

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Epysqli 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ekulizumaba (*Eculizumab*) (10 mg/ml).

Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

Ekulizumabs ir humanizēta monoklonālā (IgG_{2/4κ}) antivielā, kas iegūta Ķīnas kāmjā olnīcu (*Chinese hamster ovary*, CHO) šūnu līnijā, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, bezkrāsains šķīdums ar pH 7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Epysqli ir paredzēts pieaugušo un bērnu ārstēšanai ar:

- paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria* - PNH). Pierādījumi par klīnisko ieguvumu ir demonstrēti pacientiem ar hemolīzi ar klīnisko(-iem) simptomu(-iem), kurš(-i) norāda uz slimības augstu aktivitāti, neskatoties uz transfūzijas vēsturi (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- atipisku hemolītiski urēmisko sindromu (*atypical haemolytic uremic syndrome* - aHUS) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Epysqli ir jāievada veselības aprūpes speciālistam un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar nieru slimībām ārstēšanā.

Infūzijas ievadīšanu mājas apstākļos var apsvērt pacientiem, kuriem klīnikā bijusi laba infūziju panesamība. Lēmums par infūziju saņemšanu pacientam mājas apstākļos jāpieņem pēc tam, kad ārstējošais ārsts to izvērtējis un ieteicis. Infūzijas mājas apstākļos jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

Devas

Paroksismālās nakts hemoglobīnūrijas (PNH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

PHN ārstēšanas devu shēma pieaugušiem pacientiem (≥ 18 gadu veci) sastāv no 4 nedēļu sākuma fāzes un tālākās uzturošās fāzes.

- Sākuma fāze: 600 mg Epysqli ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) infūzijas veidā katru nedēļu pirmās 4 nedēļas.
- Uzturošā fāze: 900 mg Epysqli devu ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) infūzijas veidā piektajā nedēļā, kam seko 900 mg Epysqli deva, ko ievada vēnā 25 – 45 minūšu infūzijas (35 minūtes ± 10 minūtes) veidā ik pēc 14 ± 2 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atipiskā hemolītiski urēmiskā sindroma (aHUS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

aHUS ārstēšanas devu shēma pieaugušajiem (vecākiem par 18 gadiem) sastāv no 4 nedēļu sākuma fāzes un tālākās uzturošās fāzes.

- Sākuma fāze: 900 mg Epysqli devu ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) infūzijas veidā katru nedēļu pirmās 4 nedēļas.
- Uzturošā fāze: 1200 mg Epysqli devu ievada vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) infūzijas veidā piektās nedēļas laikā, kam seko 1200 mg Epysqli deva ievadīta vēnā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) infūzijas veidā ik pēc 14 ± 2 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatrikskie pacienti ar PNH vai aHUS

Pediatriškos PNH vai aHUS pacientus ar ķermeņa masu ≥ 40 kg ārstē atbilstoši pieaugušajiem ieteicamajai ārstēšanas devu shēmai.

Pediatrišajiem PNH un aHUS pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, jāievēro šāda Epysqli devu shēma:

1. tabula. Epysqli devas pediatrišajiem pacientiem

Pacienta ķermeņa masa	Sākuma fāze	Uzturošā fāze
No 30 līdz <40 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	900 mg 3. nedēļā, tad 900 mg ik pēc 2 nedēļām
No 20 līdz <30 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	600 mg 3. nedēļā, tad 600 mg ik pēc 2. nedēļām
No 10 līdz <20 kg	600 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg ik pēc 2. nedēļām
No 5 līdz <10 kg	300 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg ik pēc 3. nedēļām

Dati par pediatrišajiem pacientiem ar PNH, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, ir ierobežoti. Epysqli devas pediatrišās populācijas pacientiem ar PNH, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, neatšķiras no ķermeņa masai pielāgotās devu shēmas pediatrišajiem pacientiem ar aHUS. Pamatojoties uz pieejamajiem farmakokinētikas (FK)/farmakodinamikas (FD) datiem par pacientiem ar aHUS un PNH, kurus ārstēja ar ekulizumabu, šīs ķermeņa masai pielāgotās devu shēmas paredzamā efektivitāte un drošuma profils pediatrišajiem pacientiem līdzinās efektivitātei un drošuma profilam pieaugušajiem.

Papildu Epysqli devas nepieciešamas, ja vienlaicīgi tiek veikta plazmas terapija – plazmaferēze (PF), plazmas apmaiņa (PA) vai svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana (PI) –, kā norādīts tālāk.

Plazmas terapijas veids	Biežāk lietotā Epysqli deva	Papildu Epysqli deva katras PF/PA/PI procedūras gadījumā	Papildu Epysqli devas lietošanas laiks
Plazmaferēze vai plazmas apmaiņa	300 mg	300 mg katrā plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas gadījumā	60 minūšu laikā pēc katras plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas
	≥ 600 mg	600 mg katrā plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas gadījumā.	

Svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana	≥300 mg	300 mg katrā svaigi sasaldētas plazmas ievadīšanas reizē	60 minūtes pirms katras svaigi sasaldētas plazmas ievadīšanas
--------------------------------------	---------	--	---

Saīsinājumi: PF/PA/PI = plazmaferēze/plazmas apmaiņa/plazmas ievadīšana

Papildu Epysqli deva ir nepieciešama, vienlaicīgi ievadot intravenozi lietojamo imūnglobulīnu (IVIg), kā norādīts tālāk (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pēdējā lietotā Epysqli deva	Papildu Epysqli deva	Papildu Epysqli devas lietošanas laiks
≥ 900 mg	600 mg IVIg ievadīšanas ciklā	Iespējami ātrāk pēc IVIg cikla
≤ 600 mg	300 mg IVIg ievadīšanas ciklā	

Saīsinājums: IVIg = intravenozi ievadāmais imūnglobulīns

Terapijas uzraudzība

aHUS pacienti jānovēro attiecībā uz trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmju un simptomu rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu “aHUS laboratoriska uzraudzība”).

Epysqli terapiju ir ieteicams turpināt visu pacienta mūžu, ja vien Epysqli terapijas pārtraukšana nav klīniski indicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Epysqli drīkst ievadīt pacientiem, kas ir 65 gadus veci un vecāki. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka, ārstējot gados vecākus cilvēkus, ir nepieciešama speciāla piesardzība – lai gan pieredze par ekulizumaba lietošanu šajā pacientu grupā ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ekulizumaba drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīti.

Lietošanas veids

Epysqli nedrīkst ievadīt kā intravenozu bolusa injekciju. Epysqli drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā, kā aprakstīts turpmāk.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Atšķaidītais Epysqli šķīdums ir jāievada vēnā infūzijas veidā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā pieaugušajiem un 1–4 stundu laikā pediatriem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, ar dabisku plūsmu, šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni.

Pacienti ir jākontrolē vienu stundu pēc infūzijas. Ja Epysqli ievadīšanas laikā parādās nevēlama reakcija, pēc ārsta uzskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt. Ja infūziju palēnina, kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt divas stundas pieaugušajiem un četras stundas pediatriem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Dati par drošumu, kas pamato infūzijas ievadīšanu mājās apstākļos, ir ierobežoti. Mājās apstākļos ieteicami papildu piesardzības pasākumi, piemēram, infūzijas reakciju vai anafilakses neatliekamās terapijas pieejamība.

Infūzijas reakcijas ir aprakstītas zāļu apraksta 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, CHO šūnu produktiem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Ekulizumaba terapiju nedrīkst uzsākt pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- ar neizārstētu *Neisseria meningitidis* infekciju,
- kas nav vakcinēti pret *Neisseria meningitidis*, ja vien viņi nesaņem profilaktisku ārstēšanu ar piemērotām antibiotikām, kamēr nav pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Nav sagaidāms, ka ekulizumabs ietekmēs PNH pacientu anēmijas aplastisko komponentu.

Meningokoku infekcija

Ekulizumaba darbības mehānisma dēļ tā lietošana palielina pacienta uzņēmību pret meningokoku (*Neisseria meningitidis*) infekciju. Meningokoku slimība var rasties saistībā ar jebkuru serogrupu. Lai samazinātu infekcijas risku, visi pacienti ir jāvakcinē vismaz 2 nedēļas pirms ekulizumaba saņemšanas, ja vien risks, kas rodas atlikta ekulizumaba terapijas dēļ pārsniedz meningokoku infekcijas attīstības riskus. Pacientiem, kuriem uzsākta ekulizumaba terapija mazāk nekā 2 nedēļas pēc tetravalentas meningokoku vakcīnas saņemšanas, jāsaņem piemēroti antibiotiskie līdzekļi profilaksei, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ir ieteicamas vakcīnas pret visām pieejamām serogrupām, tai skaitā A, C, Y, W 135 un B, lai pasargātu no biežāk sastopamajām patogēnajām meningokoku serogrupām. Pacienti ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām nacionālām vadlīnijām par vakcīnu lietošanu.

Vakcinācija var papildu aktivēt komplementu. Tā rezultātā pacientiem ar komplementa mediētu slimību, ieskaitot PNH un (aHUS), var novērot vienlaicīgi noritošās slimības pazīmju un simptomu, piemēram, hemolīzes (PNH) vai TMA (aHUS). pastiprināšanos. Tādēļ pēc ieteicamās vakcinācijas pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas slimības simptomi.

Vakcinācija var būt nepietiekama meningokoku infekcijas novēršanai. Ir jāievēro oficiālie norādījumi par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Ar ekulizumaba ārstētiem pacientiem ir ziņots par smagas vai letālas meningokoku infekcijas gadījumiem. Bieži pacientiem, kuri ārstēti ar ekulizumabu, meningokoku infekcija izpaužas kā sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Visi pacienti ir jākontrolē, vai nerodas agrīnās meningokoku infekcijas pazīmes, un aizdomu gadījumā par infekciju nekavējoties jāizmeklē un nepieciešamības gadījumā jāārstē ar piemērotām antibiotikām. Pacienti jāinformē par šīm pazīmēm, simptomiem un rīcību, lai nekavējoties vērstos pēc medicīniskās palīdzības. Ārstam jāapspriež ar pacientu visi ar ekulizumaba lietošanu saistītie ieguvumi un riski un jānodrošina pacients ar pacienta rokasgrāmatu un pacienta kartīti (skatīt aprakstu lietošanas instrukcijā).

Citas sistēmiskas infekcijas

Darbības mehānisma dēļ ar ekulizumabu piesardzīgi jāārstē pacienti ar aktīvām sistēmiskām infekcijām. Pacientiem var būt paaugstināta uzņēmība pret infekcijām – īpaši tādām, ko izraisa *Neisseria* un iekapsulētas baktērijas. Ir ziņots par nopietnām *Neisseria* sugas infekcijām (atšķirīgām no *Neisseria meningitidis*), ieskaitot diseminētu gonokoku infekciju.

Pacientiem jāsniedz lietošanas instrukcijā norādītā informācija, lai palielinātu viņu izpratni par potenciāli nopietnām infekcijām un to pazīmēm un simptomiem. Ārstiem jāinformē pacienti par gonorejas profilaksi.

Reakcijas uz infūziju

Ekulizumaba ievadīšana var izraisīt reakcijas uz infūziju vai imūngenitāti, kas var radīt alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot anafilaksi). Atsauces zāļu klīniskajos pētījumos 1 (0,9%) refraktāras

ģeneralizētas miastēnijas (*myasthenia gravis*) (gMG) pacientam bija tāda reakcija uz infūziju, kuras dēļ bija jāpārtrauc ekulizumaba lietošana. Nevienam no PNH vai aHUS. pacientiem nebija tādas reakcijas uz infūziju, kas prasītu ekulizumaba lietošanas pārtraukšanu. Visiem pacientiem, kuriem parādās nopietnas reakcijas uz infūziju, ir jāpārtrauc ekulizumaba ievadīšana un jālieto atbilstošas zāles.

Imūngenitāte

Ārstēšanas laikā ar ekulizumabu var izveidoties antivielas pret ekulizumabu. Acīmredzama korelācija starp antivielu veidošanos un klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamām blakusparādībām nav novērota.

Imunizācija

Pirms ekulizumaba terapijas uzsākšanas ir ieteicams veikt pacientu imunizāciju atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām. Papildus visi pacienti ir jāvakcinē pret meningokoku infekcijām vismaz 2 nedēļas pirms ekulizumaba saņemšanas, ja vien risks, kas rodas atliktas ekulizumaba terapijas dēļ, nav augstāks par meningokoku infekcijas attīstības risku. Pacientiem, kuriem uzsākta ekulizumaba terapija mazāk nekā 2 nedēļas pēc tetravalentas meningokoku vakcīnas saņemšanas, jāsaņem piemēroti antibiotiskie līdzekļi profilaksei, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ir ieteicamas vakcīnas pret visām pieejamajām serogrupām, tai skaitā A, C, Y, W 135 un B, lai pasargātu no biežāk sastopamajām patogēnajām meningokoku serogrupām. Pacienti ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu (skatīt sadaļu “Meningokoku infekcija”).

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, un stingri jāievēro vietējie ieteikumi par vakcināciju katrai vecuma grupai.

Vakcinācija var papildu aktivēt komplementu. Tā rezultātā pacientiem ar komplementa mediētu slimību, ieskaitot PNH un aHUS, var novērot vienlaicīgi noritošās slimības pazīmi un simptomu, piemēram, hemolīzes (PNH) vai TMA (aHUS), pastiprināšanos. Tādēļ pēc ieteicamās vakcinācijas pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas slimības simptomi.

Antikoagulantu terapija

Ārstējot ar ekulizumabu, nav jāmaina ārstēšana ar antikoagulantiem.

PNH laboratoriskā kontrole

PNH pacienti ir jākontrolē, vai nerodas intravaskulāras hemolīzes pazīmes un simptomi, ieskaitot laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni asinīs. PNH pacienti, kuri saņem ekulizumaba terapiju, līdzīgi ir jākontrolē, vai nerodas intravaskulārā hemolīze, mērot LDH līmeni. Var būt nepieciešama devas pielāgošana uzturošajā fāzē ieteicamās 14 ± 2 dienu devu shēmas ietvaros (līdz ievadīšanai ik pēc 12 dienām).

aHUS laboratoriska uzraudzība

aHUS pacientiem, kuri saņem ekulizumabu, ir jāuzrauga trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmes un simptomi, ieskaitot trombocītu līmeni asinīs, laktātdehidrogenāzes (LDH) un kreatinīna līmeni asinīs. Var būt nepieciešama devas pielāgošana uzturošajā fāzē ieteicamās 14 ± 2 dienu devu shēmas ietvaros (līdz ievadīšanai ik pēc 12 dienām).

Ārstēšanas pārtraukšana PNH gadījumā

Ja pacienti pārtrauc lietot ekulizumabu, viņi ir rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nopietnas intravaskulārās hemolīzes pazīmes un simptomi. Nopietnu hemolīzi identificē pēc seruma LDH līmeņa, kas ir augstāks par pirmsterapijas līmeni, vienlaicīgi ar jebkuru no šādām pazīmēm: par 25% lielāka absolūtā PNH klona izmēra samazināšanās (ja nav atšķaidījuma saistībā ar transfūziju) vienas nedēļas vai īsākā laikā; hemoglobīna līmenis <5 g/dl vai samazināšanās >4 g/dl vienā nedēļā vai īsākā laikā; stenokardija; garīgā stāvokļa izmaiņas; kreatinīna līmeņa pazemināšanās serumā par 50%; tromboze. Visi pacienti, kuri pārtrauc lietot ekulizumabu, jākontrolē vismaz 8 nedēļas, lai noteiktu, vai nav radusies nopietna hemolīze vai citas reakcijas.

Ja pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas rodas nopietna hemolīze, jāapsver šādas procedūras/ārstēšana: asins (eritrocītu masas) transfūziju vai apmaiņas transfūzija, ja PNH eritrocīti ir >50% no kopējiem eritrocītiem (nosakot ar plūsmas citometriju); antikoagulantu lietošana; kortikosteroīdu lietošana vai ekulizumaba lietošanas atsākšana. PNH klīniskajos pētījumos 16 pacientiem tika pārtraukta ekulizumaba ārstēšanas shēma. Nopietna hemolīze netika novērota.

Ārstēšanas pārtraukšana aHUS gadījumā

Dažiem pacientiem trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) komplikācijas tika novērotas jau pēc 4 nedēļām un līdz 127 nedēļām pēc ārstēšanas ar ekulizumaba pārtraukšanas. Ārstēšanas pārtraukšana ir jāapsver tikai tad, ja tā ir medicīniski pamatota.

aHUS klīniskajos pētījumos 61 pacients (21 pediatrikais pacients) pārtrauca ārstēšanu ar ekulizumabu ar novērošanas perioda mediānu 24 nedēļas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas 12 pacientiem tika novērotas piecpadsmit smagas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) komplikācijas un 2 smagas TMA komplikācijas bija vēl 2 pacientiem, kuri saņēma mazāku ekulizumaba devu nekā apstiprināta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagas TMA komplikācijas bija pacientiem neatkarīgi no tā vai viņiem bija identificēta ģenētiska mutācija, augsta riska polimorfisms vai auto-antivielas. Šiem pacientiem bija papildus nopietnas medicīniskās komplikācijas, ieskaitot smagas nieru funkcijas pasliktināšanās, hospitalizācija saistīta ar slimību un progresija līdz nieru slimības pēdējai stadijai, kad nepieciešama dialīze. Neskatoties uz ekulizumaba ārstēšanas atsākšanu pēc pārtraukšanas, vienam pacientam bija progresija līdz nieru slimības pēdējai stadijai.

aHUS pacientiem, kurus beidz ārstēt ar ekulizumabu, ir rūpīgi jāuzrauga nopietnu trombotiskas mikroangiopātijas komplikāciju pazīmes un simptomi. Uzraudzība var būt nepietiekama, lai prognozētu un novērstu smagas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas pacientiem ar aHUS pēc ekulizumaba ārstēšanas pārtraukšanas.

Nopietnas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas pēc lietošanas pārtraukšanas var noteikt, (i) novērojot jebkurus divus no zemāk uzskaitītajiem vai atkārtoti veicot vienu no zemāk uzskaitītajiem mērījumiem: samazināts trombocītu skaits asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata vai augstāko trombocītu koncentrāciju, kas novērota ekulizumaba lietošanas laikā; palielināts kreatinīna līmenis asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata, vai zemāko kreatinīna līmeni, kas novērots ekulizumaba lietošanas laikā, vai palielināts LDH līmenis asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata, vai zemāko LDH līmeni, kas novērots ekulizumaba lietošanas laikā; vai (ii) pēc jebkuras no tālāk uzskaitītajām pazīmēm: garīgā stāvokļa izmaiņas vai krampji; stenokardija vai aizdusa, vai tromboze.

Ja pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas novēro nopietnas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas, jāapsver ekulizumaba lietošanas atsākšana, uzturošā aprūpe ar PA/PI vai piemērota specifiska uzturošā terapija atkarībā no skartajiem orgāniem, ieskaitot nieru darbības uzturēšanu ar dialīzi, elpošanas uzturēšanu ar mehānisku ventilāciju vai antikoagulāciju.

Izglītojošie materiāli

Visiem ārstiem, kas plāno izrakstīt pacientam ekulizumabu, jābūt informētiem par zāļu izrakstīšanas norādījumiem veselības aprūpes speciālistiem. Ārstam jāapspiež ar pacientu visi ar ekulizumaba lietošanu saistītie ieguvumi un riski, un jānodrošina pacients ar pacienta rokasgrāmatu un pacienta kartīti. Pacients ir jāinformē, ja parādās drudzis, un vienlaicīgi ir galvassāpes un/vai stīvs kakls vai pastiprināta jutība pret gaismu, viņam ir nekavējoties jāvēršas pie medicīniskās palīdzības, jo šīs var būt meningokoku infekcijas pazīmes.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Nātrij

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,47 g nātrija, kas ir līdzvērtīgi 23,4% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas 2 g pieaugušajiem.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,26 g nātrija, kas ir līdzvērtīgi 12,8% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas 2 g pieaugušajiem.

Polisorbāts 80

Šīs zāles satur 6,6 mg polisorbāta 80 katrā flakonā (30 ml flakons), kas ir līdzvērtīgi 0,66 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 10 kg, un līdzvērtīgi 1,32 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 5 līdz <10 kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz ekulizumaba iespējamo inhibējošo ietekmi uz rituksimaba no komplementa atkarīgo citotoksicitāti, ekulizumabs var mazināt rituksimaba paredzamo farmakodinamisko iedarbību.

Ir pierādīts, ka plazmas apmaiņa (PA), plazmaferēze (PF), svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana (PI) un intravenoza imūnglobulīna ievadīšana (IVIg) samazina ekulizumaba līmeni serumā. Šo procedūru gadījumā ir nepieciešama papildu ekulizumaba deva. Norādījumus par zāļu lietošanu vienlaicīgi ar PA, PF, PI vai IVIg ievadīšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Ekulizumaba vienlaicīga lietošana ar intravenozi ievadāmo imūnglobulīnu (IVIg) var samazināt ekulizumaba efektivitāti. Rūpīgi jāuzrauga, vai nesamazinās ekulizumaba efektivitāte.

Ekulizumaba lietošana vienlaicīgi ar neonatālā Fc receptora (FcRn) blokatoriem var samazināt ekulizumaba sistēmisko iedarbību un efektivitāti. Rūpīgi jāuzrauga, vai nesamazinās ekulizumaba efektivitāte.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver piemērotas kontracepcijas metodes lietošana, lai nepieļautu grūtniecību, un tā jālieto vismaz 5 mēnešus pēc ekulizumaba pēdējās devas.

Grūtniecība

Labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm, kas ārstētas ar ekulizumabu, nav veikti. Dati par ierobežotu skaitu grūtniecību, kad grūtnieces saņēmušas ekulizumabu, (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neliecina par augļa malformācijas vai toksiskas ietekmes uz augli/jaundzimušo paaugstinātu risku. Tomēr saglabājas šaubas, jo nav veikti labi kontrolēti pētījumi. Tāpēc, pirms ārstēšanas ar ekulizumabu uzsākšanas grūtniecei un ārstēšanas laikā ir ieteicama individuāla riska un ieguvuma analīze. Ja grūtniecības laikā šādu ārstēšanu uzskata par nepieciešamu, ieteicama rūpīga mātes un augļa uzraudzība saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumi ar ekulizumabu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso cilvēka placentāro barjeru, tātad ekulizumabs var potenciāli izraisīt terminālā komplementa inhibēšanu augļa asinsritē. Tāpēc ekulizumaba drīkst lietot grūtniecības laikā tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav sagaidāma, jo ierobežoti pieejamie dati liecina, ka ekulizumabs neizdalās cilvēka krūts pienā. Taču, ņemot vērā ierobežotos pieejamos datus, jāizvērtē attīstības un veselības ieguvumi no barošanas ar krūti, kā arī klīniskā nepieciešamība pēc ekulizumaba mātei un jebkādi iespējami nelabvēlīgie notikumi ar krūti barotajam bērnam, ko izraisa ekulizumabs vai mātes stāvoklis.

Fertilitāte

Īpaši pētījumi par ekulizumaba ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ekulizumabs neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Papildu dati par drošumu tika iegūti 33 pabeigtā klīniskā pētījumā ar 1555 pacientiem, kas saņēma ekulizumaba komplementa mediētu slimību grupās, ieskaitot PNH, aHUS, gMG un redzes nerva neiromielīta spektra slimību (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD), tika iegūti. Biežākā blakusparādība bija galvassāpes (radās galvenokārt devu lietošanas sākuma fāzē), un visnopietnākā blakusparādība bija meningokoku infekcija.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

2. tabulā norādītas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un pabeigtajos ekulizumaba klīniskajos pētījumos, ieskaitot PNH, aHUS, refraktāras gMG un NMOSD pētījumus. Ekulizumaba nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$) sastopamas, ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klasēm, lietojot piemērotāko terminu. Nevēlamās blakusparādības katrā sastopamības biežuma grupā sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ekulizumaba klīniskajos pētījumos, ieskaitot pacientus ar PNH, aHUS, refraktāru gMG un NMOSD, kā arī pēcreģistrācijas periodā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Infekcijas un infestācijas		Pneimonija, augšējo elpošanas ceļu infekcija, bronhīts, nazofaringīts, urīnizvadceļu infekcija, mutes dobuma herpes infekcija	Meningokoku infekcija ^b , sepse, septisks šoks, peritonīts, apakšējo elpošanas ceļu infekcija, sēnīšu infekcija, vīrusu infekcija, abscess ^a , celulīts, gripa, kuņģa-zarnu trakta infekcijas, cistīts, infekcija, sinusīts, gingivīts	<i>Aspergillus</i> infekcija ^c , bakteriālais artrīts ^c , uroģenitālā trakta gonokoku infekcija, <i>Haemophilus</i> infekcija, impetigo
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)				Ļaundabīga melanoma, mielodisplastis-kais sindroms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, anēmija	Trombocitopēnija, limfopēnija	Hemolīze*, patoloģisks asins recēšanas faktors, eritrocītu aglutinācija, koagulopātija
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiska reakcija, paaugstināta jutība	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Greivsa slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta ēstgriba	
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Depresija, trauksme, garastāvokļa svārstības, miega traucējumi	Patoloģiski sapņi

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis,	Parestēzija, trīce, disgeizija, sinkope	
Acu bojājumi			Neskaidra redze	Konjunktīvas kairinājums
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs, vertigo	
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	Ļaundabīga hipertensija, hipotensija, karstuma viļņi, vēnu darbības traucējumi	Hematoma
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, sāpes mutes dobumā un rīklē	Aizdusa, deguna asiņošana, rīkles kairinājums, aizlikts deguns, rinoreja	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja, vemšana, slikta dūša, vēdersāpes	Aizcietējums, dispepsija, vēdera uzpūšanās	Gastroezofageālā atvīļņa slimība, smaganu sāpes
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi				Dzelte
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, alopecija	Nātrene, eritēma, petehijas, hiperhidroze, sausa āda, dermatīts	Ādas depigmentācija
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs	Muskuļu krampji, kaulu sāpes, muguras sāpes, kakla sāpes	Trizms, locītavu pietūkums
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nieru darbības traucējumi, dizūrija, hematūrija	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Spontāna erekcija	Menstruālā cikla traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pireksija, nogurums, gripai līdzīga slimība	Tūska, diskomforts krūškurvī, astēnija, sāpes krūškurvī, sāpes infūzijas vietā, drebuļi	Ekstravazācija, parestēzija infūzijas vietā, karstuma sajūta
Izmeklējumi			Paaugstināts alanīnamīnotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes līmenis, pazemināts hematokrīta līmenis, pazemināts hemoglobīna līmenis	Pozitīvs Kumsa tests ^c
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija		

Ietvertie pētījumi: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozīts (C99-006), refraktāra gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), optiskā neiromielīta spektra slimība (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), psoriāze (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versija 26.1.

* Skatīt apakšpunktu "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

^a Abscess ietver šādas ieteicamo terminu grupas: ekstremitātes abscess, resnās zarnas abscess, nieru abscess, zemādas abscess, zoba abscess, aknu abscess, perirektāls abscess, taisnās zarnas abscess.

^b Meningokoku infekcijas ietver šādas ieteicamo terminu grupas: meningokoku infekcija, meningokoku sepse, meningokoku meningīts.

^c Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visos klīniskajos pētījumos nopietnākā nevēlamā blakusparādība bija meningokoku sepse, kas pacientiem, kuri ārstēti ar ekulizumabu, ir bieža meningokoku infekcijas izpausme (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir ziņots par citiem *Neisseria species* infekcijas gadījumiem, tajā skaitā *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, neprecizētu *Neisseria* sugu izraisītu sepsi.

Pacientiem konstatēja antivielas pret ekulizumabu. Tāpat kā visu olbaltumvielu lietošanas gadījumā pastāv imūngenitātes risks.

PNH klīniskajos pētījumos izlaistas vai laikā nesaņemtas ekulizumaba devas gadījumā ir ziņots par hemolīzi (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

aHUS klīniskajos pētījumos izlaistas vai laikā nesaņemtas ekulizumaba devas gadījumā tika novēroti trombotiskas mikroangiopātijas komplikāciju gadījumi.

Pediatriskā populācija

PNH pacientiem – bērniem un pusaudžiem (vecumā no 11 gadiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) – pediatriskā PNH pētījumā M07-005 drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots pieaugušajiem pacientiem. Pediatriskajiem pacientiem visbiežāk novērotā nevēlamā blakusparādība bija galvassāpes.

Pediatriskajiem aHUS pacientiem (vecumā no 2 mēnešiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) aHUS pētījumā C08-002, C08-003, C09-001r un C10-003 drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots aHUS pieaugušajiem pacientiem. Drošuma profils dažāda vecuma pediatrisko pacientu apakšgrupās ir līdzīgs.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Ekulizumaba pētījumā nav ziņots par vispārējām drošuma atšķirībām gados vecākiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem (< 65 gadi) refraktāras gMG pacientiem.

Pacienti ar citām slimībām

Dati par drošumu no citiem klīniskajiem pētījumiem

Papildu dati par drošumu tika iegūti 12 pabeigtos klīniskajos pētījumos, kuros ar ekulizumabu bija ārstēti 934 pacienti no citām slimību grupām, izņemot pacientus ar PNH, aHUS, refraktāru gMG vai NMOSD. Viens nevakinēts pacients ar idiopātiskās membranozās glomerulonefropātijas diagnozi saslima ar meningokoku meningītu. Ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar no PNH, aHUS, refraktāras gMG vai NMOSD atšķirīgām slimībām bija līdzīgas kā PVH, aHUS, refraktāras gMG vai NMOSD pacientiem (skatīt 2. tabulu iepriekš). Šajos klīniskajos pētījumos īpašas nevēlamās blakusparādības netika novērotas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nevienā klīniskajā pētījumā nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: komplementa inhibitori, ATK kods: L04AJ01

Ekulizumabs ir rekombinanta humanizēta monoklonālā IgG_{2/4}K antiviena, kas piesaistās cilvēka C5 komplementa olbaltumvielai un inhibē terminālā komplementa aktivēšanu. Ekulizumaba antiviena satur nemainīgus cilvēka izcelsmes segmentus un komplementaritāti determinējošos peļu izcelsmes segmentus, kas ievadīti cilvēka izcelsmes struktūras mainīgajos vieglās un smagās ķēdes segmentos. Ekulizumabs sastāv no divām 448 aminoskābju smagajām ķēdēm un divām 214 aminoskābju vieglajām ķēdēm, ar molekulasu aptuveni 148 kDa.

Epysqli iegūst CHO šūnu līnijas ekspresijas sistēmā un attīra ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju. Aktīvās vielas ražošanas process ietver arī specifiskus vīrusa inaktivācijas un izvadīšanas posmus.

Epysqli ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Ekulizumabs, Epysqli aktīvā viela, ir terminālā komplementa inhibitors, kas ar augstu afinitāti specifiski piesaistās komplementa olbaltumvielai C5, tā inhibējot tās sašķelšanos par C5a un C5b un novēršot terminālā komplementa kompleksa C5b-9 ģenerēšanu. Ekulizumabs saglabā komplementa aktivācijas agrīnos komponentus, kas ir būtiski mikroorganismu opsonizācijai un imūnkompleksu izvadīšanai.

PNH Pacienti nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija un no tās izrietošā komplementa mediētā intravaskulārā hemolīze ar ekulizumaba terapiju tiek bloķēta.

Vairumam PNH pacientu ekulizumaba koncentrācija serumā aptuveni 35 mikrogramu/ml ir pietiekama, lai pēc būtības pilnīgi inhibētu terminālā komplementa mediēto intravaskulāro hemolīzi.

Ilgstoša ekulizumaba ievadīšana pacientiem izraisīja ātru un ilgstošu komplementa mediētās hemolītiskās aktivitātes samazināšanos.

aHUS pacientiem nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija un no tās izrietošā komplementa mediētā trombotiskā mikroangiopātija ar ekulizumaba terapiju tiek bloķēta.

Visiem pacientiem, kas ārstēti ar ekulizumabu, ja tas lietots kā ieteikts, tika novērota strauja un ilgstoša terminālā komplementa aktivitātes samazināšanās. Visiem aHUS pacientiem apmēram 50–100 mikrogramu/ml liela ekulizumaba koncentrācija serumā ir pietiekama, lai pēc būtības pilnībā inhibētu terminālā komplementa iedarbību.

aHUS pacientiem hroniska ekulizumaba ievadīšana izraisīja ātru un ilgstošu komplementa mediētās TMA samazināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

Ekulizumaba drošumu un efektivitāti PNH pacientiem ar hemolīzi novērtēja 26 nedēļas ilgā randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (C04-001). PNH pacientus ārstēja ar ekulizumabu arī 52 nedēļas ilgā vienas grupas pētījumā (C04-002) un ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (E05-001). Pirms ārstēšanas ar ekulizumabu visi pacienti saņēma vakcīnu pret meningokokiem. Visos pētījumos ekulizumaba deva bija 600 mg ik pēc 7 ± 2 dienām 4 nedēļas, pēc tam 900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām, un tad 900 mg ik pēc 14 ± 2 dienām visā pētījuma garumā. Ekulizumabu ievadīja intravenozas infūzijas veidā 25–45 minūšu laikā (35 minūtes ± 10 minūtes). Tika ieviests arī Novērojuma neintervences reģistrs PNH pacientiem (M07-001), lai raksturotu dabisko PNH vēsturi neārstētiem pacientiem un klīniskus iznākus ekulizumaba terapijas laikā.

Pētījumā C04-001 (TRIUMPH) bija iesaistīti PNH pacienti, kuriem iepriekšējos 12 mēnešos bija vismaz 4 asins transfūzijas, plūsmas citometrija apstiprināja vismaz 10% PNH šūnu, un trombocītu skaits bija vismaz

100 000/mikrolitrā. Pacientus randomizēja ekulizumaba (n=43) vai placebo (n=44) grupā. Pirms randomizācijas visi pacienti bija iesaistīti sākotnējā novērošanas periodā, lai apstiprinātu nepieciešamību pēc eritrocītu transfūzijas un noteiktu hemoglobīna koncentrāciju (sākumpunktu), kas definētu katra pacienta hemoglobīna stabilizēšanas un transfūzijas rezultātu. Hemoglobīna sākumpunkts bija mazāks vai vienāds ar 9 g/dl pacientiem ar simptomiem, un mazāks vai vienāds ar 7 g/dl pacientiem bez simptomiem. Primārie efektivitātes mērķa kritēriji bija hemoglobīna stabilizācija (pacienti, kuriem saglabājās hemoglobīna koncentrācija virs hemoglobīna sākumpunkta un kuriem nebija nevienas eritrocītu transfūzijas visā 26 nedēļu periodā) un nepieciešamība pēc asins transfūzijas. Būtiski sekundārie mērķa kritēriji bija nogurums un ar veselības stāvokli saistītā dzīves kvalitāte. Hemolīzi kontrolēja galvenokārt, nosakot LDH līmeni serumā, PNH eritrocītu procentuālo īpatnību kontrolēja ar plūsmas citometriju. Pacienti, kas sākotnējā stāvoklī saņēma antikoagulantus un sistēmiskos kortikosteroīdus, turpināja saņemt šīs zāles. Galvenie sākotnējā stāvokļa raksturlielumi bija līdzsvaroti (skatīt 3. tabulu).

Pētījumā bez kontroles grupas C04-002 (SHEPHERD) PNH pacienti, kuriem iepriekšējos 24 mēnešos bija vismaz viena asins transfūzija un trombocītu skaits bija vismaz 30 000/μl, saņēma ekulizumabu 52 nedēļas. Vienlaicīgi lietojamās zāles ietvēra antitrombotiskos līdzekļus 63% pacientu un sistēmiskos kortikosteroīdus 40% pacientu. Sākotnējā stāvokļa raksturojums ir dots 3. tabulā.

3. tabula. Pētījumu C04-001 un C04-002 pacientu demogrāfiskie rādītāji un raksturojums

Parametrs	C04-001		C04-002
	Placebo N=44	Ekulizumabs N=43	Ekulizumabs N=97
Vidējais vecums (SN)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Dzimums – sieviešu (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastiskā anēmija vai mielodisplastiskais sindroms anamnēzē (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Vienlaicīga antikoagulantu lietošana (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Vienlaicīga steroīdu/imūnsupresantu lietošana (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Pārtraukta ārstēšana	10	2	1
Eritrocītu masas transfūzija iepriekšējos 12 mēnešos (mediāna (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Vidējais Hgb līmenis (g/dl) sākumpunktā (SN)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/P
LDH līmenis pirms ārstēšanas (mediāna, vienības/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Brīvais hemoglobīns sākotnējā stāvoklī (mediāna, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Pētījumā *TRIUMPH* ārstēšana ar ekulizumabu nozīmīgi samazināja hemolīzi ($p<0,001$), izraisot anēmijas mazināšanās, uz ko norāda lielāka hemoglobīna stabilizācija un mazāka nepieciešamība pēc eritrocītu transfūzijas, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (skatīt 4. tabulu). Šādu iedarbību novēroja pacientiem visās trijās eritrocītu transfūziju grupās pirms pētījuma (4–14 vienības; 15–25 vienības; > 25 vienības). Pēc 3 nedēļu ilgas ārstēšanas ar ekulizumabu, pacienti ziņoja par mazāku nogurumu un ar veselības stāvokli saistītas dzīves kvalitātes uzlabošanos. Pētījumu grupu lieluma un pētījuma ilguma dēļ ekulizumaba ietekme uz trombotiskiem notikumiem nav nosakāma. Pētījumā *SHEPHERD* 96 no 97 iesaistītajiem pacientiem pabeidza pētījumu (viens pacients nomira pēc trombotiska gadījuma). Visā pētījuma periodā saglabājās samazināta intravaskulāra hemolīze, mērot seruma LDH līmeni, kas novērsa nepieciešamību pēc asins transfūzijām, samazināja eritrocītu transfūzijām, kā arī samazinājās nogurums. Skatīt 4. tabulu.

4. tabula. Pētījumu C04-001 un C04-002 efektivitātes rezultāti

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N=44	Ekulizum abs N=43	P vērtība	Ekulizu mabs N=97	P vērtība
Pacientu % ar stabilizētu hemoglobīnu pētījuma beigās	0	49	<0,001	N/P	
Eritrocītu transfūzijas ārstēšanas laikā (mediānā)	10	0	<0,001	0	<0,001
Transfūziju novēršana ārstēšanas laikā (%)	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH līmenis pētījuma beigās (mediāna, vienības/l)	2167	239	<0,001	269	<0,001
LDH AUC pētījuma beigās (mediāna, vienības/l x dienu skaits)	411 822	58 587	<0,001	-632 264	<0,001
Brīvais hemoglobīns pētījuma beigās (mediāna, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT noguruma skala (efekta lielums)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* C04-002 pētījuma rezultāti attiecas uz pirms ārstēšanas un pēc ārstēšanas stāvokļa salīdzināšanu.

No 195 pacientiem, kas bija iesaistīti C04-001, C04-002 un citos sākotnējos pētījumos, ilgtermiņa pagarinājuma pētījumā (E05-001) tika iesaistīti ar ekulizumabu ārstētie PNH pacienti. Visā ārstēšanas laikā ar ekulizumabu 10–54 mēnešu garumā visiem pacientiem bija ilgstoša intravaskulārās hemolīzes samazināšanās. Ārstēšanas laikā ar ekulizumabu novēroja mazāku trombotisko notikumu skaitu nekā tikpat ilgā laikā pirms ārstēšanas.

Tomēr šie dati tika iegūti nekontrolētos klīniskajos pētījumos.

PNH reģistrs (M07-001) tika izmantots, lai novērtētu ekulizumaba efektivitāti PNH pacientiem bez eritrocītu transfūzijas anamnēzē. Šiem pacientiem bija augsta slimības aktivitāte, kas definēta ar paaugstinātu hemolīzi ($LDH \geq 1,5 \times NAR$) un šādu saistītu klīnisko simptomu klātbūtni: nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, elpas trūkums (aizdusa), anēmija (hemoglobīns <100 g/l), būtisks nevēlams asinsvadu notikums (ieskaitot trombozi), disfāģija vai erektilā disfunkcija.

PNH reģistrā pacientiem, kas ārstēti ar ekulizumabu, tika novērota hemolīzes un saistīto simptomu samazināšanās. Pēc 6 mēnešiem ar ekulizumabu ārstētiem pacientiem bez eritrocītu transfūzijas anamnēzē bija būtiski ($p < 0,001$) pazemināts LDH līmenis (LDH mediāna 305 vienības/l; 5. tabula). Turklāt 74% pacientu bez transfūzijas anamnēzē, kuri tika ārstēti ar ekulizumabu, bija klīniski nozīmīga FACIT noguruma skalas novērtējuma uzlabošanās (t. i., palielināšanās par 4 punktiem vai vairāk), un 84% EORTC noguruma skalas novērtējuma uzlabošanās (t. i., samazināšanās par 10 punktiem vai vairāk).

5. tabula. Efektivitātes rādītāji (LDH līmenis un FACIT nogurums) pacientiem ar PNH bez transfūzijas anamnēzē M07-001 reģistrā

M07-001	
Raksturlielumi	Ekulizumabs Bez transfūzijas
Sākotnējā stāvokļa LDH līmenis (mediāna, vienības/l)	N=43 1447
LDH līmenis pēc 6 mēnešiem (mediāna, vienības/l)	N=36 305
Sākotnējā stāvokļa FACIT noguruma skalas novērtējums (mediāna)	N=25 32
Pēdējā pieejama novērtējuma FACIT noguruma skalas novērtējums (mediāna)	N=31 44

FACIT nogurums ir mērīts skalā 0-52, augstākās vērtības norāda mazāku nogurumu.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

Rezultāti iegūti no 100 pacientiem, kas bija iesaistīti četros prospektīvos, kontrolētos pētījumos – trīs pieaugušo un pusaudža vecuma pacientu (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) un vienā pediatriko un pusaudža vecuma pacientu (C10-003), un no 30 pacientiem, kas bija iesaistīti vienā retrospektīvā pētījumā (C09-001r), tie tika izmantoti, lai novērtētu ekulizumaba efektivitāti aHUS ārstēšanā.

Pētījums C08-002A/B bija prospektīvs, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti pacienti ar agrīnu aHUS ar redzamām klīniskām TMA izpausmēm – trombocītu skaits $\leq 150 \times 10^9/l$ neskatoties uz PA/PI un LDH un kreatinīna līmenis asinīs augstāks par augšējo normas robežu.

Pētījums C08-003A/B bija prospektīvs, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti pacienti ar ilgstošu aHUS bez redzamām klīniskām TMA izpausmēm un saņēma pastāvīgu plazmas terapiju (≥ 1 PA/PI ārstēšana katru otro nedēļu un ne vairāk kā 3 PA/PI ārstēšanas nedēļā vismaz 8 nedēļas pirms pirmās devas). Pacienti abos prospektīvajos pētījumos lietoja ekulizumabu 26 nedēļas un lielākais vairums pacientu tika iekļauti ilgtermiņa, atklātajā pagarinājuma pētījumā. Visiem pacientiem, kas bija iesaistīti abos prospektīvajos pētījumos, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%.

Pirms ekulizumaba lietošanas pacienti saņēma meningokoku vakcīnu vai saņēma profilaktisku ārstēšanu ar piemērotām antibiotikām līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas. Visos pētījumos ekulizumaba deva pieaugušajiem un pusaudžiem aHUS pacientiem bija 900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām 4 nedēļas, kam sekoja 1200 mg deva pēc 7 ± 2 dienām, un tad 1200 mg ik pēc 14 ± 2 dienām visu turpmāko pētījuma laiku. ekulizumabs tika ievadīts ilgākas par 35 min. intravenozas infūzijas veidā. Devas pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem, kas vieglāki par 40 kg, tika noteiktas, pamatojoties uz farmakokinētisko (FK) simulāciju, kas nosaka ieteicamo devu un lietošanas biežumu, ņemot vērā pacienta svaru (skatīt 4.2. apakšpunktu).

C08-002A/B pētījuma primārais mērķa kritērijs bija trombocītu skaita izmaiņas salīdzinot ar sākotnējo, bet C08-003A/B pētījumā – stāvoklis bez trombotiskas mikroangiopātijas (TMA). Papildu mērķa kritēriji bija TMA intervences līmenis, hematoloģiska normalizēšanās, pilnīga TMA atbildes reakcija, izmaiņas LDH, nieru darbībā un dzīves kvalitātē. Tika uzskatīts, ka stāvoklis bez TMA ir stāvoklis, kad vismaz 12 nedēļas netika novērota trombocītu skaita samazināšanās par $> 25\%$ no pamata skaita, netika veikta PA/PI un jauna dialīze. Par TMA intervenci tika uzskatīta PA/PI vai jauna dialīze. Par hematoloģisku normalizēšanos tika uzskatīta trombocītu skaita normalizēšanās un LDH līmeņa stabilitāte ≥ 2 sekojošās pārbaudēs ≥ 4 nedēļas. Par pilnīgu TMA atbildes reakciju tika uzskatīta hematoloģiska normalizēšanās un kreatinīna līmeņa asinīs stabila samazināšanās par $\geq 25\%$ ≥ 2 sekojošās pārbaudēs ≥ 4 nedēļas. Pamata raksturlielumi ir parādīti 6. tabulā.

6. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji un raksturlielumi C08-002A/B un C08-003A/B pētījumos

Raksturlielumi	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ekulizumabs N=17	Ekulizumabs N=20
Laiks kopš pirmās diagnosticēšanas līdz skrīningam mēnešos, mediāna (minimālais, maksimālais)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz skrīningam mēnešos, mediāna (minimālais, maksimālais)	< 1 (<1, 4)	9 (1, 45)
PA/PI sesiju skaits esošajām klīniskajām TMA izpausmēm, mediāna (minimālais, maksimālais)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
PA/PI sesiju skaits 7 dienu laikā pirms pirmās ekulizumaba devas, mediāna (minimālais, maksimālais)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), vidējais (SN)	109 (32)	228 (78)
Pamata LDH (vienības/l), vidējais (SN)	323 (138)	223 (70)
Pacienti bez identificētām mutācijām, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pacienti aHUS pētījumā C08-002A/B saņēma ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda, vairums pacientu turpināja saņemt ekulizumabu, un tika iesaistīti pētījuma pagarinājumā. aHUS pētījumā C08-002A/B ekulizumaba terapijas ilguma mediāna bija apmēram 100 nedēļu (no 2 nedēļām līdz 145 nedēļām).

Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums un trombocītu skaita pieaugums, salīdzinot ar pamata, novērots pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas. 7. tabulā parādīts kopsavilkums par aHUS pētījuma C08-002A/B efektivitātes rezultātiem. Visi efektivitāti apstiprinošo mērķa kritēriju rādītāji uzlabojās vai saglabājās nemainīgi 2 ārstēšanas gadu garumā. Pilnīga TMA atbildes reakcija saglabājās visiem respondentiem. Ja ārstēšana turpinājās ilgāk par 26 nedēļām, vēl diviem pacientiem tika panākta un saglabājās pilnīga TMA atbildes reakcija, jo normalizējās LDH (1 pacientam) un samazinājās kreatinīna līmenis serumā (2 pacientiem).

Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās un saglabājās nieru funkcija, mērot pēc eGFĀ. 4 no 5 pacientiem, kam, pētījumu uzsākot, bija nepieciešama dialīze, ekulizumaba terapijas laikā tā nebija vajadzīga un vienam pacientam radās nepieciešamība veikt dialīzi no jauna. Pacienti ziņoja par dzīves kvalitātes uzlabošanas saistībā ar veselību.

aHUS pētījumā C08-002A/B atbildes reakcija uz ekulizumabu bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus.

aHUS pētījumā C08-003A/B 80% pacienti tika ārstēti ar ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda, vairums pacientu turpināja saņemt ekulizumabu, un tika iesaistīti pētījuma pagarinājumā. aHUS pētījumā C08-003A/B ekulizumaba lietošanas ilguma mediāna bija apmēram 114 nedēļas (no 26 līdz 129 nedēļām). 6. tabulā parādīts kopsavilkums par aHUS pētījuma C08-003A/B efektivitātes rezultātiem.

aHUS pētījumā C08-003A/B atbildes reakcija uz ekulizumabu bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas. Visi efektivitāti apstiprinošo mērķa kritēriju rādītāji uzlabojās vai saglabājās nemainīgi 2 ārstēšanas gadu garumā. Pilnīga TMA atbildes reakcija saglabājās visiem respondentiem. Ja ārstēšana turpinājās ilgāk par 26 nedēļām, vēl sešiem pacientiem tika panākta un saglabājās pilnīga TMA atbildes reakcija, jo samazinājās kreatinīna līmenis serumā. Nevienam pacientam nebija nepieciešama jauna dialīze. Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, mērot pēc eGFĀ.

7. tabula. aHUS pētījumos C08-002A/B un C08-003A/B iegūtie efektivitātes rādītāji

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹
Trombocītu skaita normalizēšanās Visi pacienti, n (%) (95% CI)	14 (82) (57–96)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Pacienti ar patoloģisku sākotnējo skaitu, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Stāvoklis bez TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
TMA intervences līmenis Ikdienas līmenis pirms ekulizumaba, mediāna (minimālais, maksimālais) Ikdienas līmenis ekulizumaba lietošanas laikā, mediāna (minimālais, maksimālais) <i>P</i> vērtība	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>P</i> <0,0001
Hroniskas nieru slimības uzlabojums pa ≥1 stadiju, n (%) (95% CI)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFĀ izmaiņa ml/min./1,73 m ² : mediāna	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFĀ uzlabojums ≥15 ml/min./1,73 m ² , n (%) (95% CI)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Hgb izmaiņas >20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Hematoloģiskā normalizēšanās, n (%) (95% CI)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11 (55) (32–77)

¹ Datu pēdējā uzskaitē (2012. gada 20. aprīlis).

² Pētījums C08-002: 3 pacienti saņēma eritropoēzi stimulējošu līdzekli (ESL), kā lietošana tika pārtraukta pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas.

³ Pētījums C08-003: 8 pacienti saņēma ESA, kā lietošana 3 pacientiem tika pārtraukta pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas.

aHUS pētījumā C10-004 bija iesaistīts 41 pacients, kam bija trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmes. Lai pacienti būtu piemēroti iesaistīšanai pētījumā, viņiem bija jāatbilst šādiem rādītājiem: trombocītu skaits < normas apakšējo robežvērtību (NAPR), hemolīzes pazīmes, piemēram, paaugstināts LDH līmenis serumā, un kreatinīna līmenis serumā pārsniedz normas augšējo robežvērtību, bet hroniska dialīze nav nepieciešama. Pacientu vecuma mediāna bija 35 gadi (no 18 līdz 80 gadiem). Visiem pacientiem, kas bija iesaistīti aHUS pētījumā C10-004, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%. Piecdesmit vienam procentam pacientu bija komplementa regulatoro faktoru mutācijas vai auto-antivielas. Pavisam 35 pacienti pirms ekulizumaba saņēma PA/PI. 8. tabulā apkopots aHUS pētījumā C10-004 iesaistīto pacientu galvenais sākotnējais klīniskais un ar slimību saistītais raksturojums.

8. tabula. aHUS pētījumā C10-004 iesaistīto pacientu sākotnējais raksturojums

Parametrs	aHUS pētījums C10-004 N=41
Laiks kopš aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai pētījuma devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,79 (0,03, 311)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz pirmajai pētījuma zāļu devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,52 (0,03, 19)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), mediāna (minimālais, maksimālais)	125 (16, 332)
Pamata LDH (vienības/l), mediāna (minimālais, maksimālais)	375 (131, 3318)
Pamata eGFĀ (ml/min/1,73 m ²), mediāna (minimālais, maksimālais)	10 (6, 53)

Pacienti aHUS pētījumā C10-004 saņēma ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairākums pacientu izvēlējās turpināt pastāvīgi saņemt devas.

Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums un trombocītu skaita pieaugums, salīdzinot ar pamata, novērots pēc ekulizumaba lietošanas sākuma. Ekulizumabs samazināja komplementa mediētās TMA aktivitātes pazīmes, ko pierāda vidējā trombocītu skaita pieaugums no sākuma līdz 26. nedēļai. aHUS pētījumā C10-004 vidējais ($\pm$ SN) trombocītu skaits pieauga no $119 \pm 66 \times 10^9/l$ sākumā līdz $200 \pm 84 \times 10^9/l$ pēc vienas nedēļas; šī iedarbība saglabājās visas 26 nedēļas (vidējais trombocītu skaits ($\pm$ SN) 26. nedēļā: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, nosakot pēc eGFĀ. Divdesmit no 24 pacientiem, kuriem, pētījuma sākumā bija nepieciešama dialīze, ekulizumaba terapijas laikā varēja dialīzi pārtraukt. 9. tabulā apkopoti aHUS pētījuma C10-004 efektivitātes rezultāti.

9. tabula. Prospektīvā aHUS pētījumā C10-004 iegūtie efektivitātes rezultāti

Efektivitātes raksturlielumi	aHUS pētījums C10-004 (N=41) 26. nedēļā
Trombocītu skaita izmaiņas līdz 26. nedēļai ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās, n (%)	36 (88)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	46 (10, 74)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	23 (56)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	42 (6, 74)
Stāvoklis bez TMA, n (%) 95% CI	37 (90) 77; 97
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons) Pirms ekulizumaba	0,63 (0, 1,38)
Pēc ekulizumaba	0 (0, 0,58)

¹ Atbilstīgi visām datu robežvērtībām (2012. gada 4. septembris), ar ārstēšanas ar ekulizumaba ilguma mediānu 50 nedēļas (diapazons: 13 nedēļas līdz 86 nedēļām).

Ilgtermiņa ārstēšana ar ekulizumabu (mediāna 52 nedēļas, sākot no 15 līdz 126 nedēļām) bija saistīta ar paaugstinātu klīniski nozīmīgu uzlabojumu skaitu pieaugušajiem pacientiem ar aHUS. Kad ekulizumaba ārstēšana tika turpināta ilgāk par 26 nedēļām, trīs papildus pacienti (63% no visiem pacientiem) sasniedza pilnīgo TMA atbildes reakciju un četri papildus pacienti (98% no visiem pacientiem)

sasniedza hematoloģisko normalizāciju. Pēdējā novērtējumā 25 no 41 pacientiem (61%) sasniedza eGFĀ uzlabojumu, kas bija ≥ 15 ml/min/1,73 m² salīdzinot ar sākotnējo.

Pediātriskā populācija

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

M07-005 pētījumā kopumā 7 PNH pediātriskie pacienti ar ķermeņa masas mediānu 57,2 kg (diapazonā no 48,6 līdz 69,8 kg) vecumā no 11 līdz 17 gadiem (vecuma mediāna: 15,6 gadi) saņēma ekulizumabu.

Ārstēšana ar ekulizumabu pēc piedāvātas ārstēšanas devu shēmas pediātriskajā populācijā bija saistīta ar intravaskulārās hemolīzes samazināšanos, par ko liecināja seruma LDH līmeņa mērījumi. Ārstēšanas rezultātā ievērojami retāk bija nepieciešama asins transfūzija vai tā vispār nebija vajadzīga, kopumā uzlabojās arī vispārējā funkcija. Ekulizumaba terapijas efektivitātes rezultāti pediātriskiem PNH pacientiem ir līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem PNH pacientiem PNH pivotālos pētījumos (C04-001 un C04-002) (4. un 10. tabula).

10. tabula. Efektivitātes rezultāti pediātriskā PNH pētījumā M07-005

	Vidējais (SN)	P vērtība	
		Vilkoksona rangu zīmju tests (Wilcoxon Signed Rank)	Pāru t-tests
LDH vērtības izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (vienības/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (vienības dienā/l x diena)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Brīvā hemoglobīna plazmā izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tipa eritrocītu klona izmēra izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (aberranto šūnu procenti)	1,80 (358,1)		
<i>PedsQLTM 4.0 Scale</i> (vispārējā stāvokļa skala) izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (pacienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
<i>PedsQLTM 4.0 Scale</i> izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (vecāki)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
<i>PedsQLTM Multidimensional Fatigue Scale</i> (daudzdimensiju noguruma skala) izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (pacienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
<i>PedsQLTM Multidimensional Fatigue</i> izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (vecāki)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

C09-001r pētījumā kopumā 15 pediātriskie pacienti (vecumā no 2 mēnešiem līdz 12 gadiem) tika ārstēti ar ekulizumabu. Četrdesmit septiņiem procentiem pacientu bija komplementa regulatoro faktoru mutācijas un auto-antivielas. Laika mediāna no aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai ekulizumaba devai bija 14 mēneši (no <1 līdz 110 mēnešiem). Laika mediāna no esošās trombotiskās mikroangiopātijas uzliesmojuma līdz pirmajai ekulizumaba devai bija 1 mēnesis (no <1 līdz 16 mēnešiem). Ekulizumaba terapijas ilguma mediāna bērniem jaunākiem par 2 gadiem (n=5) bija 16 nedēļas (no 4 līdz 70 nedēļām) un 31 nedēļa (no 19 līdz 63 nedēļām) pacientiem, kas ir 2 gadus veci līdz ne vecāki par 12 gadiem (n=10).

Kopumā, efektivitātes rezultāti bija līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem pacientiem un pusaudžiem

prospektīvos aHUS pētījumos C08-002 un C08-003 (6. tabula). Ekulizumaba terapijas laikā nevienam pediatriiskajam pacientam nebija nepieciešams veikt jaunu dialīzi.

11. tabula. Pētījumā C09-001r iegūtie efektivitātes rādītāji pediatriiskajiem pacientiem

Efektivitātes raksturlielumi	<2 gadiem (n=5)	2 gadi līdz <12 gadiem (n=10)	<12 gadiem (n=15)
Pacienti ar normalizētu trombocītu skaitu, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons) Pirms ekulizumaba Pēc ekulizumaba	1 (0,2) <1 (0, <1)	< 1 (0,07, 1,46) 0 (0, <1)	< 1 (0, 2) 0 (0, <1)
Pacienti, kam tika novērota eGFĀ uzlabošanās ≥15 ml/min./1,73 m ² , n/N (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Pediatriiskajiem pacientiem ar īsāku smagas klīniskas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) uzliesmojumu pirms ekulizumaba lietošanas, ar ekulizumaba lietošanu tika panākta TMA kontrole un nieru darbības uzlabošanās (skatīt 11. tabulu).

Pediatriiskajiem pacientiem ar ilgāku smagas klīniskas TMA uzliesmojumu pirms ekulizumaba lietošanas, ar ekulizumaba lietošanu tika panākta TMA kontrole. Nieru darbības uzlabošanās netika panākta, jo iepriekš notikuši neatgriezeniski nieru darbības bojājumi (skatīt 12. tabulu).

12. tabula. Efektivitātes rādītāji pediatriiskajiem pacientiem pētījumā C09-001r, ņemot vērā esošas smagas klīniskas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) uzliesmojuma ilgumu

	Esošas smagas klīniskas TMA uzliesmojuma ilgums	
	<2 mēneši N=10 (%)	>2 mēneši N=5 (%)
Trombocītu skaita normalizēšanās	9 (90)	5 (100)
Stāvoklis bez TMA	8 (80)	3 (60)
Pilnīga TMA atbildes reakcija	7 (70)	0
eGFĀ uzlabošanās ≥ 15 ml/min./1,73 m ²	7 (70)	0*

* Vienam pacientam tika panākta eGFĀ uzlabošanās pēc nieru transplantācijas.

C10-003 pētījumā kopumā 22 pediatrijas un pusaudžu vecuma pacienti (vecumā no 5 mēnešiem līdz 17 gadiem) saņēma ekulizumabu.

Pētījumā C10-003 pacientiem, kas iesaistījās pētījumā, bija jāatbilst šādiem rādītājiem: trombocītu skaits < normas apakšējo robežvērtību (NAPR), hemolīzes pazīmes, piemēram, LDH līmenis serumā pārsniedz normas augšējo robežvērtību un kreatinīna līmenis serumā ≥97 procentilēm vecumam, bet hroniska dialīze nav nepieciešama. Pacientu vecuma mediāna bija 6,5 gadi (no 5 mēnešiem līdz 17 gadiem). Pacientiem, kas bija iesaistīti aHUS pētījumā C10-003, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%. Piecdesmit procentiem pacientu bija komplemento regulatoro faktoru mutācijas vai auto- antivielas. Pavisam 10 pacienti pirms ekulizumaba saņēma PA/PI. 13. tabulā apkopots aHUS pētījumā C10-003 iesaistīto pacientu galvenais sākotnējais klīniskais un ar slimību saistītais raksturojums.

13. tabula. aHUS pētījumā C10-003 iesaistīto pediatriko un pusaudžu pacientu sākotnējais raksturojums

Parametrs	1 mēnesis līdz <12 gadiem (N=18)	Visi pacienti (N=22)
Laiks kopš aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai pētījuma devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz pirmajai pētījuma zāļu devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), mediāna (minimālais, maksimālais)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Pamata LDH (U/l), mediāna (minimālais, maksimālais)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Pamata eGFĀ (ml/min/1,73 m ²), mediāna (minimālais, maksimālais)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pacienti aHUS pētījumā C10-003 saņēma ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairums pacientu izvēlējās turpināt pastāvīgi saņemt devas. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc ekulizumaba lietošanas sākšanas. Ekulizumabs samazināja komplementa mediētās TMA aktivitātes pazīmes, ko pierāda vidējā trombocītu skaita pieaugums no sākuma līdz 26. nedēļai. Vidējais ($\pm$ SN) trombocītu skaits pieauga no $88 \pm 42 \times 10^9/l$ sākumā līdz $281 \pm 123 \times 10^9/l$ pēc vienas nedēļas; šī iedarbība saglabājās visas 26 nedēļas (vidējais ($\pm$ SN) trombocītu skaits 26. nedēļā: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, nosakot pēc eGFĀ. Deviņiem no 11 pacientiem, kam, pētījuma sākumā bija nepieciešama dialīze, pēc pētījuma 15. dienas ārstēšanas ar ekulizumabu dialīze vairs nebija vajadzīga. Atbildes reakcijas bija līdzīgas visās vecuma grupās no 5 mēnešu līdz 17 gadu vecumam. aHUS pētījumā C10-003 atbildes reakcija uz ekulizumabu bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplementa regulatoro faktoru proteīnus vai auto-antiviēlas pret H faktoru.

14. tabulā apkopoti aHUS pētījuma C10-003 efektivitātes rezultāti.

14. tabula. aHUS prospektīvā pētījumā C10-003 iegūtie efektivitātes rezultāti

Efektivitātes raksturlielumi	1 mēnesis līdz <12 gadiem (N=18) 26. nedēļā	Visi pacienti (N=22) 26. nedēļā
Pilnīga hematoloģisko rādītāju normalizēšanās, n (%)	14 (78)	18 (82)
Pilnīgas hematoloģisko rādītāju normalizēšanās ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	11 (61)	14 (64)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stāvoklis bez TMA, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% CI	N/P	77; 99

Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons)	N/P	0,4 (0, 1,7)
Pirms ekulizumaba, mediāna	N/P	0 (0, 1,01)
Pēc ekulizumaba, mediāna		
eGFĀ uzlabojums ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFĀ izmaiņas (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) pēc 26 nedēļām, mediāna (diapazons)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Hroniskas nieru slimības uzlabojums pa ≥ 1 stadiju, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stāvoklis bez PA/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stāvoklis bez jaunas dialīzes, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% TI	N/P	85; 100

¹ Atbilstīgi visām datu robežvērtībām (2012. gada 12. oktobris), ar ārstēšanas ar ekulizumabu ilguma mediānu 44 nedēļas (diapazons: 1 deva līdz 88 nedēļām).

Ilgtermiņa ārstēšana ar ekulizumabu (mediāna 55 nedēļas, sākot no 1 dienas līdz 107 nedēļām) bija saistīta ar paaugstinātu klīniski nozīmīgu uzlabojumu skaitu pediatrikajiem un pusaudžu pacientiem ar aHUS. Kad ekulizumaba ārstēšana tika turpināta ilgāk par 26 nedēļām, viens papildus pacients (68% no visiem pacientiem) sasniedza pilnīgo TMA atbildes reakciju un divi papildus pacienti (91% no visiem pacientiem) sasniedza hemoloģisko normalizāciju. Pēdējā novērtējumā 19 no 22 pacientiem (86%) sasniedza eGFĀ uzlabojumu, kas bija ≥ 15 ml/min/1,73 m² salīdzinot ar sākotnējo. Nevienam pacientam, kas lietoja ekulizumabu, nebija nepieciešama dialīze.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika un aktīvās vielas metabolisms

Biotransformācija

Cilvēka antivielas tiek pakļautas endocitozei retikuloendoteliālās sistēmas šūnās. Ekulizumabs satur tikai dabīgās aminoskābes, un tam nav zināmu aktīvo metabolītu. Cilvēka antivielas katabolizē pārsvarā lizosomālie enzīmi par maziem peptīdiem un aminoskābēm.

Eliminācija

Specifiski pētījumi, lai novērtētu ekulizumaba izvadīšanas/eliminācijas ceļus caur aknām, nierēm, plaušām vai gremošanas traktu, nav veikti. Caur nierēm normālā stāvoklī antivielas netiek izvadītas un to izmēra dēļ netiek filtrētas.

Farmakokinētikas parametri

Farmakokinētiskās īpašības vērtēja viena nodalījuma modelī 40 pacientiem ar PNH pēc vairāku devu lietošanas. Vidējais klīrenss bija $0,31 \pm 0,12$ ml/st/kg, vidējais izkļiedes tilpums bija $110,3 \pm 17,9$ ml/kg un vidējais eliminācijas pusperiods $11,3 \pm 3,4$ dienas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4 nedēļām, ja izmanto devu shēmu pieaugušajiem ar PNH.

PNH pacientiem farmakodinamiskā aktivitāte tieši korelē ar ekulizumaba koncentrāciju serumā, un ≥ 35 mikrogrami/ml minimālā līmeņa uzturēšana izraisa pēc būtības pilnīgu hemolītiskās aktivitātes bloķēšanu vairumam PNH pacientu.

Otro populācijas farmakokinētikas modeli izmantoja vairāku devu farmakokinētikas datiem, ko ieguva par 22 pediatriiskajiem aHUS pacientiem, kas saņēma ieteicamo ekulizumaba devu aHUS pētījumā C10-003. Ekulizumaba klīrenss un izkļiedes tilpums ir atkarīgs no svara, tas ir svara kategorijās balstītu devu shēmas pamatā pediatriiskajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pediatriiskajiem aHUS pacientiem ar ķermeņa masu 70, 30 un 10 kg ekulizumaba klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,4, 5,3 un 2,2 ml/st.; atbilstīgās izkļiedes tilpuma vērtības bija attiecīgi 5,23, 2,76 un 1,21 l. Atbilstīgais eliminācijas pusperiods saglabājās gandrīz nemainīgs: no 349 līdz 378 st. (apmēram no 14,5 līdz 15,8 dienām).

Ekulizumaba klīrenss un eliminācijas pusperiods tika arī vērtēti plazmas apmaiņas gadījumā. Plazmas apmaiņas gadījumā par apmēram 50% samazinājās ekulizumaba koncentrācija, kam sekoja 1 st. interence, un ekulizumaba eliminācijas pusperiods samazinājās līdz 52,4 st. Papildu devas lietošana ieteicama, ja ekulizumabs tiek lietots aHUS pacientiem, kam tiek veikta plazmas infūzija vai apmaiņa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visiem aHUS pacientiem, kas ārstēti ar ekulizumabu, ja tas lietots kā ieteikts, tika novērota strauja un ilgstoša terminālā komplementa aktivitātes samazināšanās. aHUS pacientiem farmakodinamiskā aktivitāte tieši korelē ar ekulizumaba seruma koncentrāciju, un virs 50–100 mikrogrami/ml minimālā līmeņa uzturēšana izraisa pēc būtības pilnīgu terminālās komplementās aktivitātes bloķēšanu visiem aHUS pacientiem.

FK parametri saskan PNH un aHUS pacientu populācijā. Farmakodinamiskā aktivitāte, kas novērtēta brīvā C5 koncentrācijā $<0,5 \mu\text{g/ml}$, PNH un aHUS pacientiem korelē ar būtībā absolūtu terminālo komplementa aktivācijas blokādi.

Īpašas pacientu grupas

Speciāli pētījumi, lai novērtētu ekulizumaba farmakokinētiku īpašās pacientu grupās, ko var identificēt pēc dzimuma, rases, vecuma (geriatrikās) vai nieru un aknu darbības traucējumu esamību, nav veikti. Pētījumos savāktu PNH un aHUS pacientu datu populācijas farmakokinētikas analīze (PopFK) pierādīja, ka dzimums, rase, vecums (geriatriks) vai nieru vai aknu darbības traucējumi neietekmē ekulizumaba FK.

Pediatriiskā populācija

Ekulizumaba farmakokinētika tika novērtēta pētījumā M07-005 PNH pediatriiskajiem pacientiem (vecumā no 11 gadiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) un pētījumos C08-002, C08-003, C09-001r un C10-003 aHUS pediatriiskajiem pacientiem (vecumā no 2 mēnešiem līdz jaunākiem par 18 gadiem). Populācijas farmakokinētikas analīzē pierādīja, ka PNH un aHUS gadījumā ķermeņa masa bija nozīmīgs kovariants, kura dēļ bija nepieciešama uz ķermeņa masas balstīta deva pediatriiskajiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ekulizumaba specifiskums attiecībā uz C5 cilvēka serumā tika novērtēts divos *in vitro* pētījumos.

Audu krustenisko reaktivitāti attiecībā uz ekulizumabu novērtēja, testējot saistīšanos pie cilvēka audu 38 paraugiem. C5 ekspresija šajā pētījumā pārbaudīto cilvēka audu paraugos atbilst publicētajiem ziņojumiem par C5 ekspresiju, jo C5 ir atrasts gludajos muskuļos, šķērsvītrotajos muskuļos un nieru proksimālā kanāliņa epitēlijā. Negaidīta audu krusteniskā reaktivitāte netika novērota.

Ar ekulizumabu nav veikti reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem, jo ne-cilvēku sugām nav farmakoloģiskas darbības.

Ar pelēm veiktajā 26 nedēļu ilgajā toksicitātes pētījumā, kurā izmantoja pret peļu C5 vērstu surogātantieli, iedarbība neietekmēja nevienu no pārbaudītajiem toksicitātes rādītājiem. Pētījuma laikā hemolītiskā aktivitāte tika efektīvi bloķēta kā sieviešu, tā arī vīriešu dzimuma pelēm.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar pelēm terminālo komplementu bloķējošai surogātantielai, ko izmantoja C5 blokādes reproduktīvā drošuma novērtēšanai, nenovēroja droši ar ārstēšanu saistītas parādības vai nevēlamas blakusparādības. Šajos pētījumos ietilpa fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības, attīstības toksicitātes un prenatalās un postnatalās attīstības novērtēšana.

Pakļaujot mātes antielas iedarbībai organoģenēzes posmā, novēroja divus tīklenes displāzijas un vienu nabassaites trūces gadījumu uz 230 pēcnācējiem, kas bija dzimuši mātītēm, kuras saņēma lielāku antielas devu (apmēram 4 reizes lielāku par cilvēkiem ieteicamo maksimālo ekulizumaba devu, pamatojoties uz ķermeņa masas salīdzinājumu); tomēr iedarbības rezultātā nepalielinājās augļa zudumu vai jaundzimušo mirstības rādītājs.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ekulizumaba genotoksisko un kancerogēno potenciālu, nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts
Trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms atšķaidīšanas

3 gadi temperatūrā 2°C – 8°C.

Epysqli var uzglabāt temperatūrā līdz 30°C vienu laika periodu līdz 2 mēnešiem, bet nepārsniedzot norādīto derīguma termiņu. Pēc šī perioda beigām zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Pēc atšķaidīšanas

Atšķaidīta šķiduma ķīmiskā un fizikālā stabilitāte pēc sagatavošanas ir pierādīta katram šķīdinātājam šādi:

- nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdums injekcijām kā šķīdinātājs: 3 mēneši 2°C – 8°C temperatūrā un pēc tam 72 stundas istabas temperatūrā (līdz 30°C);
- 5% glikozes ūdens šķīdums kā šķīdinātājs: 24 stundas 2°C – 8°C temperatūrā un istabas temperatūrā (līdz 30°C) pēc izņemšanas no ledusskapja.

No mikrobioloģijas viedokļa šķīdums infūzijām ir jāievada nekavējoties. Ja to nekavējoties neizmanto uzglabāšanas laiks un apstākļi pēc sagatavošanas ir lietotāja atbildība un parasti tam nevajadzētu būt

ilgāk par 24 stundām temperatūrā 2°C – 8°C, izņemot gadījumus, kad atšķaidīšana ir veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Par uzglabāšanas apstākļiem temperatūrā līdz 30°C pirms zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktu.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

30 ml koncentrāta stikla flakonā (I klases stikls) ar apvalkotu hlorbutilgumijas aizbāzni, alumīnija vāciņu un noņemamu polipropilēna vāciņu.

Iepakojuma lielums – viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas Epysqli šķīdums vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav daļiņu un krāsas izmaiņas.

Nelietot, ja ir redzamas daļiņas vai mainījusies krāsa.

Norādījumi

Sagatavošana un atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Ievelciet vajadzīgo Epysqli daudzumu no flakona(-iem), izmantojot sterilu šļirci.

Pārvietojiet ieteicamo devu infūzijas maisā.

Atšķaidiet Epysqli līdz galīgajai koncentrācijai 5 mg/ml, kā šķīdinātāju pievienojot infūzijas maisā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes ūdens šķīdumu.

Galīgais atšķaidītais 5 mg/ml šķīduma tilpums ir 60 ml (300 mg devām), 120 ml (600 mg devām), 180 ml (900 mg devām) un 240 ml (1200 mg devām). Šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam.

Lai nodrošinātu pilnīgu zāļu un šķīdinātāja sajaukšanos, viegli sakratiet infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu.

Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (līdz 30°C), atstājot to istabas temperatūrā.

Neizmantojātā daļa zāļu, kura palikusi flakonā, jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/23/1735/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 26. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) precīzi jāvienojas ar katras valsts kompetento institūciju par izglītojošo materiālu – arī pacienta kartīti – un ir jāievieš šādas programmas valstīs, lai nodrošinātu, ka:

Visi veselības aprūpes ārsti, kas var parakstīt ekulizumabu, saņem atbilstošo izglītojošo materiālu;

Visi ar ekulizumabu ārstētie pacienti saņem pacienta kartīti;
Zāļu parakstītājiem vai farmaceitiem, kuriem ir tiesības parakstīt/izplatīt Epysqli, tiek nosūtīti atgādinājumi par vakcināciju.

Izglītojošais materiāls jāsaskaņo ar valsts kompetento institūciju, un tajā jābūt:

- zāļu aprakstam;
- pacienta informācijas brošūrai;
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem;
- rokasgrāmata pacientam/vecākam/aprūpētājam;
- pacienta kartītei;
- vakcinācijas atgādinājumi tiek nosūtīti receptes parakstītājiem vai farmaceitiem, kuri plāno parakstīt/izsniegt Epysqli.

Izglītojošiem materiāliem veselības aprūpes speciālistiem ir jāietver:

- zāļu apraksts;
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistam.

Rokasgrāmatā veselības aprūpes speciālistiem par zāļu parakstīšanu jābūt šādam galvenajam vēstījumam:

- ārstēšana ar ekulizumabu paaugstina smagas infekcijas un sepses, īpaši *Neisseria meningitidis* un citas *Neisseria species*, tajā skaitā diseminētas gonorejas, risku;
- visi pacienti jākontrolē, vai viņiem nerodas meningokoku infekcijas pazīmes;
- pacienti divas nedēļas pirms ekulizumaba saņemšanas jāvakcinē pret *Neisseria meningitidis* un/vai viņiem jāsaņem antibiotiski līdzekļi profilaksei. Pacienti ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu.
- pacientiem/vecākiem/aprūpētājiem jāizskaidro un jāraugās, lai viņi izprastu:
 - ārstēšanas ar ekulizumabu riskus,
 - sepses/smagas infekcijas pazīmes un simptomus, kā arī rīcību to gadījumā,
 - norādes pacientam/vecākam/aprūpētājam un to saturu,
 - nepieciešamību nēsāt līdz pacienta kartīti un informēt veselības aprūpes ārstus, ka viņš/viņa saņem ekulizumaba terapiju,
 - prasību par vakcināciju un antibiotisko līdzekļu profilaktisku lietošanu un revakcināciju saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu.

Mācību materiāliem pacientiem/vecākiem/aprūpētājiem ir jāietver:

- pacienta informācijas brošūra;
- rokasgrāmata pacientam/vecākam/aprūpētājam;
- pacienta kartīte.

Rokasgrāmatā pacientam/vecākam/aprūpētājam jābūt šādam galvenajam vēstījumam:

- ārstēšana ar ekulizumabu paaugstina smagas infekcijas, īpaši *Neisseria meningitidis* un citas *Neisseria species*, tajā skaitā diseminētas gonorejas, risku;
- smagas infekcijas pazīmes un simptomi un nepieciešamība saņemt neatliekamu medicīnisko aprūpi;
- pacienta kartīte un nepieciešamība nēsāt to līdz un informēt ārstējošos veselības aprūpes speciālistus par to, ka ārstējas ar ekulizumabu;
- cik svarīgi ir pirms ārstēšanās ar ekulizumabu vakcinēties pret meningokoku infekciju un/vai saņemt antibiotisku līdzekli profilaksei;
- pacients ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu;
- bērni pirms ekulizumaba terapijas jāvakcinē pret pneimokokiem un *Haemophilus influenzae*;
- smagu trombotisku mikroangiopātisku sarežģījumu risks (aHUS gadījumā) pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas, pazīmes, simptomi un ieteikums pirms ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas konsultēties ar zāļu parakstītāju.

Pacienta kartītē jābūt šādai informācijai:

- infekcijas un sepses pazīmes un simptomi;
- brīdinājums par nepieciešamību nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja tādas radušās;
- ieraksts par to, ka pacients saņem ekulizumabu;
- paziņojums, ka pacientam jāsaņem vakcinācija vai revakcinācija saskaņā ar spēkā esošajām valsts vakcinācijas vadlīnijām par vakcīnu lietošanu;
- pacienta kartītē jāiekļauj vakcinācijas un revakcinācijas datumi;
- kontaktinformācija, kā veselības aprūpes speciālists var saņemt papildu informāciju.

RAĪ katru gadu zāļu parakstītājiem vai farmaceitiem, kas paraksta/izsniedz ekulizumabu, jānosūta atgādinājums, lai parakstītājs/farmaceits pārbaudītu, vai viņa pacientiem, kas saņem ekulizumabu, nepieciešama (atkārtota) vakcinācija pret Neisseria meningitidis.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Epysqli 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
eculizumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml)
Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts, trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens 30 ml flakons (10 mg/ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Par atšķaidīto zāļu uzglabāšanas laiku lasiet lietošanas instrukcijā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/23/1735/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Epysqli 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
eculizumab
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

30 ml (10 mg/ml)

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Epysqli 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai eculizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Epysqli un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Epysqli lietošanas
3. Kā lietot Epysqli
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Epysqli
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Epysqli un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Epysqli

Epysqli satur aktīvo vielu ekulizumabu, kas pieder pie zāļu klases, ko sauc par monoklonālām antivielām. Ekulizumabs organismā piesaistās specifiskai olbaltumvielai, kas izraisa iekaisumu, un nomāc to, tādējādi neļauj Jūsu organisma sistēmām uzbrukt un iznīcināt viegli ievainojamās asins šūnas, nieres, muskuļus vai acs nervus un muguras smadzenes.

Kādam nolūkam Epysqli lieto

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

Epysqli lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar noteiktu asinsrites sistēmas slimības veidu, ko sauc par paroksismālo nakts hemoglobīnūriju (PNH). PNH pacientiem eritrocīti var tikt noārdīti. Tāpēc rodas mazasinība (anēmija), nogurums, dažādu funkciju traucējumi, sāpes, urīns kļūst tumšs, rodas elpas trūkums un asins recekļi. Ekulizumabs var bloķēt ķermeņa iekaisuma atbildes reakciju, un tā spēju uzbrukt un iznīcināt paša viegli ievainojamās PNH asins šūnas.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

Epysqli lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar asinsrites sistēmas un nieru slimību, ko sauc par atipisko hemolītiski urēmisko sindromu (aHUS). aHUS pacientiem var būt nieru un eritrocītu, ieskaitot trombocītu iekaisums, kas var izraisīt mazasinību (trombocitopēniju un anēmiju), pasliktinātu nieru darbību vai nieru darbības apstāšanos, asins recekļus, nogurumu un pasliktinātu dzīves kvalitāti. Ekulizumabs var bloķēt organisma iekaisuma reakciju, un tā spēju uzbrukt un iznīcināt paša viegli ievainojamās asins un nieru šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms Epysqli lietošanas

Nelietojiet Epysqli šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ekulizumabu, peļu izcelsmes olbaltumvielām, pret citām monoklonālām antivielām vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja neesat saņēmis vakcīnu pret meningokoku infekciju (ja vien nelietojat antibiotikas 2 nedēļas pēc vakcinācijas, lai mazinātu infekcijas risku);
- ja Jums ir meningokoku infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brīdinājums par meningokoku un citām *Neisseria* infekcijām

Ārstēšana ar Epysqli var samazināt dabīgo rezistenci pret infekcijām, sevišķi pret noteiktiem mikroorganismiem, kas izraisa meningokoku infekciju (smaga smadzeņu apvalka infekcija un sepse) un citas *Neisseria* infekcijas, tajā skaitā diseminētu gonoreju.

Konsultējieties ar savu ārstu, pirms Jūs lietojat Epysqli, lai noteikti saņemtu vakcināciju pret *Neisseria meningitidis*, mikroorganismu, kas izraisa meningokoku infekciju, vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, vai lai Jūs saņemtu antibiotikas infekcijas riska mazināšanai vismaz 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Pārliecinieties, vai Jūsu pašreizējā vakcinācija pret meningokoku infekciju vēl ir derīga. Jums ir arī jāzina, ka vakcinācija var nepasargāt no šī infekcijas tipa. Jūsu ārsts var uzskatīt, ka atbilstoši valstī apstiprinātajiem ieteikumiem nepieciešami papildu pasākumi, lai novērstu infekciju.

Ja esat pakļauts gonorejas riskam, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Meningokoku infekcijas simptomi

Tā kā ir svarīgi pacientiem, kas tiek ārstēti ar Epysqli, ātri identificēt un ārstēt noteiktus infekcijas tipus, Jums izsniegs kartīti, kas jānēsā līdzī un kurā uzskaitīti specifiski simptomi, kas liecina par slimības sākšanos. Šī kartīte saucas "Pacienta kartīte".

Jums nekavējoties jāziņo savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu;
- galvassāpes ar stīvu kaklu vai stīvu muguru;
- drudzis;
- izsitumi;
- apjukums;
- stipras muskuļu sāpes vienlaicīgi ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- jutība pret gaismu.

Meningokoku infekcijas ārstēšana ceļojuma laikā

Ja Jūs ceļojat uz attālu reģionu, kur Jūs nevarēsiet vērsties pie sava ārsta vai kurā Jūs kādu laiku nevarēsiet saņemt medicīnisku palīdzību, ārsts, kā profilakses līdzekli, var izrakstīt recepti antibiotikai, kas darbojas pret *Neisseria meningitidis*, kura Jums ir jātur pie sevis. Ja Jums ir kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums ir jālieto antibiotikas atbilstoši norādījumiem. Jums ir jāatceras, ka jāvērsas pie ārsta, cik ātri vien iespējams, pat, ja Jūs pēc antibiotiku lietošanas jūtaties labāk.

Infekcijas

Ja Jums ir kāda infekcija, informējiet par to savu ārstu, pirms uzsākat lietot Epysqli.

Alerģiskas reakcijas

Epysqli satur olbaltumvielu, un olbaltumvielas var dažiem cilvēkiem izraisīt alerģiskas reakcijas.

Bērni un pusaudži

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām.

Gados vecāki cilvēki

Ārstējot pacientus, kas sasnieguši 65 gadu vecumu, nav jāievēro īpaši piesardzības pasākumi.

Citas zāles un Epysqli

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana ārstēšanas laikā un līdz 5 mēnešus pēc ārstēšanas.

Grūtniecība/barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Epysqli neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Epysqli satur nātriju

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,47 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa). Tas ir līdzvērtīgi 23,4% ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemtās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ja Jums ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām maksimālā šo zāļu deva 240 ml satur 0,26 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa). Tas ir līdzvērtīgi 12,8% ieteicamās maksimālās ar uzturu uzņemtās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāņem vērā, ja Jums ir noteikta diēta ar kontrolētu nātrija saturu.

Epysqli satur polisorbātu

Šīs zāles satur 6,6 mg polisorbāta 80 katrā flakonā (30 ml flakons), kas ir līdzvērtīgi 0,66 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 10 kg, un līdzvērtīgi 1,32 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pediatrikajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 5 līdz <10 kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums/Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot Epysqli

Vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas ar Epysqli uzsākšanas, Jūsu ārsts Jums ievadīs vakcīnu pret meningokoku infekciju, ja tā Jums nav jau ievadīta agrāk vai ja Jūsu vakcīnas aizsardzības laiks ir beidzies. Ja Jūsu bērns nav sasniedzis vakcinēšanas vecumu vai ja Jūs vismaz 2 nedēļas pirms Epysqli terapijas uzsākšanas neesat saņēmis vakcīnu, ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, lai mazinātu infekcijas risku, kamēr paies 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Ārsts nozīmēs vakcīnu Jūsu bērnam, kas jaunāks par 18 gadiem pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, ievērojot vietējos ieteikumus par vakcināciju atbilstošai vecuma grupai.

Pareizas lietošanas norādījumi

Ārstēšanu veiks ārsts vai cits veselības aprūpes darbinieks, atšķaidītu Epysqli flakona saturu ievadot infūzijas veidā no infūzijas maisa pa caurulīti tieši kādā no vēnām. Ieteicams Jūsu ārstēšanas sākumu, kas tiek saukts par sākotnējo fāzi, turpināt 4 nedēļas, pēc tam pāriet uz uzturošo fāzi.

Ja Jūs lietojat šīs zāles PNH ārstēšanai Pieaugušajiem

- **Sākotnējā fāze**
Pirmās četras nedēļas katru nedēļu ārsts Jums ievadīs vēnā atšķaidītu Epysqli infūziju. Katrā infūzijā būs 600 mg deva (2 flakoni pa 30 ml) un tā ilgs aptuveni 25 – 45 minūtes (35 minūtes ± 10 minūtes).
- **Uzturošā fāze**
 - Piekajā nedēļā ārsts ievadīs intravenozā infūzijā 900 mg (3 flakonus pa 30 ml) atšķaidītu Epysqli devu 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā.
 - Pēc piektās nedēļas sekos ilgstoša ārstēšana: ārsts ik pēc divām nedēļām ievadīs 900 mg atšķaidītu Epysqli devu.

Ja Jūs lietojat šīs zāles aHUS ārstēšanai Pieaugušajiem

- **Sākuma fāze**
Pirmās četras nedēļas katru nedēļu ārsts Jums ievadīs vēnā atšķaidītu Epysqli infūziju. Katrā infūzijā būs 900 mg liela deva (3 flakoni pa 30 ml) un tā ilgs aptuveni 25 – 45 minūtes (35 minūtes ± 10 minūtes).
- **Uzturošā fāze**
 - Piekajā nedēļā ārsts ievadīs intravenozā infūzijā 1200 mg lielu (4 flakoni pa 30 ml) atšķaidītu Epysqli devu 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā.
 - Pēc piektās nedēļas sekos ilgstoša ārstēšana: ārsts ik pēc divām nedēļām ievadīs 1200 mg lielu atšķaidītu Epysqli devu.

Bērniem un pusaudžiem

Bērņus un pusaudžus ar PNH vai aHUS, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ārstē ar pieaugušo devu.

Bērniem un pusaudžiem ar PNH vai aHUS, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, atbilstoši ķermeņa masai nepieciešama mazāka deva. Ārsts to aprēķinās.

Bērniem un pusaudžiem ar PNH vai aHUS vecumā līdz 18 gadiem

Pacienta ķermeņa masa	Sākotnējā fāze	Uzturošā fāze
30 – <40 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	900 mg 3. nedēļā, tad 900 mg ik pēc 2. nedēļām
20 – <30 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	600 mg 3. nedēļā, tad 600 mg ik pēc 2. nedēļām
10 – <20 kg	600 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg ik pēc 2. nedēļām
5 – <10 kg	300 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg ik pēc 3. nedēļām

Pēc katras infūzijas Jūs novēros apmēram vienu stundu. Ārsta norādījumi ir rūpīgi jāizpilda.

Ja esat saņēmis Epysqli vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jums nejauši ievadīta lielāka Epysqli deva nekā parakstītā, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, lai saņemtu Epysqli

Ja Jūs aizmirstat par vizīti, lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un izlasiet tālāk iedaļu “Ja pārtraucat lietot Epysqli”.

Ja pārtraucat lietot Epysqli PNH gadījumā

Ārstēšanas ar Epysqli pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt PNH simptomu atjaunošanos smagākā formā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts var turpināt Jūs rūpīgi kontrolēt vismaz 8 nedēļas.

Risks, kas saistīts ar Epysqli lietošanas pārtraukšanu, ietver Jūsu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- nozīmīgu eritrocītu skaita samazināšanos (anēmiju),
- apjukumu un neuzmanību,
- sāpes krūškurvī vai stenokardiju,
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos Jūsu serumā (nieru darbības traucējumus) vai
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, vērsieties pie sava ārsta.

Ja pārtraucat lietot Epysqli aHUS gadījumā

Ārstēšanas ar Epysqli pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt aHUS simptomu atjaunošanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Jūsu ārsts gribēs turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Risks, kas saistīts ar Epysqli lietošanas pārtraukšanu, ietver trombocītu iekaisuma pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (trombocitopēnija),
- nozīmīgu pastiprinātu sarkano asins šūnu sairšanu,
- samazinātu urinēšanu (nieru darbības traucējumi),
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs (nieru darbības traucējumi),
- dezorientāciju un neuzmanību,
- sāpes krūtīs vai stenokardiju,
- elpas trūkumu vai
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, vērsieties pie sava ārsta.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pirms ārstēšanas ar Epysqli ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros risku un ieguvumus.

Visnopietnākā blakusparādība bija meningokoku sepse (biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)).

Jums nekavējoties jāziņo savam ārstam, ja Jums rodas kāds no meningokoku infekcijas simptomiem (skatīt 2. punktu, “Brīdinājums par meningokoku un citām *Neisseria* infekcijām”).

Ja neesat pārliecināti, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Ļoti bieži – var novērot vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

- galvassāpes.

Bieži – var novērot līdz 1 no 10 cilvēkiem:

- plaušu infekcija (pneimoniya), saaukstēšanās (nazofaringīts), urīnizvadsistēmas infekcija (urīnizvadtrakta infekcija);
- mazs balto asins šūnu skaits (leikopēnija), samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var padarīt ādu pelēku un var izraisīt vājumu un elpas trūkumu;
- miega traucējumi;
- reibonis; augsts asinsspiediens;
- augšējo elpošanas ceļu infekcija, klepus, kakla sāpes (sāpes mutes dobumā un rīklē), bronhīts, aukstuma pumpas (*herpes simplex*);
- caureja, vemšana, slikta dūša, sāpes vēderā, izsitumi, matu izkrišana (alopēcija), ādas nieze (*pruritus*);
- sāpes locītavās (roku un kāju), sāpes ekstremitātēs (rokās un kājās);
- drudzis (pireksija), drebuļi, noguruma sajūta, gripai līdzīgi simptomi;
- ar infūziju saistīta reakcija.

Retāk – var novērot līdz 1 no 100 cilvēkiem:

- smaga infekcija (meningokoku infekcija), sepse, septisks šoks, vīrusu infekcija, apakšējo elpošanas ceļu infekcija, vēdera gripa (gastrointestināla infekcija), cistīts;
- infekcija, sēnīšu infekcija, strutu uzkrāšanās (abscess), ādas infekcijas veids (celulīts), gripa, sinusīts, zobu infekcija (abscess), smaganu infekcija;
- relatīvi neliels trombocītu daudzums asinīs (trombocitopēnija), mazs limfocītu – īpašs balto asins šūnu veids – skaits (limfopēnija), savas sirdsdarbības sajūšana;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni (anafilaktiska reakcija), paaugstināta jutība;
- ēstgribas zudums;
- depresija, nemiers, garastāvokļa svārstības, miega traucējumi;
- tirpšana kādā ķermeņa daļā (parestēzija), trīce, garšas sajūtas traucējumi (disgeizija), ģībonis;
- neskaidra redze;
- zvanīšana ausīs, vertigo;
- pēkšņa un strauja asinsspiediena paaugstināšanās, zems asinsspiediens, karstuma viļņi, vēnu darbības traucējumi;
- aizdusa (apgrūtināta elpošana), deguna asiņošana, aizlikts deguns, rīkles iekaisums, iesnas (rinoreja);
- vēderplēves iekaisums (audi, kas atdala lielāko daļu vēdera orgānu), aizcietējums, diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas (dispepsija), vēdera uzpūšanās;
- nātrene, ādas apsārtums, sausa āda, sarkani vai purpursarkani plankumi zem ādas, pastiprināta svīšana, ādas iekaisums;
- muskuļu krampji, muskuļu sāpes, muguras un kakla sāpes, kaulu sāpes;
- nieru darbības traucējumi, apgrūtināta vai sāpīga urinācija (dizūrija), asinis urīnā;
- spontāna erekcija;
- pietūkums (tūska), diskomforta sajūta krūtīs, vājuma sajūta (astēnija), sāpes krūtīs, sāpes infūzijas vietā, drebuļi;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās, samazināts proporcionālais sarkano asins šūnu daudzums, samazināts olbaltumvielu daudzums sarkanajās asinīs šūnās, kas izplata skābekli.

Reti – var novērot līdz 1 no 1000 cilvēkiem:

- inficēšanās ar sēnītēm (*Aspergillus* infekcija), locītavu infekcija (bakteriāls artrīts), *Haemophilus* infekcija, impetigo, bakteriāla seksuāli transmisīva slimība (gonoreja);
- ādas audzējs (melanoma), kaulu smadzeņu darbības traucējumi;
- sarkano asins šūnu saīsināšana (hemolīze), šūnu aglutinācija, izmaiņas asins recēšanā, patoloģiska asins sarecēšana;

- pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte (Greivsa slimība);
- patoloģiski sapņi;
- acu kairinājums;
- zilumi;
- neparasti ēdiena atvīļņi no kuņģa, smaganu sāpes;
- ādas un/vai acu baltumu dzelte;
- ādas krāsas izmaiņas;
- mutes muskuļu spazmas, locītavu pietūkums;
- menstruāciju traucējumi;
- patoloģiska ievadīto zāļu izplūšana no vēnas, neparasta sajūta infūzijas vietā, karstuma sajūta.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Epysqli

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona etiķetes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus Epysqli flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 2 mēnešus**, un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C), bet ne ilgāk par norādīto derīguma termiņu. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto 24 stundu laikā temperatūrā 2°C – 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 30°C). Tomēr, ja šķīdumu sagatavo aseptiskos (bez mikrobiem) apstākļos, to var uzglabāt ledusskapī no 2°C līdz 8°C temperatūrā līdz 3 mēnešiem un papildus 72 stundas istabas temperatūrā (līdz 30°C), ja tas atšķaidīts ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelieto. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Epysqli satur

- Aktīvā viela ir ekulizumabs (300 mg/30 ml flakonā, kas atbilst 10 mg/ml).
 - Citas sastāvdaļas ir:
 - nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (skatīt 2. punktu “Epysqli satur nātriju”)
 - nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (skatīt 2. punktu “Epysqli satur nātriju”)
 - trehalozes dihidrāts
 - polisorbāts 80
- Šķīdinātājs: ūdens injekcijām

- Epysqli satur nātriju un polisorbātu 80. Skatīt 2. punktu.

Epysqli ārējais izskats un iepakojums

Epysqli ir pieejams kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (30 ml vienā flakonā – iepakojumā 1 flakons).

Epysqli ir dzidrs un bezkrāsains šķīdums.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu/>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzēta lietošanas instrukcija par rīkošanos ar Epysqli

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1- Kā Epysqli tiek piegādāts?

Katrs Epysqli flakons satur 300 mg aktīvās vielas 30 ml šķīdumā.

2- Pirms ievadīšanas

Sagatavošana un atšķaidīšana ir jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Ievadīšanai ir Epysqli jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, lietojot aseptisku tehniku.

- Vizuāli pārbaudiet Epysqli šķīdumu, vai tas nesatur daļiņas un krāsas izmaiņas.
- No flakona(-iem) sterilā šļircē ievielciet vajadzīgo Epysqli daudzumu.
- Pārvielojiet ieteicamo devu infūzijas maisā.
- Atšķaidiet Epysqli šķīdumu līdz galīgai koncentrācijai 5 mg/ml (sākotnējā koncentrācija dalīta ar 2), pievienojot infūzijas maisā atbilstošu daudzumu šķīdinātāja. 300 mg devām lietojiet 30 ml Epysqli (10 mg/ml) un pievienojiet 30 ml šķīdinātāja. 600 mg devām lietojiet 60 ml Epysqli un pievienojiet 60 ml šķīdinātāja. 900 mg devām lietojiet 90 ml Epysqli un pievienojiet 90 ml šķīdinātāja. 1200 mg devām lietojiet 120 ml Epysqli un pievienojiet 120 ml atšķaidītāja. Galīgais atšķaidītais 5 mg/ml Epysqli šķīduma tilpums ir 60 ml (300 mg devām), 120 ml (600 mg devām), 180 ml (900 mg devām vai 240 ml (1200 mg devām)).
- Šķīdinātāji ir nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdums injekcijām vai 5% glikozes ūdens šķīdums.
- Lai nodrošinātu pilnīgu zāļu un šķīdinātāja sajaukšanos, viegli sakratiet infūzijas maisu ar atšķaidīto Epysqli šķīdumu.
- Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, atstājot to istabas temperatūrā.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī vai ar citu siltuma avotu, izņemot istabas temperatūru (līdz 30°C).
- Neizmantotā daļa zāļu, kura palikusi flakonā.
- Atšķaidītu Epysqli šķīdumu var uzglabāt temperatūrā 2°C – 8°C vai istabas temperatūrā (līdz 30°C) 24 stundas pēc izņemšanas no ledusskapja. Tomēr, ja šķīdumu sagatavo aseptiskos (bez mikrobiem) apstākļos, to var uzglabāt ledusskapī no 2°C līdz 8°C temperatūrā līdz 3 mēnešiem un papildus 72 stundas istabas temperatūrā (līdz 30°C), ja tas atšķaidīts ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām vai nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām.

3- Ievadīšana

- Neievadīt Epysqli kā intravenozu bolusa injekciju.
- Epysqli drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Atšķaidītais Epysqli šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā 25 – 45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā pieaugušajiem un 1–4 stundu laikā pediatriem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, ar dabisku plūsmu, šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto Epysqli šķīdumu pacientam, nav nepieciešams šķīdumu sargāt no gaismas.

Pacients ir jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja Epysqli ievadīšanas laikā parādās nevēlama reakcija, pēc ārsta uzskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt. Ja infūziju palēnina, kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt divas stundas pieaugušajiem un četras stundas pediatriem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

4- Īpaši norādījumi par rīkošanos un glabāšanu

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus Epysqli flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 2 mēnešus** un uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30°C), bet ne ilgāk par norādīto derīguma termiņu. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.