo **tik vienam ne ilgesniam kaip 2 mėnesių laikotarpiui**, laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Pasibaigus šiam laikotarpiui, vaistą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiestas vaistas turi būti vartojamas per 24 valandas ir laikomas 2 °C – 8 °C arba kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C). Tačiau jeigu tirpalas ruošiamas aseptinėmis (steriliomis) sąlygomis, jį galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 3 mėnesius ir dar 72 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), jeigu skiedžiama 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Epysqli sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ekulizumabas (viename flakone yra 300 mg/30 ml, t. y. 10 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra:
 - natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (žr. 2 skyriuje „Epysqli sudėtyje yra natrio“)
 - dinatrio fosfatas heptahidratas (žr. 2 skyriuje „Epysqli sudėtyje yra natrio“)
 - trehalozė dihidratas
 - polisorbatas 80
- Tirpiklis: injekcinis vanduo
- Epysqli sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80. Žr. 2 skyriuje.

Epysqli išvaizda ir kiekis pakuotėje

Epysqli yra tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui (pakuotėje yra vienas 30 ml flakonas). Epysqli yra skaidrus ir bespalvis tirpalas.

Registruotojas ir gamintojas

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
Nyderlandai

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Pharmachim S.A.
Τηλ: +30 210 330 3985

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Epysqli ruošimo instrukcija sveikatos priežiūros specialistams

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

1- Kaip Epysqli tiekiamas?

Kiekviename Epysqli flakone yra 30 ml vaistinio preparato tirpalo, kuriame ištirpinta 300 mg veikliosios medžiagos.

2- Prieš vartojimą

Vaistas turi būti paruoštas ir praskiestas pagal geros praktikos taisykles, ypatingą dėmesį skiriant aseptikos reikalavimams.

Epysqli paruošti vartojimui gali tik kvalifikuotas medicinos darbuotojas, naudojantis aseptikos metodus.

- Vizualiai patikrinti Epysqli tirpalą ir nustatyti, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pakitimų.
- Steriliu švirkštu ištraukti reikiamą Epysqli kiekį iš flakono(-ų).
- Įleisti rekomenduojamą dozę į infuzinį maišelį.
- Atskiesti Epysqli iki galutinės 5 mg/ml koncentracijos (pradinė koncentracija padalinta iš 2), pridedant į infuzinį maišelį atitinkamą kiekį skiediklio. 300 mg dozėms reikia 30 ml Epysqli (10 mg/ml) ir 30 ml skiediklio. 600 mg dozėms reikia 60 ml Epysqli (10mg/ml) 60 ml skiediklio. 900 mg dozėms reikia 90 ml Epysqli ir 90 ml skiediklio. 1 200 mg dozėms reikia 120 ml Epysqli ir 120 ml skiediklio Galutinis 5 mg/ml praskiesto Epysqli tirpalo kiekis yra 60 ml 300 mg dozėms, 120 ml 600 mg dozėms arba 180 ml 900 mg dozėms arba 240 ml 1 200 mg dozėms.
- Skiedikliai: 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekcinis tirpalas arba 5 % gliukozės tirpalas vandenyje.
- Švelniai sujudinti infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas Epysqli tirpalas, kad vaistinis preparatas gerai susimaišytų su skiedikliu.
- Praskiestą tirpalą prieš vartojimą reikia palaikyti aplinkos temperatūroje, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros (ne aukštesnės kaip 30 °C).
- Praskiesto tirpalo negalima šildyti mikrobangų krosnelėje arba taikant kitą karščio šaltinį, išskyrus vyraujančią kambario temperatūrą.
- Negalima vartoti vaistinio preparato likučių flakone.
- Išėmus iš šaldytuvo, praskiestas Epysqli tirpalas gali būti laikomas 2 °C – 8 °C arba kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C) iki 24 valandų. Tačiau jeigu tirpalas ruošiamas aseptinėmis (steriliomis) sąlygomis, jį galima laikyti šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 3 mėnesius ir dar 72 valandas kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), jeigu skiedžiama 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, 4,5 mg/ml (0,45 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

3- Vartojimas

- Epysqli į veną negalima sušvirkšti iš karto arba boliuso būdu.
- Epysqli turi būti lašinamas kaip infuzija į veną.
- Praskiestas Epysqli tirpalas turi būti lašinamas kaip infuzija į veną 25-45 minutes (35 minutes ± 10 minučių) suaugusiems pacientams ir 1-4 valandas jaunesniems kaip 18 metų pacientams vaikams, naudojant lašelinę, pompą su švirkštu arba infuzinę pompą. Lašinimo pacientui metu praskiesto Epysqli tirpalo apsaugoti nuo šviesos nebūtina.

Po infuzijos pacientą reikia vieną valandą stebėti. Jei vartojant Epysqli pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojo nuožiūra būtina sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti. Jei infuzijos greitis sumažinamas, bendra infuzijos trukmė suaugusiems negali viršyti dviejų valandų, o jaunesniems kaip 18 metų vaikams – keturių valandų.

4- Specialios preparato ruošimo ir laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Gamintojo pakuotėje laikomus Epysqli flakonus galima išimti iš šaldytuvo tik vienam ne ilgesniam kaip 2 mėnesių laikotarpiui, laikant kambario temperatūroje (ne aukštesnėje kaip 30 °C), bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos.

Pasibaigus šiam laikotarpiui, preparatą vėl galima padėti į šaldytuvą.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.