

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epysqli 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Na verdunning heeft de te infunderen oplossing een eindconcentratie van 5 mg/ml.

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal (IgG_{2/4κ}) antilichaam geproduceerd in een cellijn van het ovarium van Chinese hamsters (CHO-celijn) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze oplossing met een pH van 7,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epysqli is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van:

- Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH).
Bewijzen van de klinische voordelen zijn aangetoond bij patiënten met hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies (zie rubriek 5.1).
- Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Epysqli moet worden toegediend door medisch personeel en onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische of renale stoornissen.

Voor patiënten die de infusies in het ziekenhuis goed hebben verdragen, kan toediening van de infusie thuis worden overwogen. De beslissing of een patiënt de infusies thuis kan ontvangen, moet worden gemaakt na een beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts. Thuisinfusies moeten worden uitgevoerd door een bevoegd beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) bij volwassenen

Het doseringsschema voor PNH voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Initiële fase: 600 mg Epysqli toegediend via een wekelijkse, 25 – 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) durende intraveneuze infusie gedurende de eerste vier weken.
- Onderhoudsfase: 900 mg Epysqli toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 900 mg Epysqli toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) durende intraveneuze infusie elke 14 ± 2 dagen (zie rubriek 5.1).

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) bij volwassenen

Het doseringsschema voor aHUS voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Initiële fase: 900 mg Epysqli toegediend via een wekelijkse, 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) durende intraveneuze infusie gedurende de eerste vier weken.
- Onderhoudsfase: 1.200 mg Epysqli toegediend via een 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 1.200 mg Epysqli toegediend via een 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) durende intraveneuze infusie elke 14 ± 2 dagen (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten met PNH of aHUS

Pediatrische PNH- of aHUS-patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg worden behandeld met de doseringsaanbevelingen voor volwassenen.

Bij pediatrische PNH- en aHUS-patiënten met een lichaamsgewicht minder dan 40 kg bestaat het doseringsschema van Epysqli uit:

Tabel 1: Dosering van Epysqli voor pediatrische patiënten

Lichaamsgewicht patiënt	Initiële fase	Onderhoudsfase
30 tot < 40 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	900 mg in week 3; daarna 900 mg elke 2 weken
20 tot < 30 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	600 mg in week 3; daarna 600 mg elke 2 weken
10 tot < 20 kg	Een enkele dosis van 600 mg in week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 2 weken
5 tot < 10 kg	Een enkele dosis van 300 mg in week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 3 weken

Epysqli is niet onderzocht bij patiënten met PNH die minder dan 40 kg wegen. De dosering van Epysqli die moet worden gebruikt bij pediatrische patiënten met PNH die minder dan 40 kg wegen, is identiek aan de op het gewicht gebaseerde doseringsaanbeveling die wordt gegeven voor pediatrische patiënten met aHUS. Op basis van de farmacokinetische (FK)/farmacodynamische (FD) gegevens die beschikbaar zijn voor patiënten met aHUS en PNH die behandeld werden met eculizumab, leidt dit op het lichaamsgewicht gebaseerde doseringsschema voor pediatrische patiënten naar verwachting tot een werkzaamheids- en veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met dat voor volwassenen.

Aanvullende dosering van Epysqli is noodzakelijk bij gelijktijdige plasmaferese (PF), plasmawisseling (PI) of infusie met vers ingevroren plasma (IP), zoals hieronder beschreven:

Type interventie met plasma	Meest recente dosis Epysqli	Aanvullende dosis Epysqli met elke PF/PI/IP-interventie	Tijdstip van aanvullende dosis Epysqli
Plasmaferese of plasmawisseling	300 mg	300 mg per plasmaferese- of plasmawisselingssessie	Binnen 60 minuten na elke plasmaferese of plasmawisseling
	≥ 600 mg	600 mg per plasmaferese- of plasmawisselingssessie	
Infusie met vers ingevroren plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusie met vers ingevroren plasma	60 minuten vóór elke infusie met vers ingevroren plasma

Afkortingen: PF/PI/IP = plasmaferese, plasmawisseling, infusie met plasma

Een aanvullende dosis Epysqli is noodzakelijk bij gelijktijdige behandeling met intraveneuze immunoglobuline (IVIg), zoals hieronder beschreven (zie ook rubriek 4.5):

Meest recente dosis Epysqli	Aanvullende dosis Epysqli	Tijdstip van aanvullende dosis Epysqli
≥ 900 mg	600 mg per IVIg-cyclus	Zo snel mogelijk na IVIg-cyclus
≤ 600 mg	300 mg per IVIg-cyclus	

Afkorting: IVIg = intraveneuze immunoglobuline

Controle van de behandeling

aHUS-patiënten moeten worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van trombotische microangiopathie (TMA) (zie rubriek 4.4 aHUS laboratoriumonderzoek).

Behandeling met Epysqli wordt aanbevolen voor de rest van het leven van de patiënt, tenzij stopzetting van Epysqli klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Epysqli kan aan patiënten van 65 jaar en ouder worden toegediend. Er zijn geen aanwijzingen die doen vermoeden dat bij de behandeling van ouderen speciale voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen – hoewel ervaring met eculizumab in deze patiëntenpopulatie nog beperkt is.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.1).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van eculizumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Wijze van toediening

Epysqli mag niet worden toegediend als intraveneuze *push*- of bolusinjectie. Epysqli mag alleen toegediend worden via een intraveneuze infusie zoals hieronder beschreven.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De verdunde oplossing van Epysqli moet bij volwassenen in 25 – 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) en bij pediatrie patiënten jonger dan 18 jaar in 1 – 4 uur worden toegediend via intraveneuze infusie onder invloed van de zwaartekracht, met een spuitpomp of een infusiepomp.

Patiënten moeten gedurende één uur na infusie worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van Epysqli een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en vier uur voor pediatrie patiënten jonger dan 18 jaar.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens die thuisinfusies ondersteunen, aanvullende voorzorgsmaatregelen in de thuissituatie, zoals beschikbaarheid van spoedbehandeling van infusiereacties of anafylaxie, worden aanbevolen.

In rubriek 4.4 en 4.8 van de SPC worden de infusiereacties beschreven.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor CHO-celproducten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Een behandeling met eculizumab mag niet worden gestart bij patiënten (zie rubriek 4.4):

- met een niet-opgeloste infectie met *Neisseria meningitidis*
- die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis* tenzij zij tot 2 weken na vaccinatie profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Eculizumab oefent naar alle verwachting geen invloed uit op de aplastische component van anemie bij patiënten met PNH.

Meningokokkeninfectie

Als gevolg van zijn werkingsmechanisme verhoogt eculizumab de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie (*Neisseria meningitidis*). Meningokokkeninfectie kan door elke serogroep worden veroorzaakt. Om het risico van infectie te verminderen, moeten alle patiënten ten minste twee weken vóór toediening van eculizumab worden gevaccineerd tenzij het risico van een uitstel van behandeling met eculizumab zwaarder weegt dan de risico's van een meningokokkeninfectie. Patiënten die minder dan 2 weken na toediening van een tetravalent meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met eculizumab, moeten tot 2 weken na de vaccinatie met geschikte antibiotica profylactisch worden behandeld. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W 135 worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen. Een vaccin tegen serogroep B wordt ook aanbevolen, indien beschikbaar. Patiënten moeten een vaccin krijgen volgens de huidige nationale vaccinatierichtlijnen voor het toepassen van vaccinaties.

Vaccinatie kan complement verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complement-gemedieerde ziektes, inclusief PNH en aHUS, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ondervinden, zoals hemolyse (PNH) of TMA (aHUS). Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie.

Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om meningokokkeninfectie te voorkomen. Men dient officiële richtlijnen in overweging te nemen over het passende gebruik van antibacteriële stoffen. Er zijn gevallen van ernstige of fatale meningokokkeninfectie gemeld bij patiënten die met eculizumab werden behandeld. Bij meningokokkeninfecties treedt sepsis vaak op bij patiënten die met eculizumab worden behandeld (zie rubriek 4.8). Alle patiënten moeten worden opgevolgd voor vroege klachten en verschijnselen van meningokokkeninfectie, onmiddellijk beoordeeld indien infectie wordt vermoed en zo nodig met geschikte antibiotica behandeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze klachten en verschijnselen en over het feit dat onmiddellijk een arts moet worden geraadpleegd. Artsen moeten de voordelen en risico's van een behandeling met eculizumab met de patiënten bespreken, en moeten hun een informatieve patiëntenbrochure en een patiëntenveiligheidskaart geven (zie de bijsluiter voor een beschrijving).

Andere systemische infecties

In verband met zijn werkingsmechanisme moet eculizumab met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve systemische infecties. Patiënten kunnen vatbaarder zijn voor infecties, vooral bij *Neisseria* en ingekapselde bacteriën. Ernstige infecties met *Neisseria*-species (andere dan *Neisseria meningitidis*), waaronder gedissemineerde gonokokkeninfecties, zijn gemeld. Patiënten moeten in de bijsluiter worden geïnformeerd om hen meer bewust te maken van potentieel ernstige infecties en de bijhorende tekenen en symptomen. Artsen dienen patiënten te adviseren over de preventie van gonorrhoe.

Infusiereacties

Toediening van eculizumab kan leiden tot infusiereacties of immunogeniciteit die allergische reacties of overgevoeligheidsreacties (inclusief anafylaxie) zou kunnen veroorzaken. In klinische onderzoeken met het referentiegeneesmiddel heeft zich bij 1 (0,9%) patiënt met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) een infusiereactie voorgedaan die stopzetting van eculizumab noodzakelijk maakte. Bij geen enkele PNH- of aHUS-patiënt heeft zich een infusiereactie voorgedaan die stopzetting van eculizumab noodzakelijk maakte. Toediening van eculizumab moet worden onderbroken bij alle patiënten bij wie zich ernstige infusiereacties voordoen; in dat geval moet een adequate medische behandeling worden toegepast.

Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling met eculizumab kunnen zich antilichamen tegen eculizumab ontwikkelen. Er is geen duidelijk verband waargenomen tussen antilichaamontwikkeling en klinische respons of ongewenste voorvallen.

Immunisatie

Voorafgaand aan het instellen van een behandeling met eculizumab wordt aanbevolen dat patiënten starten met vaccinaties in overeenstemming met de geldende immunisatierichtlijnen. Daarnaast moeten alle patiënten ten minste 2 weken vóór ze eculizumab toegediend krijgen, gevaccineerd worden tegen meningokokkeninfecties tenzij het risico van een uitstel van behandeling met eculizumab zwaarder weegt dan het risico op het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie. Patiënten die binnen 2 weken na toediening van een tetravalent meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met eculizumab, moeten tot 2 weken na de vaccinatie met geschikte antibiotica profylactisch worden behandeld. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y, W 135 worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen. Een vaccin tegen serogroep B wordt ook aanbevolen, indien beschikbaar (zie meningokokkeninfectie).

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties worden gevaccineerd, en moeten de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep strikt naleven.

Vaccinatie kan complement verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complement-gemedieerde ziektes, inclusief PNH en aHUS, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte

ondervinden, zoals hemolyse (PNH) of TMA (aHUS). Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie.

Behandeling met anticoagulantia

Behandeling met eculizumab zou de behandeling met anticoagulantia niet mogen beïnvloeden.

PNH laboratoriumonderzoek

PNH-patiënten moeten worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van intravasculaire hemolyse, inclusief lactaatdehydrogenase (LDH)-gehalten in serum. PNH-patiënten die met eculizumab worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op intravasculaire hemolyse door meting van de LDH-spiegels en mogelijk moet binnen het aanbevolen doseringsschema van 14 ± 2 dagen gedurende de onderhoudsfase de dosis worden aangepast (maximaal elke 12 dagen).

aHUS laboratoriumonderzoek

aHUS-patiënten die met eculizumab worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op trombotische microangiopathie door het bepalen van het aantal bloedplaatjes, meting van LDH in serum en serumcreatinine, en mogelijk moet binnen het aanbevolen doseringsschema van 14 ± 2 dagen gedurende de onderhoudsfase de dosis worden aangepast (maximaal elke 12 dagen).

Staken van de behandeling voor PNH

Als patiënten de behandeling met eculizumab staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van ernstige intravasculaire hemolyse. Ernstige hemolyse wordt vastgesteld aan de hand van LDH-spiegels in serum die hoger zijn dan vóór de behandeling, in combinatie met een van de volgende situaties: een absolute daling van meer dan 25% van de PNH-kloongrootte (in afwezigheid van verdunning als gevolg van transfusie) in maximaal één week; een hemoglobineniveau van < 5 g/dl of een daling van > 4 g/dl in maximaal een week; angina; verandering in de geestesgesteldheid; een stijging van 50% in de serumcreatinineconcentratie; of trombose. Een patiënt die de behandeling met eculizumab staakt, moet gedurende minstens 8 weken onder controle blijven om ernstige hemolyse en andere reacties te kunnen opsporen.

Indien ernstige hemolyse optreedt na het staken van een behandeling met eculizumab, moeten de volgende procedures/behandelingen worden overwogen: bloedtransfusie (*packed RBC's*) of exsanguinatietransfusie als de PNH-RBC's meer dan 50% van de totale RBC's bedragen (gemeten aan de hand van flowcytometrie); anticoagulatie; corticosteroïden; of herinstellen van eculizumab. In klinische onderzoeken naar PNH staakten 16 patiënten het behandelingsschema met eculizumab. Ernstige hemolyse werd niet waargenomen.

Staken van de behandeling voor aHUS

Complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (TMA) werden reeds waargenomen na 4 weken en tot 127 weken na het staken van de behandeling met eculizumab bij sommige patiënten. Het staken van de behandeling mag enkel worden overwogen wanneer dit medisch verantwoord is.

In klinische onderzoeken naar aHUS staakten 61 patiënten (21 pediatrie patiënten) de behandeling met eculizumab met een mediane follow-upperiode van 24 weken. Vijftien ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (TMA) bij 12 patiënten werden waargenomen na het staken van de behandeling, en 2 ernstige TMA-complicaties traden op in nog 2 andere patiënten die met een lager doseringsschema, buiten het goedgekeurde doseringsschema, van eculizumab werden behandeld (zie rubriek 4.2). Ernstige TMA-complicaties traden op bij patiënten ongeacht de identificatie van een genetische mutatie, een polymorfisme met hoog risico of autoantilichamen. Bij deze patiënten traden nog bijkomende ernstige medische complicaties op, waaronder ernstige verslechtering van de nierfunctie, ziektegerelateerde hospitalisatie en progressie naar eindstadium nierfalen (ESRD) waarbij dialyse noodzakelijk was. Ondanks de heropstart van eculizumab na het staken van de behandeling trad progressie naar eindstadium nierfalen op bij één patiënt.

Als aHUS-patiënten de behandeling met eculizumab staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor klachten en verschijnselen van ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie. Opvolging is mogelijk onvoldoende om ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na het staken van de behandeling bij aHUS-patiënten te voorspellen of te voorkomen.

Ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na het staken van de behandeling kunnen worden vastgesteld door (i) twee willekeurige, of herhaling van een willekeurige meting, van de volgende: een daling van het aantal bloedplaatjes met 25% of meer ten opzichte van ofwel de aanvangswaarde of de piekwaarde voor het aantal bloedplaatjes tijdens een behandeling met eculizumab; een stijging voor serumcreatinine met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met eculizumab; of een stijging voor LDH in serum met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met eculizumab; of (ii) een van de volgende: een verandering in geestesgesteldheid of epileptische aanvallen; angina of dyspneu; of trombose.

Als ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie optreden na het staken van de behandeling met eculizumab, moet het volgende overwogen worden: de behandeling met eculizumab opnieuw instellen, ondersteunende zorg met PF/PI of geschikte orgaanspecifieke ondersteunende maatregelen, waaronder ondersteuning van de nieren met dialyse, ondersteuning van de ademhaling met kunstmatige beademing of anticoagulatie.

Voorlichtingsmateriaal

Alle artsen die eculizumab willen voorschrijven, moeten ervoor zorgen dat ze vertrouwd zijn met de voorschriftleidraad voor artsen. Artsen moeten de voordelen en risico's van een behandeling met eculizumab met de patiënten bespreken en moeten hen een informatieve patiëntenbrochure en een patiëntenveiligheidskaart geven.

Patiënten moeten worden ingelicht dat ze onmiddellijk een arts moeten raadplegen als ze koorts, hoofdpijn die gepaard gaat met koorts en/of een stijve nek of lichtgevoeligheid ontwikkelen, omdat deze tekenen kunnen wijzen op een meningokokkeninfectie.

Natriumgehalte

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,47 g natrium per 240 ml in de maximale dosis, overeenkomend met 23,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Na verdunning met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,26 g natrium per 240 ml in de maximale dosis, overeenkomend met 12,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van het potentiële remmende effect van eculizumab op complementafhankelijke cytotoxiciteit van rituximab, kan eculizumab de verwachte farmacodynamische effecten van rituximab verminderen.

Het is aangetoond dat plasmawisseling (PI), plasmaferese (PF), infusie met vers ingevroren plasma (IP) en intraveneuze immunoglobuline (IVIg) de serumconcentraties van eculizumab verlagen. Een aanvullende dosis eculizumab is noodzakelijk in deze situaties. Zie rubriek 4.2 voor richtlijnen in geval van gelijktijdige behandeling met PI, PF, IP of IVIg.

Het gelijktijdig gebruik van eculizumab met intraveneus immunoglobuline (IVIg) kan de werkzaamheid van eculizumab verminderen. Verminderde werkzaamheid van eculizumab moet zorgvuldig worden gemonitord.

Het gelijktijdige gebruik van eculizumab met neonatale Fc-receptor (FcRn)-blokkers kan systemische blootstellingen verlagen en de werkzaamheid van eculizumab verminderen. Verminderde werkzaamheid van eculizumab moet zorgvuldig worden gemonitord.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, moet het gebruik van adequate anticonceptie ter voorkoming van een zwangerschap en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis van de behandeling met eculizumab worden overwogen.

Zwangerschap

Er zijn geen goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen die met eculizumab worden behandeld. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen die aan eculizumab waren blootgesteld (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten), tonen aan dat er geen verhoogd risico is op foetale afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit. Door het gebrek aan goed gecontroleerde onderzoeken, blijven er echter onzekerheden bestaan. Daarom wordt aanbevolen om bij zwangere vrouwen een individuele risico/batenanalyse uit te voeren vóór aanvang en tijdens de behandeling met eculizumab. Indien dergelijke behandeling tijdens de zwangerschap noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen om de moeder en foetus zorgvuldig op te volgen volgens de lokale richtlijnen.

Reproductieonderzoek bij dieren met eculizumab werd niet uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

Het is bekend dat humaan IgG door de placentabarière gaat en eculizumab kan dus aanleiding geven tot remming van het terminale complement in de bloedsomloop van de foetus. Daarom mag eculizumab niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien beperkte beschikbare gegevens suggereren dat eculizumab niet wordt uitgescheiden in de moedermelk. Door de beperkingen van de beschikbare gegevens moet het voordeel van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid van het kind echter in overweging worden genomen naast de klinische behoefte van de moeder aan eculizumab en mogelijke ongewenste voorvallen bij het met moedermelk gevoede kind veroorzaakt door eculizumab of door de onderliggende aandoening van de moeder.

Vruchtbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek met eculizumab naar de vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Eculizumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ondersteunende veiligheidsgegevens werden verkregen uit 33 voltooide klinische onderzoeken die 1.555 patiënten omvatten die in complement-gemedieerde ziektepopulaties, waaronder PNH, aHUS, gMG en neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD), werden blootgesteld aan eculizumab. De meest frequente bijwerking was hoofdpijn (kwam meestal in de initiële doseringsfase voor), en de meest ernstige bijwerking was meningokokkeninfectie.

Bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 2 worden de bijwerkingen vermeld die werden waargenomen bij spontane rapportage en in voltooide klinische onderzoeken met eculizumab, waaronder onderzoeken naar PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD. Bijwerkingen die met eculizumab gerapporteerd werden met een frequentie van zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en volgens voorkeursterm. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2: Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken met eculizumab, inclusief patiënten met PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD, evenals uit postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, nasofaryngitis, urineweginfectie, orale herpes	Meningokokkeninfectie ^b , sepsis, septische shock, peritonitis, infectie van de onderste luchtwegen, schimmelinfectie, virusinfectie, abces ^a , cellulitis, influenza, gastro-intestinale infectie, cystitis, infectie, sinusitis, tandvleesinfectie	<i>Aspergillus</i> -infectie ^c , bacteriële artritis ^c , urogenitale gonokokkeninfectie, <i>Haemophilus influenzae</i> -infectie, impetigo
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Maligne melanoom, myelodysplastisch syndroom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Leukopenie, anemie	Trombocytopenie, lymfopenie	Hemolyse*, abnormale stollingsfactor, rode bloedcel-agglutinatie, coagulopathie
Immuunsysteem-aandoeningen			Anafylactische reactie, overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen				Ziekte van Graves
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Insomnia	Depressie, angst, stemmingswisselingen, slaapstoornis	Abnormale dromen
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid	Paresthesie, tremor, dysgeusie, syncope	
Oogaandoeningen			Wazig zien	Irritatie van de conjunctiva
Evenwichtsorganen ooraandoeningen			Tinnitus, vertigo	
Hartaandoeningen			Palpitaties	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie	Versnelde hypertensie, hypotensie, opvliegers, aderaandoening	Hematoom
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Hoesten, orofaryngeale pijn	Dyspneu, epistaxis, keelirritatie, nasale congestie, rinorroe	
Maagdarmsstelselaandoeningen		Diarree, braken, nausea, buikpijn	Constipatie, dyspepsie, abdominale distensie	Gastro-oesofageale refluxziekte, pijnlijk tandvlees

Systeem/orgaan-klasse volgens MedDRA	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Lever- en galaandoeningen				Geelzucht
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Rash, pruritus, alopecia	Urticaria, erytheem, petechiën, hyperhidrose, droge huid, dermatitis	Huiddepigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Artralgie, myalgie, pijn in extremiteit	Spierspasmen, botpijn, rugpijn, nekpijn	Trismus, gewrichtszwelling
Nier- en urineweg-aandoeningen			Nierfunctiestoornis, dysurie, hematurie	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Spontane erectie	Menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Pyrexie, vermoeidheid, griepachtige aandoening	Oedeem, ongemakkelijk gevoel op de borst, asthenie, pijn op de borst, pijn op de infusieplaats, koude rillingen	Extravasatie, paresthesie op de infusieplaats, warm gevoel
Onderzoeken			Alanine-aminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, hematocriet verlaagd, hemoglobine verlaagd	Positieve Coombs-test ^c
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		Infusiegerelateerde reactie		

Geïncludeerde onderzoeken: astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refractaire gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica-spectrumstoornis (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versie 24.1.

*Zie paragraaf Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

^a Absces omvat de volgende groep voorkeurstermen: abces ledemaat, colonabces, nierabces, subcutaan abces, tandabces, lever- en miltabces, perirectaal abces, rectaal abces.

^b Meningokokkeninfectie omvat de volgende groep voorkeurstermen: meningokokkeninfectie, meningokokkensepsis, meningokokkenmeningitis, *Neisseria*-infectie.

^c Bijwerkingen geïdentificeerd in postmarketingmeldingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De meest ernstige bijwerking in alle klinische onderzoeken was meningokokkensepsis dat vaak optreedt bij meningokokkeninfecties bij patiënten die worden behandeld met eculizumab (zie rubriek 4.4).

Andere gevallen van *Neisseria*-species zijn gemeld, waaronder sepsis met *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, niet-gespecificeerde *Neisseria*-species.

Er zijn antilichamen tegen eculizumab waargenomen bij patiënten. Zoals bij alle eiwitten bestaat het risico op immunogeniciteit.

In klinische onderzoeken naar PNH zijn gevallen van hemolyse gemeld wanneer een dosis van eculizumab werd overgeslagen of uitgesteld (zie ook rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken naar aHUS zijn gevallen van complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie gemeld bij het overslaan of uitstellen van een dosis eculizumab.

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische en adolescente PNH-patiënten (in de leeftijd van 11 jaar tot jonger dan 18 jaar) die aan het pediatrische PNH-onderzoek M07-005 deelnamen, bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met dat wat werd waargenomen bij volwassen patiënten. De vaakst voorkomende bijwerking gemeld bij pediatrische patiënten was hoofdpijn.

Bij pediatrische aHUS-patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot jonger dan 18 jaar) die in de aHUS-onderzoeken C08-002, C08-003, C09-001r en C10-003 waren opgenomen, bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met het waargenomen profiel bij volwassen aHUS-patiënten. De veiligheidsprofielen in de verschillende pediatrische subgroepen voor leeftijd blijken vergelijkbaar te zijn.

Andere speciale populaties

Ouderen

In onderzoek met eculizumab werden geen algemene verschillen in de veiligheid gerapporteerd tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten met refractaire gMG (< 65 jaar).

Patiënten met andere ziektes

Veiligheidsgegevens uit andere klinische onderzoeken

Ondersteunende veiligheidsgegevens werden verkregen uit 12 voltooide klinische onderzoeken waarin 934 patiënten in andere populaties met andere aandoeningen dan PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD aan eculizumab werden blootgesteld. Er was één niet-gevaccineerde patiënt met gediagnosticeerde idiopathische membraneuze glomerulonefropathie bij wie zich meningokokkenmeningitis voordeed. De bijwerkingen die bij patiënten met andere ziektes dan PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD werden gemeld, kwamen overeen met die die werden gemeld bij patiënten met PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD (zie bovenstaande tabel 2). Uit deze klinische onderzoeken zijn geen specifieke bijwerkingen naar voren gekomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd in de klinische onderzoeken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, selectieve immunosuppressiva, ATC-code: L04AJ01

Eculizumab is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG_{2/4k}-antilichaam dat bindt aan het humane complementeiwit C5 en de activering van het terminale complement remt. Het antilichaam in eculizumab bevat humane constante regio's en muriene complementariteitsbepalende regio's die overgezet worden op de humane *framework* lichte-keten en zware-keten variabele regio's. Eculizumab is samengesteld uit twee 448 aminozuur zware ketens en twee 214 aminozuur lichte ketens en heeft een moleculair gewicht van ongeveer 148 kDa.

Epysqli wordt geproduceerd in een CHO-cel lijn -expressiesysteem en gezuiverd door affiniteits- en ionverwisselingschromatografie. Het productieproces van de werkzame stof in bulk omvat ook specifieke virusinactivering en -verwijdering.

Epysqli is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

Eculizumab, de werkzame stof in Epysqli, is een remmer van het terminale complement, dat met hoge affiniteit specifiek bindt aan het complementeiwit C5, waardoor de splitsing ervan tot C5a en C5b wordt geremd en de vorming van het terminale complementcomplex C5b-9 wordt voorkomen. Eculizumab beschermt de vroege componenten van de complementactivering die essentieel zijn voor opsonisatie van micro-organismen en voor de klaring van immuuncomplexen.

Bij PNH-patiënten worden door behandeling met eculizumab de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse, geblokkeerd.

Serumconcentraties van eculizumab van ongeveer 35 microgram/ml zijn voldoende voor een vrijwel volledige remming van de door het terminale complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse bij de meeste PNH-patiënten.

Bij PNH resulteerde langdurige toediening van eculizumab in een snelle en langdurige vermindering van de door complement-gemedieerde hemolytische activiteit.

Bij aHUS-patiënten worden door behandeling met eculizumab de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde trombotische microangiopathie, geblokkeerd.

Alle patiënten vertoonden bij behandeling met eculizumab bij toediening volgens de aanbevelingen een snelle en aanhoudende vermindering van de activiteit van het terminale complement.

Serumconcentraties van eculizumab van ongeveer 50 - 100 microgram/ml zijn voldoende voor een vrijwel volledige remming van de activering van het terminale complement bij alle aHUS-patiënten.

Bij aHUS resulteerde langdurige toediening van eculizumab in een snelle en langdurige vermindering van de door complement gemedieerde trombotische microangiopathie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

De veiligheid en werkzaamheid van eculizumab bij PNH-patiënten met hemolyse werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken (C04-001). Ook werden PNH-patiënten met eculizumab behandeld in een eenarmig onderzoek van 52 weken (C04-002) en in een langetermijnverlengingsonderzoek (E05-001). Vóór ze eculizumab kregen, werden de patiënten gevaccineerd tegen meningokokken. In alle onderzoeken bedroeg de dosis eculizumab 600 mg elke 7 ± 2 dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 900 mg 7 ± 2 dagen later en vervolgens 900 mg elke 14 ± 2 dagen gedurende de resterende onderzoeksduur. Eculizumab werd toegediend als een 25 - 45 minuten ($35 \text{ minuten} \pm 10 \text{ minuten}$) durende, intraveneuze infusie.

Bovendien werd een observationeel, niet-interventioneel register voor patiënten met PNH (M07-001) opgesteld om de natuurlijke geschiedenis van PNH bij onbehandelde patiënten te kenmerken en de klinische resultaten gedurende behandeling met eculizumab vast te leggen.

In onderzoek C04-001 (TRIUMPH) werden PNH-patiënten met ten minste vier transfusies in de voorafgaande 12 maanden, een concentratie van PNH-cellen van minstens 10%, bevestigd aan de hand van flowcytometrie, en een aantal bloedplaatjes van minstens 100.000/microliter willekeurig ingedeeld in een eculizumab-groep ($n = 43$) of een placebogroep ($n = 44$). Vóór randomisering ondergingen alle patiënten een initiële observatieperiode om de behoefte aan RBC-transfusie te bevestigen en om de hemoglobineconcentratie (het vastgestelde punt) te bepalen dat de individuele eindpunten voor hemoglobineconcentratie en transfusie zou moeten definiëren. De vooraf vastgestelde

hemoglobineconcentratie bedroeg maximaal 9 g/dl bij patiënten met symptomen en maximaal 7 g/dl bij patiënten zonder symptomen. De primaire eindpunten voor werkzaamheid waren de hemoglobineconcentratie (patiënten die een hemoglobineconcentratie boven het vastgestelde hemoglobinepunt en geen RBC-transfusies nodig hadden gedurende de volledige periode van 26 weken) en de behoefte aan bloedtransfusies. Vermoeidheid en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven waren relevante secundaire eindpunten. Hemolyse werd voornamelijk bewaakt door een meting van de LDH-concentraties in serum; de hoeveelheid PNH-RBC's werd gecontroleerd aan de hand van flowcytometrie. Patiënten die bij baseline anticoagulantia en systemische corticosteroiden kregen, namen deze geneesmiddelen tijdens het onderzoek verder in. De belangrijkste patiëntkenmerken bij baseline waren met elkaar in overeenstemming (zie tabel 3).

In het niet-gecontroleerde onderzoek CO4-002 (SHEPHERD) kregen PNH-patiënten met ten minste één transfusie in de voorafgaande 24 maanden en ten minste 30.000 bloedplaatjes/microliter eculizumab toegediend gedurende een periode van 52 weken. Gelijktijdig gebruikte medicatie omvatte antitrombotische middelen bij 63% van de patiënten en systemische corticosteroiden bij 40% van de patiënten. Zie tabel 3 voor patiëntkenmerken bij baseline.

Tabel 3: Demografische gegevens en kenmerken van de patiënten in C04-001 en C04-002

Parameter	C04-001	C04-002	
	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 3	Ecuzumab N = 97
Gemiddelde leeftijd (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geslacht-Vrouw (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Voorgeschiedenis van aplastische anemie of MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Gelijktijdige behandeling met steroïden/immunosuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Stopzetting behandeling	10	2	1
PRBC in voorafgaande 12 maanden (mediaan (Q1; Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Gemiddeld Hb-gehalte (g/dl) bij vastgesteld punt (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	NVT
LDH-spiegels vóór behandeling (mediaan, E/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Vrij hemoglobine bij baseline (mediaan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

In TRIUMPH vertoonden de met ecuzumab behandelde patiënten een significant verminderde ($p < 0,001$) hemolyse wat leidde tot een verbetering van de anemie zoals aangegeven door de verhoogde hemoglobineconcentratie en de verlaagde behoefte aan RBC-transfusies in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten (zie tabel 4). Deze effecten konden worden waargenomen bij patiënten in elk van de drie RBC-transfusiestrata vóór het onderzoek (4-14 eenheden; 15-25 eenheden; > 25 eenheden). Na een behandeling van 3 weken met ecuzumab meldden de patiënten minder vermoeidheid en een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Wegens de steekproefgrootte van de onderzoekspopulatie en de duur van het onderzoek konden de effecten van ecuzumab op trombotische voorvallen niet worden bepaald. In het SHEPHERD-onderzoek voltooiden 96 van de 97 in het onderzoek opgenomen patiënten het onderzoek (één patiënt overleed als gevolg van een trombotisch voorval). Een afname van de intravasculaire hemolyse, gemeten aan de hand van de LDH-spiegels in serum, hield aan gedurende de behandelingsperiode en resulteerde in een verminderde behoefte aan transfusies, een kleinere behoefte aan RBC-transfusies en minder vermoeidheid. Zie tabel 4.

Tabel 4: Uitkomsten van de werkzaamheid in C04-001 en C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	P-waarde	Ecuzumab N = 97	P-waarde
Percentage patiënten met gestabiliseerde hemoglobinespiegels aan het einde van het onderzoek	0	49	< 0,001	NVT	
PRBC getransfundeerd tijdens behandeling (mediaan)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Geen noodzaak van transfusie tijdens behandeling (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-spiegels aan einde van het onderzoek (mediaan, E/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH-AUC aan einde van het onderzoek (mediaan, E/l x dag)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Vrij hemoglobine aan einde van het onderzoek (mediaan, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-vermoeidheid (effectgrootte)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Resultaten van onderzoek C04-002 verwijzen naar vergelijkingen tussen de toestand vóór en die na behandeling.

Van de 195 patiënten uit onderzoek C04-001, C04-002 en andere initiële onderzoeken, werden de met ecuzumab behandelde PNH-patiënten opgenomen in een langdurig verlengingsonderzoek (E05-001). Alle patiënten behielden een vermindering van de intravasculaire hemolyse over een totale blootstellingstijd aan ecuzumab van 10 tot 54 maanden. Er waren minder trombotische voorvallen bij behandeling met ecuzumab dan gedurende dezelfde periode vóór behandeling. Deze bevinding werd alleen aangetoond in niet-gecontroleerde klinische onderzoeken.

Het PNH-register (M07-001) werd gebruikt voor de beoordeling van de werkzaamheid van ecuzumab bij PNH-patiënten zonder voorgeschiedenis van RBC-transfusies. Deze patiënten vertoonden een hoge activiteit van de ziekte zoals gedefinieerd door verhoogde hemolyse ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) en de aanwezigheid van gerelateerde klinische symptomen: vermoeidheid, hemoglobinurie, abdominale pijn, kortademigheid (dyspneu), anemie (hemoglobine < 100 g/l), ernstige vasculaire bijwerking (inclusief trombose), dysfagie, of erectiele disfunctie.

In het PNH-register werd gezien dat patiënten die met ecuzumab behandeld werden vermindering in hemolyse en geassocieerde symptomen hadden. Na 6 maanden hadden patiënten die met ecuzumab behandeld werden en geen voorgeschiedenis van RBC-transfusies hadden, significant ($p < 0,001$) lagere LDH-spiegels (mediaan LDH van 305 E/l; tabel 5). Bovendien vertoonde 74% van de patiënten zonder voorgeschiedenis van transfusie en die met ecuzumab behandeld werden, klinisch betekenisvolle verbeteringen in de FACIT-vermoeidheidsscore (d.w.z. een verhoging met 4 punten of meer) en 84% in de EORTC-vermoeidheidsscore (d.w.z. een verlaging met 10 punten of meer).

Tabel 5: Uitkomsten van de werkzaamheid (LDH-spiegel en FACIT-vermoeidheid) bij patiënten met PNH zonder voorgeschiedenis van transfusies in M07-001

Parameter	M07-001
	Eculizumab Geen transfusies
LDH-spiegel bij baseline (mediaan, E/l)	N=43 1.447
LDH-spiegel na 6 maanden (mediaan, E/l)	N=36 305
FACIT-vermoeidheidsscore bij baseline (mediaan)	N=25 32
FACIT-vermoeidheidsscore bij de laatst beschikbare beoordeling (mediaan)	N=31 44

FACIT-vermoeidheid wordt gemeten op een schaal van 0 tot 52, waarbij hogere waarden wijzen op minder vermoeidheid

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

Gegevens van 100 patiënten uit vier prospectieve, gecontroleerde onderzoeken – drie bij volwassen en adolescente patiënten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), één bij pediatrie en adolescente patiënten (C10-003) – en van 30 patiënten uit één retrospectief onderzoek (C09-001r) werden gebruikt voor het beoordelen van de werkzaamheid van eculizumab bij de behandeling van aHUS.

Onderzoek C08-002A/B was een prospectief, gecontroleerd, *open-label* onderzoek waarin patiënten werden opgenomen met aHUS in een vroeg stadium en met bewijs van klinische manifestaties van trombotische microangiopathie met een bloedplaatjestelling van $\leq 150 \times 10^9/l$, ondanks PF/PI, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrenzen.

Onderzoek C08-003A/B was een prospectief, gecontroleerd, *open-label* onderzoek waarin patiënten werden opgenomen met langdurige aHUS, die geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van trombotische microangiopathie vertoonden en die een langdurige PF/PI kregen (≥ 1 PF/PI elke twee weken en maximaal 3 PF's/PI's per week gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis). Patiënten in beide prospectieve onderzoeken werden gedurende 26 weken met eculizumab behandeld en de meeste patiënten namen deel aan een langdurig, *open-label* verlengingsonderzoek. Alle patiënten die aan beide prospectieve onderzoeken deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%.

De patiënten kregen vóór toediening van eculizumab een meningokokkenvaccinatie of kregen tot 2 weken na vaccinatie een profylactische behandeling met geschikte antibiotica. In alle onderzoeken was de dosis eculizumab bij volwassen en adolescente aHUS-patiënten 900 mg elke 7 ± 2 dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 1.200 mg 7 ± 2 dagen later, daarna 1.200 mg elke 14 ± 2 dagen tijdens de resterende duur van het onderzoek. Eculizumab werd toegediend als een 35 minuten durende intraveneuze infusie. Het doseringsschema bij pediatrie patiënten en adolescenten met een gewicht van minder dan 40 kg werd gedefinieerd op basis van een farmacokinetische (FK) simulatie die de aanbevolen dosis en het aanbevolen schema vastlegde op basis van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Primaire eindpunten waren verandering in aantal bloedplaatjes ten opzichte van de aanvangswaarde in onderzoek C08-002A/B en trombotische microangiopathie (TMA)-voorvalvrije status in onderzoek C08-003A/B. Bijkomende eindpunten waren het aantal interventies bij TMA, hematologische normalisatie, complete TMA-respons, veranderingen in LDH, nierfunctie en kwaliteit van leven. TMA-voorvalvrije status werd gedefinieerd als de afwezigheid gedurende minstens 12 weken van de volgende: daling van het aantal bloedplaatjes met $> 25\%$ ten opzichte van de aanvangswaarde, PF/PI en nieuwe dialyse. Interventies voor TMA werden gedefinieerd als PF/PI of nieuwe dialyse. Hematologische normalisatie werd gedefinieerd als normalisatie van het aantal bloedplaatjes en LDH-spiegels die gehandhaafd bleven bij ≥ 2 opeenvolgende metingen gedurende ≥ 4 weken.

Complete TMA-respons werd gedefinieerd als hematologische normalisatie en een daling met $\geq 25\%$ voor serumcreatinine die gehandhaafd bleef bij ≥ 2 opeenvolgende metingen gedurende ≥ 4 weken. Zie tabel 6 voor patiëntkenmerken bij baseline.

Tabel 6: Demografische gegevens en kenmerken van de patiënten in C08-002A/B en C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	Eculizumab N = 20
Tijd vanaf eerste diagnose tot screening in maanden, mediaan (min; max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot screening in maanden, mediaan (min; max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Aantal PF/PI-sessies voor huidige klinische manifestatie van TMA, mediaan (min; max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Aantal PF/PI-sessies in 7 dagen vóór de eerste dosis eculizumab, mediaan (min; max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), gemiddelde (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH bij baseline (E/l), gemiddelde (SD)	323 (138)	223 (70)
Patiënten zonder vastgestelde mutatie, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patiënten in het aHUS-onderzoek C08-002 A/B kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode bleven de meeste patiënten eculizumab krijgen door aan een verlengingsonderzoek deel te nemen. In aHUS-onderzoek C08-002A/B bedroeg de mediane duur van de behandeling met eculizumab ongeveer 100 weken (spreiding: 2 tot 145 weken).

Een vermindering van de activiteit van het terminale complement en een stijging van het aantal bloedplaatjes ten opzichte van de aanvangswaarden werden waargenomen na aanvang van gebruik van eculizumab. Bij alle patiënten werd na aanvang van gebruik van eculizumab een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Tabel 7 geeft een samenvatting van de resultaten voor de werkzaamheid van aHUS-onderzoek C08-002A/B. Alle percentages voor werkzaamheidseindpunten verbeterden of bleven gehandhaafd tot en met een behandeling van 2 jaar. Bij alle patiënten die een respons vertoonden, werd complete TMA-respons gehandhaafd. Wanneer de behandeling langer dan 26 weken werd voortgezet, bereikten en handhaafden twee bijkomende patiënten complete TMA-respons ten gevolge van normalisatie van LDH (1 patiënt) en een afname van serumcreatinine (2 patiënten).

De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd en bleef gehandhaafd tijdens een behandeling met eculizumab. Vier van de vijf patiënten die dialyse nodig hadden bij opname in het onderzoek, konden dialyse stopzetten tijdens de duur van de behandeling met eculizumab en één patiënt had nieuwe dialyse nodig. Patiënten meldden een betere gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven (QoL).

In aHUS-onderzoek C08-002A/B waren de reacties op eculizumab vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder vastgestelde mutaties in genen die coderen voor complementregulerende eiwitten.

Patiënten in aHUS-onderzoek C08-003A/B kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode bleven de meeste patiënten eculizumab krijgen door aan een verlengingsonderzoek deel te nemen. In aHUS-onderzoek C08-003A/B bedroeg de mediane duur van de behandeling met eculizumab ongeveer 114 weken (spreiding: 26 tot 129 weken). Tabel 7 geeft een samenvatting van de resultaten van de werkzaamheid uit aHUS-onderzoek C08-003A/B.

In aHUS-onderzoek C08-003A/B waren de reacties op eculizumab vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder vastgestelde mutaties in genen die coderen voor complementregulerende eiwitten. Bij alle patiënten werd na aanvang van gebruik van eculizumab een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Alle percentages voor werkzaamheidseindpunten verbeterden of bleven gehandhaafd tot en met een behandeling van 2 jaar. Bij alle patiënten die een respons vertoonden, werd complete TMA-respons gehandhaafd. Wanneer de behandeling langer dan 26 weken

werd voortgezet, bereikten en handhaafden zes bijkomende patiënten complete TMA-respons ten gevolge van een afname van serumcreatinine. Geen enkele patiënt had nieuwe dialyse nodig met eculizumab. De nierfunctie, zoals gemeten met mediane eGFR, verbeterde tijdens een behandeling met eculizumab.

Tabel 7: Uitkomsten van de werkzaamheid in prospectieve aHUS-onderzoeken C08-002A/B en C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	Na 26 weken	Na 2 jaar ¹	Na 26 weken	Na 2 jaar ¹
Normalisatie van aantal bloedplaatjes Alle patiënten, n (%) (95% BI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Patiënten met abnormale baseline, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
TMA-voorvalvrije status, n (%) (95% BI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Aantal interventies bij TMA				
Dagelijkse interventies vóór eculizumab, mediaan (min; max)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,23 (0,05; 1,09) 0	0,23 (0,05; 1,09) 0
Dagelijkse interventies tijdens eculizumab, mediaan (min; max)				
P-waarde	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001
Verbetering van CKD met ≥ 1 stadium, n (%) (95% BI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Verandering in eGFR ml/min/1,73 m ² : mediaan (spreiding)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Verbetering van eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95% BI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Verandering in Hb > 20 g/l, n (%) (95% BI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematologische normalisatie, n (%) (95% BI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Complete TMA-respons, n (%) (95% BI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹ Bij *cut-off* van de gegevens (20 april 2012)

² Onderzoek C08-002: 3 patiënten kregen ESA, dat werd stopgezet na het instellen van eculizumab

³ Onderzoek C08-003: 8 patiënten kregen ESA, dat bij 3 van hen werd stopgezet tijdens de behandeling met eculizumab

In aHUS-onderzoek C10-004 werden 41 patiënten opgenomen die verschijnselen hadden van trombotische microangiopathie (TMA). Om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek moesten patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal (LLN), bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum, en serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse. De mediane leeftijd van de patiënten was 35 jaar (spreiding: 18 tot 80 jaar). Alle patiënten die aan aHUS-onderzoek C10-004 deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%. Eenenvijftig procent van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie in een complement-regulerende factor of autoantilichaam. In totaal kregen 35 patiënten PF/PI vóór eculizumab. Tabel 8 geeft een samenvatting van de belangrijkste klinische en ziektegerelateerde kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-004.

Tabel 8: Kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-004

Parameter	aHUS-onderzoek C10-004 N = 41
Tijd vanaf diagnose van aHUS tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), mediaan (min; max)	125 (16; 332)
LDH bij baseline (E/l), mediaan (min; max)	375 (131; 3.318)
eGFR bij baseline (ml/min/1,73 m ²), mediaan (min; max)	10 (6; 53)

Patiënten in aHUS-onderzoek C10-004 kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode kozen de meeste patiënten ervoor om chronische dosering voort te zetten.

Na aanvang van eculizumab werden een vermindering van de activiteit van het terminale complement en een stijging van het aantal bloedplaatjes ten opzichte van baseline waargenomen. Eculizumab verminderde de symptomen van complement-gemedieerde activiteit van TMA, zoals blijkt uit een stijging van het gemiddelde aantal bloedplaatjes na 26 weken ten opzichte van baseline. In aHUS C10-004 steeg het gemiddelde aantal bloedplaatjes (\pm SD) van $119 \pm 66 \times 10^9/l$ bij baseline tot $200 \pm 84 \times 10^9/l$ na één week; dit effect werd gehandhaafd tot en met 26 weken (gemiddeld aantal bloedplaatjes (\pm SD) in week 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd tijdens behandeling met eculizumab. Twintig van de 24 patiënten die dialyse nodig hadden bij baseline konden dialyse stopzetten tijdens behandeling met eculizumab. Tabel 9 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van aHUS-onderzoek C10-004.

Tabel 9: Werkzaamheidsresultaten van het prospectief aHUS-onderzoek C10-004

Werkzaamheidsparameter	aHUS-onderzoek C10-004 (N = 41) Na 26 weken
Verandering in aantal bloedplaatjes tot en met week 26 ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Hematologische normalisatie, n (%) Mediane duur van hematologische normalisatie, weken (spreiding) ¹	36 (88) 46 (10; 74)
Complete TMA-respons, n (%) Mediane duur van complete TMA-respons, weken (spreiding) ¹	23 (56) 42 (6; 74)
TMA-voorvalvrije status, n (%) 95% BI	37 (90) 77; 97
Percentage voor dagelijkse interventie als gevolg van TMA, mediaan (spreiding) Vóór eculizumab Tijdens behandeling met eculizumab	0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

¹ tot en met *cut-off* van gegevens (4 september 2012), met een mediane duur van behandeling met eculizumab van 50 weken (spreiding: 13 weken tot 86 weken).

Behandeling met eculizumab over een langere periode (mediaan 52 weken, gaande van 15 weken tot 126 weken) werd geassocieerd met een verhoogd aantal klinisch betekenisvolle verbeteringen bij volwassen aHUS-patiënten. Wanneer de behandeling met eculizumab werd voortgezet gedurende meer dan 26 weken, bereikten drie bijkomende patiënten (63% van de patiënten in totaal) een complete TMA-respons en bereikten vier bijkomende patiënten (98% van de patiënten in totaal) hematologische normalisatie. Bij de laatste evaluatie bereikten 25 van 41 patiënten (61%) een verbetering in eGFR van ≥ 15 ml/min/1,73 m² ten opzichte van baseline.

Pediatrische patiënten

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

In onderzoek M07-005 kregen in totaal 7 pediatrische PNH-patiënten, met een mediaan gewicht van 57,2 kg (spreiding van 48,6 tot 69,8 kg) en in de leeftijd van 11 tot 17 jaar (mediane leeftijd: 15,6 jaar) eculizumab.

Behandeling met eculizumab bij het voorgestelde doseringsschema bij pediatrische patiënten ging gepaard met een daling van intravasculaire hemolyse, zoals gemeten aan de hand van de LDH-spiegel in serum. De behandeling leidde ook tot aanzienlijk minder bloedtransfusies of geen bloedtransfusies meer en een tendens in de richting van een algemene verbetering van de algemene functie. De werkzaamheid van een behandeling met eculizumab bij pediatrische PNH-patiënten blijkt overeen te komen met die welke is waargenomen bij volwassen PNH-patiënten die aan PNH-hoofdonderzoeken deelnamen (C04-001 en C04-002) (tabel 4 en 10).

Tabel 10: Uitkomsten voor de werkzaamheid bij pediatrisch onderzoek M07-005 naar PNH

	Gemiddelde (SD)	P-waarde	
		Rangtekentoets van Wilcoxon	Paarsgewijze t-toets
Verandering van LDH-waarde na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarde (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/l x dag)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Verandering in plasmavrij hemoglobine na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarde (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Verandering in type III RBC-kloongrootte ten opzichte van de aanvangswaarde (percentage afwijkende cellen)	1,80 (358,1)		
Verandering in PedsQL™ 4.0 generische kernschaal na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (patiënten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Verandering in PedsQL™ 4.0 generische kernschaal na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (ouders)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Verandering in PedsQL™ multidimensionale vermoeidheid na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (patiënten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Verandering in PedsQL™ multidimensionale vermoeidheid na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (ouders)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

In aHUS-onderzoek C09-001r kregen in totaal 15 pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot < 12 jaar) eculizumab. Zevenenvertig procent van de patiënten had een vastgestelde mutatie van complementregulerende factoren of had autoantilichamen. De mediane duur van diagnose van aHUS tot de eerste dosis eculizumab bedroeg 14 maanden (spreiding < 1 tot 110 maanden). De mediane tijd van actuele manifestatie van trombotische microangiopathie tot de eerste dosis eculizumab bedroeg 1 maand (spreiding < 1 tot 16 maanden). De mediane duur van de behandeling met eculizumab bedroeg 16 weken (spreiding 4 tot 70 weken) voor kinderen < 2 jaar (n=5) en 31 weken (spreiding 19 tot 63 weken) voor kinderen van 2 tot < 12 jaar (n=10).

In het algemeen bleken de resultaten voor de werkzaamheid bij deze pediatrie patiënten overeen te stemmen met deze die werden waargenomen bij patiënten die in de aHUS-hoofdonderzoeken C08-002 en C08-003 waren opgenomen (tabel 7). Geen enkele pediatrie patiënt had een nieuwe dialyse nodig tijdens de behandeling met eculizumab.

Tabel 11: Resultaten voor de werkzaamheid bij pediatrie patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C09-001r

Werkzaamheidsparameter	< 2 jaar (n=5)	2 tot < 12 jaar (n=10)	< 12 jaar (n=15)
Patiënten met normalisatie van het aantal bloedplaatjes, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Complete TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Aantal dagelijkse interventies als gevolg van TMA, mediaan (spreiding) Vóór eculizumab Tijdens behandeling met eculizumab	1 (0; 2) < 1 (0; < 1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	< 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Patiënten met verbetering van eGFR \geq 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Bij pediatrie patiënten met een kortere duur van een actuele, ernstige, klinische manifestatie van trombotische microangiopathie (TMA) vóór eculizumab was TMA onder controle en was de nierfunctie verbeterd met een behandeling met eculizumab (tabel 11).

Bij pediatrie patiënten met een langere duur van een actuele, ernstige manifestatie van TMA vóór eculizumab was TMA onder controle met een behandeling met eculizumab. De nierfunctie veranderde echter niet omwille van eerdere onomkeerbare beschadiging van de nieren (tabel 12).

Tabel 12: Uitkomsten voor de werkzaamheid bij pediatrie patiënten in onderzoek C09-001r in overeenstemming met de duur van actuele, ernstige, klinische manifestatie van trombotische microangiopathie (TMA)

	Duur van actuele, ernstige, klinische manifestatie van TMA	
	< 2 maanden N=10 (%)	> 2 maanden N=5 (%)
Normalisatie van het aantal bloedplaatjes	9 (90)	5 (100)
TMA-voorvalvrije status	8 (80)	3 (60)
Complete TMA-respons	7 (70)	0
Verbetering van eGFR \geq 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Eén patiënt bereikte een verbetering van eGFR na een niertransplantatie

In totaal kregen 22 pediatrie en adolescente patiënten (in de leeftijd van 5 maanden tot 17 jaar) eculizumab in aHUS-onderzoek C10-003.

In onderzoek C10-003 moesten deelnemende patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal (LLN), bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum boven de bovengrens van normaal, en een serumcreatininegehalte \geq 97 percentiel voor leeftijd, zonder de noodzaak van chronische dialyse. De mediane leeftijd van de patiënten was 6,5 jaar (spreiding: 5 maanden tot 17 jaar). Patiënten die aan aHUS-onderzoek C10-003 deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%. Vijftig procent van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie in een complement-regulerende factor of autoantilichaam. In totaal kregen 10 patiënten PF/PI vóór eculizumab. Tabel 13 geeft een samenvatting van de belangrijkste klinische en ziektegerelateerde kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-003.

Tabel 13: Kenmerken bij baseline van pediatrische en adolescente patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-003

Parameter	1 maand tot < 12 jaar (N=18)	Alle patiënten (N=22)
Tijd vanaf diagnose van aHUS tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), mediaan (min; max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH bij baseline (E/l), mediaan (min; max)	1.510 (282; 7.164)	1.244 (282; 7.164)
eGFR bij baseline (ml/min/1,73 m ²), mediaan (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patiënten in aHUS-onderzoek C10-003 kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode kozen de meeste patiënten ervoor om chronische dosering voort te zetten. Na aanvang van eculizumab werd bij alle patiënten een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Eculizumab verminderde de symptomen van complement-gemedieerde activiteit van TMA, zoals blijkt uit een stijging van het gemiddelde aantal bloedplaatjes na 26 weken ten opzichte van baseline. Het gemiddelde aantal bloedplaatjes (\pm SD) steeg van $88 \pm 42 \times 10^9/l$ bij baseline tot $281 \pm 123 \times 10^9/l$ na één week; dit effect werd gehandhaafd tot en met 26 weken (gemiddeld aantal bloedplaatjes (\pm SD) in week 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd tijdens behandeling met eculizumab. Negen van de 11 patiënten die dialyse nodig hadden bij baseline, hadden niet langer dialyse nodig na onderzoeksdag 15 van hun behandeling met eculizumab. Responsen waren vergelijkbaar voor alle leeftijden van 5 maanden tot 17 jaar. In aHUS-onderzoek C10-003 was de respons op eculizumab vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder geïdentificeerde mutaties in genen die coderen voor complement-regulerende factoreiwitten of autoantilichamen tegen factor H. Tabel 14 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van aHUS-onderzoek C10-003.

Tabel 14: Werkzaamheidsresultaten van het prospectief aHUS-onderzoek C10-003

Werkzaamheidsparameter	1 maand tot < 12 jaar (N=18) Na 26 weken	Alle patiënten (N=22) Na 26 weken
Complete hematologische normalisatie, n (%) Mediane duur van complete hematologische normalisatie, weken (spreiding)	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Complete TMA-respons, n (%) Mediane duur van complete TMA-respons, weken (spreiding) ¹	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
TMA-voorvalvrije status, n (%) 95% BI	17 (94) NVT	21 (96) 77; 99
Percentage voor dagelijkse interventie als gevolg van TMA, mediaan (spreiding) Vóór behandeling met eculizumab, mediaan Tijdens behandeling met eculizumab, mediaan	NVT NVT	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
Verbetering van eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Verandering in eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) na 26 weken, mediaan (spreiding)	64 (0;146)	58 (0; 146)
Verbetering van CKD met ≥ 1 stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PF/PI-voorvalvrije status, n (%) Voorvalvrije status m.b.t. nieuwe dialyse, n (%) 95% BI	16 (89) 18 (100) NVT	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹ tot en met *cut-off* van gegevens (12 oktober 2012), met een mediane duur van behandeling met eculizumab van weken (spreiding: 1 dosis tot 88 weken).

Behandeling met eculizumab over een langere periode (mediaan 55 weken, gaande van 1 dag tot 107 weken) werd geassocieerd met een verhoogd aantal klinisch betekenisvolle verbeteringen bij pediatrie en adolescente aHUS-patiënten. Wanneer de behandeling met eculizumab werd voortgezet gedurende meer dan 26 weken, bereikte één bijkomende patiënt (68% van de patiënten in totaal) een complete TMA-respons en bereikten twee bijkomende patiënten (91% van de patiënten in totaal) hematologische normalisatie. Bij de laatste evaluatie bereikten 19 van 22 patiënten (86%) een verbetering in eGFR van ≥ 15 ml/min/1,73 m² ten opzichte van baseline. Geen enkele patiënt had nieuwe dialyse nodig met eculizumab.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek en metabolisme van de werkzame stof

Biotransformatie

Humane antilichamen ondergaan endocytotische afbraak in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem. Eculizumab bevat alleen van nature voorkomende aminozuren en heeft geen bekende actieve metabolieten. Humane antilichamen worden overwegend gekataboliseerd door lysosomale enzymen tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

Er zijn voor eculizumab geen specifieke onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de excretie/eliminatie routes via lever, nier, long en maag-darmkanaal. In normale nieren worden geen antilichamen uitgescheiden en deze kunnen vanwege hun afmeting niet worden gefiltreerd.

Farmacokinetische parameters

Bij 40 patiënten met PNH werd een één-compartimentsmodel gebruikt om de farmacokinetische parameters na meervoudige doses te bepalen. De gemiddelde klaring bedroeg $0,31 \pm 0,12$ ml/uur/kg, het gemiddelde distributievolume bedroeg $110,3 \pm 17,9$ ml/kg; de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd $11,3 \pm 3,4$ dagen. Bij gebruik van het doseringsschema voor PNH voor volwassen patiënten wordt de *steady-state* na 4 weken bereikt.

Bij PNH-patiënten correleert de farmacodynamische werking direct met de serumconcentraties van eculizumab, en handhaving van dalspiegels hoger dan ≥ 35 microgram/ml resulteert bij de meeste PNH-patiënten in een vrijwel volledige blokkade van de hemolytische activiteit.

Een FK analyse van een tweede populatie met een standaard één-compartimentsmodel werd uitgevoerd op de FK gegevens van meerdere doses van 37 aHUS-patiënten die het aanbevolen schema van eculizumab kregen in onderzoeken C08-002A/B en C08-003A/B. In dit model bedroeg de klaring van eculizumab bij een typische aHUS-patiënt van 70 kg $0,0139$ l/uur en het distributievolume bedroeg $5,6$ l. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 297 uur (ongeveer 12,4 dagen).

Het FK model van een tweede populatie werd toegepast op de FK gegevens van meerdere doses van 22 pediatrische aHUS-patiënten die het aanbevolen schema van eculizumab kregen in aHUS C10-003. De klaring en het distributievolume van eculizumab zijn afhankelijk van het gewicht, dat de basis is voor een op categorisch gewicht gebaseerd dosisschema bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2). Klaringswaarden van eculizumab bij pediatrische aHUS-patiënten bedroegen $10,4$, $5,3$ en $2,2$ ml/uur met een lichaamsgewicht van respectievelijk 70 , 30 en 10 kg; de overeenstemmende waarden voor distributievolume bedroegen respectievelijk $5,23$, $2,76$ en $1,21$ l. De overeenstemmende eliminatiehalfwaardetijd bleef vrijwel ongewijzigd binnen een spreiding van 349 tot 378 uur (ongeveer 14,5 tot 15,8 dagen).

De klaring en halfwaardetijd van eculizumab werden ook geëvalueerd tijdens interventies met plasmawisselingen. Plasmawisseling leidde tot een vermindering met ongeveer 50% van de concentratie van eculizumab na een interventie van 1 uur en de eliminatiehalfwaardetijd van eculizumab werd gereduceerd tot 1,3 uur. Bijkomende dosering wordt aanbevolen wanneer eculizumab wordt toegediend aan aHUS-patiënten die een infusie met plasma of plasmawisseling krijgen (zie rubriek 4.2).

Alle aHUS-patiënten die met eculizumab werden behandeld volgens de aanbevolen toediening, vertoonden een snelle en aanhoudende vermindering van de activiteit van het terminale complement. Bij aHUS-patiënten correleert de farmacodynamische activiteit direct met serumconcentraties van eculizumab en handhaving van dalspiegels van ongeveer 50-100 microgram/ml resulteert bij alle aHUS-patiënten in een vrijwel volledige blokkade van de activiteit van het terminale complement.

De PK-parameters zijn consistent bij de PNH- en aHUS-patiëntenpopulaties. Een farmacodynamische activiteit gemeten als concentratie van vrije C5 van $< 0,5$ $\mu\text{g/ml}$, wordt gecorreleerd met een in wezen volledige blokkade van de activiteit van het terminale complement bij PNH- en aHUS-patiënten.

Specifieke populaties

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de farmacokinetiek van eculizumab bij specifieke patiëntenpopulaties geïdentificeerd door geslacht, ras, leeftijd (geriatisch) of de aanwezigheid van nier- of leverfunctiestoornis.

Een FK-populatieanalyse van gegevens die verzameld werden in onderzoeken met PNH- en aHUS-patiënten heeft aangetoond dat geslacht, ras, leeftijd (geriatisch) of de aanwezigheid van nier- of leverfunctiestoornis geen invloed hebben op de farmacokinetiek van eculizumab.

Lichaamsgewicht was een significante covariabele die bij pediatrische patiënten tot een verminderde klaring van eculizumab leidde. Bijgevolg moet de dosering voor pediatrische patiënten gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht.

Pediatische patiënten

De farmacokinetiek van eculizumab werd geëvalueerd in onderzoek M07-005 bij pediatische PNH-patiënten (in de leeftijd van 11 tot jonger dan 18 jaar) en in onderzoeken C08-002, C08-003, C09-001r en C10-003 bij pediatische aHUS-patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot minder dan 18 jaar) met een doseringsschema gebaseerd op het lichaamsgewicht.

Gewicht was een significante covariabele die bij de adolescente PNH-patiënten leidde tot een verminderde klaring van eculizumab van 0,0105 l/uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De specificiteit van eculizumab voor C5 in humaan serum werd in twee *in vitro* onderzoeken beoordeeld.

De weefselkruisreactiviteit van eculizumab werd beoordeeld door bepaling van de binding aan een panel van 38 humane weefsels. De C5-expressie in het panel van de in dit onderzoek onderzochte humane weefsels komt overeen met gepubliceerde rapporten over C5-expressie, aangezien de aanwezigheid van C5 is gemeld in glad en dwarsgestreept spierweefsel en in renaal proximaal tubulusepitheel. Er werd geen onverwachte weefselkruisreactiviteit waargenomen.

Reproductieonderzoek bij dieren met eculizumab werd niet uitgevoerd vanwege een gebrek aan farmacologische activiteit bij niet-humane soorten.

In een toxiciteitsonderzoek van 26 weken uitgevoerd bij muizen met een surrogaat antilichaam gericht tegen murien C5, had behandeling geen effect op de onderzochte toxiciteitsparameters. In de loop van het onderzoek werd bij zowel mannetjes- als vrouwtjesmuizen de hemolytische activiteit effectief geblokkeerd.

Er werden geen duidelijke behandelinggerelateerde effecten of negatieve effecten waargenomen in reproductietoxiciteitsonderzoeken bij muizen met een surrogaat terminaal complementremmend antilichaam dat werd gebruikt om de reproductieveiligheid van de C5-blokkade te beoordelen. In deze onderzoeken werden de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, de ontwikkelingstoxiciteit en pre- en postnatale ontwikkeling beoordeeld.

Wanneer de moeder werd blootgesteld aan het antilichaam in de fase van de organogenese, werden twee gevallen van retinadysplasie en één geval van navelbreuk vastgesteld bij 230 nakomelingen van moeders die blootgesteld waren aan de hogere antilichaamdosis (ongeveer 4 maal de maximaal aanbevolen dosis eculizumab bij mensen, gebaseerd op een vergelijking van het lichaamsgewicht); de blootstelling gaf echter geen aanleiding tot een stijging van het foetale verlies of neonataal overlijden.

Er werden geen dieronderzoeken uitgevoerd om het genotoxisch en carcinogeen potentieel van eculizumab te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat
Trehalosedihydraat
Polysorbaat 80 (E 433)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Vóór verdunning

3 jaar bij 2 °C – 8 °C.

Epysqli kan worden bewaard bij een temperatuur tot maximum 30 °C gedurende een eenmalige periode van maximaal 2 maanden, waarbij de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum niet wordt overschreden. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst.

Na verdunning

Chemische en fysische stabiliteit van de verdunde oplossing tijdens gebruik zijn voor elk verdunningsmiddel als volgt aangetoond:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie als verdunningsmiddel: 3 maanden bij 2 °C tot 8 °C, gevolgd door maximaal 72 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C)
- 5% glucose in water als verdunningsmiddel: 24 uur bij 2 °C tot 8 °C en bij kamertemperatuur (tot 30 °C) na verwijdering uit de koelkast

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing voor infusie onmiddellijk worden toegediend. Als ze niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze doorgaans niet langer dan 24 uur bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C, tenzij de oplossing heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel tot 30 °C vóór verdunning, zie rubriek 6.3.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 ml concentraat in een injectieflacon (type I glas) met een stop (gecoat gechloreerd butylrubber) en een verzegeling (aluminium) met *flip-off* dop (polypropyleen).

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moet de Epysqli-oplossing visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring. Niet gebruiken als er sprake is van vaste deeltjes of verkleuring.

Instructies:

Reconstitutie en verdunning moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de voorschriften voor goede werkmethoden, voornamelijk met betrekking tot de naleving van asepsis.

Zuig de volledige hoeveelheid Epysqli op uit de injectieflacon(s) met behulp van een steriele injectiespuit.

Breng de aanbevolen dosis over in een infuuszak.

Verdun Epysqli tot een eindconcentratie van 5 mg/ml door aan de infuuszak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water als verdunningsmiddel toe te voegen.

Het eindvolume van een 5 mg/ml verdunde oplossing is 60 ml voor 300 mg-doses, 120 ml voor 600 mg-doses, 180 ml voor 900 mg-doses en 240 ml voor 1.200 mg-doses. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

De infuuszak met de verdunde oplossing voorzichtig schudden om ervoor te zorgen dat het product en het verdunningsmiddel goed worden gemengd.

Voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing op kamertemperatuur (tot 30 °C) komen door blootstelling aan de omgevingslucht.

Gooi eventueel ongebruikt product dat overblijft in een injectieflacon weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1735/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
 - steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet in overleg met elke nationale bevoegde autoriteit een gecontroleerd geneesmiddelendistributiesysteem en voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van een

patiëntenveiligheidskaart, uitwerken en deze programma's op nationaal niveau uitvoeren om te waarborgen dat:

1. Al het medisch personeel dat mogelijk eculizumab voorschrijft het geschikte voorlichtingsmateriaal krijgt.
2. Alle patiënten die met eculizumab worden behandeld een patiëntenveiligheidskaart krijgen.
3. Het geneesmiddel kan alleen worden gedistribueerd nadat schriftelijk is bevestigd dat de patiënt een meningokokkenvaccinatie en antibioticaprofylaxe heeft gekregen of zal krijgen.
4. Herinneringen voor vaccinatie naar de voorschrijvende artsen worden verstuurd.

Het voorlichtingsmateriaal moet in overleg met de nationale bevoegde autoriteit worden uitgewerkt en moet het volgende bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Richtlijnen voor de arts voor het voorschrijven
- Bijsluiter
- Informatieve brochures voor patiënt/ouder
- Patiëntenveiligheidskaart

De richtlijnen voor de arts voor het voorschrijven dienen specifiek gericht te zijn op de indicatie en dienen de volgende kernboodschappen te bevatten:

- Een behandeling met eculizumab verhoogt het risico op ernstige infectie en sepsis, in het bijzonder *Neisseria meningitidis* en andere *Neisseria*-species, waaronder gedissemineerde gonorrhoe.
- Alle patiënten moeten worden opgevolgd voor tekenen van meningokokkeninfectie.
- De noodzaak dat patiënten twee weken vóór toediening van eculizumab gevaccineerd worden tegen *Neisseria meningitidis* en antibioticaprofylaxe krijgen.
- De vereiste dat kinderen voordat ze met eculizumab worden behandeld, gevaccineerd worden tegen *Pneumococcus* en *Haemophilus influenzae*.
- Een belangrijk risico op *Aspergillus*-infectie bij patiënten die behandeld worden met eculizumab. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten geadviseerd worden om oplettend te zijn voor risicofactoren en voor klachten en symptomen die kunnen wijzen op een *Aspergillus*-infectie. Praktisch advies moet opgenomen worden in de richtlijnen voor de arts om het risico te beperken.
- Het risico op reacties op het infuus, met inbegrip van anafylaxie en advies over opvolging na het infuus.
- Het risico op het ontwikkelen van antilichamen tegen eculizumab.
- Het risico op ernstige hemolyse na stopzetting en uitstel van toediening van eculizumab, de criteria ervoor, de vereiste controle na de behandeling en de voorgestelde behandeling (alleen PNH).
- Het risico op ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na stopzetting en uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen, symptomen, controle en behandeling ervan (alleen aHUS).
- De noodzaak om uitleg te geven aan patiënten/verzorgenden over het volgende en dat zij het volgende ook begrijpen:
 - de risico's van een behandeling met eculizumab
 - de tekenen en symptomen van sepsis/ernstige infectie en welke maatregel dient te worden genomen
 - richtlijnen voor de patiënt/verzorgende en de inhoud ervan
 - de noodzaak dat men de patiëntenveiligheidskaart bij zich heeft en dat men medisch personeel vertelt dat hij/zij met eculizumab wordt behandeld
 - de vereiste van vaccinaties en antibioticaprofylaxe

De richtlijnen voor de patiënt/ouder dienen specifiek gericht te zijn op de indicatie en dienen de volgende kernboodschappen te bevatten:

- Een behandeling met eculizumab verhoogt het risico op een ernstige infectie, in het bijzonder *Neisseria meningitidis* en andere *Neisseria*-species, waaronder gedissemineerde gonorrhoe.

- Tekenen en symptomen van een ernstige infectie en de noodzaak om spoedeisende medische zorg te krijgen.
- De patiëntenveiligheidskaart en de noodzaak die bij zich te hebben en medisch personeel te vertellen dat zij met eculizumab worden behandeld.
- Het belang van een meningokokkenvaccinatie voorafgaand aan de behandeling met eculizumab en/of antibioticaprofylaxe te krijgen.
- De noodzaak dat kinderen tegen *Pneumococcus* en *Haemophilus influenzae* worden gevaccineerd voordat ze met eculizumab worden behandeld.
- Het risico op reacties op het infuus met eculizumab, met inbegrip van anafylaxie, en de noodzaak van klinische controle na het infuus.
- Risico op ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (bij aHUS) na stopzetting/uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen en symptomen ervan en de aanbeveling om een voorschrijvend arts te raadplegen voordat de toediening van eculizumab wordt gestaakt/uitgesteld.
- Risico op ernstige hemolyse (bij PNH) na stopzetting/uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen en symptomen ervan en de aanbeveling om een voorschrijvend arts te raadplegen voordat de toediening van eculizumab wordt gestaakt/uitgesteld.

De patiëntenveiligheidskaart moet het volgende vermelden:

- Tekenen en symptomen van infectie en sepsis.
- Waarschuwing dat men onmiddellijk medische zorg nodig heeft indien het hierboven vermelde aanwezig is.
- Verklaring dat de patiënt eculizumab krijgt.
- Contactgegevens waar medisch personeel aanvullende informatie kan krijgen.

De vergunninghouder dient jaarlijks een herinnering te sturen aan voorschrijvende artsen of apothekers die eculizumab voorschrijven/afleveren opdat de voorschrijvende arts/apotheker controleert of (her)vaccinatie tegen *Neisseria meningitidis* noodzakelijk is voor zijn/haar patiënten die met eculizumab worden behandeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Epysqli 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie
eculizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml)
Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing die moet worden geïnfundeed 5 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat, trehalosedihydraat, polysorbaat 80 en water voor injectie.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon van 30 ml (10 mg/ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor intraveneus gebruik na verdunning
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Lees de bijsluiter voor de houdbaarheid van het verdunde geneesmiddel.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast

Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1735/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Epysqli 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

eculizumab

Voor intraveneus gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 ml (10 mg/ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Epysqli 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie eculizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Epysqli en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Epysqli en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Epysqli?

Epysqli bevat de werkzame stof eculizumab; het behoort tot de categorie van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen genoemd worden. Eculizumab bindt aan en remt een specifiek eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt en voorkomt op die manier dat uw lichaamssystemen kwetsbare bloedcellen, nieren, spieren of oogzenuwen en ruggenmerg aanvallen en vernietigen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

Epysqli wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een bepaalde soort ziekte die het bloedsysteem aantast, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) genaamd. Bij patiënten met PNH kunnen de rode bloedcellen vernietigd worden. Dit kan aanleiding geven tot een laag aantal bloedcellen (anemie), vermoeidheid, moeilijkheden bij het functioneren, pijn, donkere urine, kortademigheid en bloedklonters. Eculizumab kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en dus ook het vermogen van het lichaam om zijn eigen, kwetsbare PNH-bloedcellen aan te vallen en te vernietigen.

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

Epysqli wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een bepaalde soort ziekte die het bloedsysteem en de nieren aantast, atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) genaamd. Bij patiënten met aHUS kunnen hun nieren en bloedcellen, waaronder bloedplaatjes, ontstoken zijn. Dit kan leiden tot een laag aantal bloedcellen (trombocytopenie en bloedarmoede), verminderde of helemaal geen nierfunctie meer, bloedstolsels, vermoeidheid en moeilijkheden bij het functioneren. Eculizumab kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en dus ook het vermogen van het lichaam om zijn eigen, kwetsbare bloed- en niercellen aan te vallen en te vernietigen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor eculizumab, eiwitten afkomstig van muizenproducten, andere monoklonale antilichamen, of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent niet gevaccineerd tegen een meningokokkeninfectie, tenzij u antibiotica inneemt tot 2 weken na uw vaccinatie om zo het risico op infectie te verminderen.
- U heeft een meningokokkeninfectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Waarschuwing voor meningokokkeninfectie en andere *Neisseria*-infecties

Door behandeling met Epysqli kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties afnemen, in het bijzonder tegen bepaalde organismen die een meningokokkeninfectie (ernstige infectie van de hersenvliezen en sepsis) en andere *Neisseria*-infecties, waaronder verspreide gonorrhoe, veroorzaken.

Raadpleeg uw arts vóór aanvang van de behandeling met Epysqli om er ervoor te zorgen dat u ten minste 2 weken vóór u de behandeling start, wordt gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, een organisme dat een meningokokkeninfectie veroorzaakt, of om ervoor te zorgen dat u antibiotica inneemt om het risico van infectie tot 2 weken na vaccinatie te beperken. Vergewis u ervan dat uw laatste meningokokkenvaccinatie nog geldig is. U moet zich er ook van bewust zijn dat vaccinatie dit type infectie mogelijk niet voorkomt. Het is mogelijk dat uw arts van oordeel is dat u, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen, bijkomende maatregelen dient te nemen om infectie te vermijden.

Als u risico loopt op gonorrhoe, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Symptomen van een meningokokkeninfectie

Omdat het belangrijk is dat bepaalde typen infecties bij patiënten die Epysqli krijgen toegediend snel worden herkend en behandeld, ontvangt u een kaart die u bij u moet dragen waarop specifieke waarschuwingssymptomen vermeld staan. Deze kaart heet de 'Patiëntenveiligheidskaart'.

Als zich bij u een van de volgende symptomen voordoet, moet u uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen:

- hoofdpijn met misselijkheid of braken
- hoofdpijn met een stijve nek of rug
- koorts
- huiduitslag
- verwardheid
- hevige spierpijn in combinatie met griepachtige symptomen
- gevoeligheid voor licht

Behandeling van een meningokokkeninfectie op reis

Als u reist in een afgelegen gebied waar u geen contact kunt opnemen met uw arts of waar u tijdelijk geen medische behandeling kunt ontvangen, kan uw arts vooraf als voorzorgsmaatregel een voorschrift/recept uitschrijven voor een antibioticum tegen *Neisseria meningitidis* dat u bij u draagt. Als zich bij u een van bovenstaande symptomen voordoet, moet u het antibioticum als voorgeschreven innemen. U moet eraan denken zo snel mogelijk een arts te raadplegen, ook al voelt u zich beter nadat u het antibioticum heeft ingenomen.

Infecties

Informeer uw arts voordat u start met Epysqli als u een infectie heeft.

Allergische reacties

Epysqli bevat een eiwit en eiwitten kunnen bij sommige mensen allergische reacties veroorzaken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties worden gevaccineerd.

Ouderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor de behandeling van patiënten van 65 jaar en ouder.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Epysqli nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens en tot 5 maanden na de behandeling moet worden overwogen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Zwangerschap/borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Epysqli heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

Epysqli bevat natrium

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,47 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 240 ml in de maximale dosis. Dit komt overeen met 23,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden als u een gecontroleerd natriumdiet volgt.

Na verdunning met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,26 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 240 ml in de maximale dosis. Dit komt overeen met 12,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Voorzichtigheid is geboden als u een gecontroleerd natriumdiet volgt.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ten minste 2 weken vóór u met de behandeling met Epysqli begint, dient uw arts u een vaccin tegen meningokokkeninfectie toe als dit nog niet eerder was toegediend of als uw vaccinatie verlopen is. Als uw kind jonger is dan het zou moeten zijn voor vaccinatie of als u niet ten minste 2 weken vóór de start van uw behandeling met Epysqli bent gevaccineerd, zal uw arts antibiotica voorschrijven tot 2 weken na uw vaccinatie om zo het risico op infectie te verminderen.

Uw arts zal uw kind dat jonger is dan 18 jaar, een vaccin toedienen tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep.

Instructies voor correct gebruik

De behandeling wordt toegediend door uw arts of ander medisch personeel via infusie van verdunde Epysqli uit een infuuszak via een slangetje rechtstreeks in een van uw aders. Aanbevolen wordt dat voor het begin van uw behandelingen, de zogeheten initiële fase, een periode van vier weken wordt aangehouden en dat deze wordt gevolgd door een onderhoudsfase.

Als u dit geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van PNH

Voor volwassenen:

- **Initiële fase:**
Wekelijks gedurende de eerste vier weken dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Epysqli toe. Elke infusie bestaat uit een dosis van 600 mg (2 injectieflacons van 30 ml) en neemt 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) in beslag.
- **Onderhoudsfase:**
 - In de vijfde week dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Epysqli toe in een dosis van 900 mg (3 injectieflacons van 30 ml) gedurende een periode van 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten).
 - Na de vijfde week dient uw arts als langdurige behandeling elke twee weken 900 mg verdunde Epysqli toe.

Als u dit geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van aHUS

Voor volwassenen:

- **Initiële fase:**
Wekelijks gedurende de eerste vier weken dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Epysqli toe. Elke infusie bestaat uit een dosis van 900 mg (3 injectieflacons van 30 ml) en neemt 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) in beslag.
- **Onderhoudsfase:**
 - In de vijfde week dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde Epysqli toe in een dosis van 1.200 mg (4 injectieflacons van 30 ml) gedurende een periode van 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten).
 - Na de vijfde week dient uw arts als langdurige behandeling elke twee weken 1.200 mg verdunde Epysqli toe.

Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH of aHUS die 40 kg of meer wegen, worden behandeld met de dosis voor volwassenen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH of aHUS die minder dan 40 kg wegen, hebben een lagere dosis nodig op basis van hun gewicht. Uw arts zal dit berekenen.

Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH en aHUS:

Lichaamsgewicht	Initiële fase	Onderhoudsfase
30 tot < 40 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	900 mg in week 3; daarna 900 mg elke 2 weken
20 tot < 30 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	600 mg in week 3; daarna 600 mg elke 2 weken
10 tot < 20 kg	een enkele dosis van 600 mg wekelijks tijdens week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 2 weken

Lichaamsgewicht	Initiële fase	Onderhoudsfase
5 tot < 10 kg	een enkele dosis van 300 mg wekelijks tijdens week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 3 weken

Na elke infusie wordt u ongeveer één uur geobserveerd. De instructies van uw arts moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis Epysqli toegediend heeft gekregen dan is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts voor advies.

Bent u een afspraak voor behandeling met Epysqli vergeten?

Als u een afspraak vergeet, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voor advies en zie de rubriek 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' hieronder.

Als u stopt met het gebruik van dit middel voor PNH

Onderbreking of beëindiging van de behandeling met Epysqli kan ertoe leiden dat uw symptomen van PNH snel en ernstiger terugkeren. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en zal u de risico's uitleggen. Uw arts zal u nauwlettend willen opvolgen gedurende minstens 8 weken.

Het risico van stopzetting van Epysqli omvat onder meer een versterkte vernietiging van uw rode bloedcellen, wat kan leiden tot:

- een aanzienlijke daling van uw aantal rode bloedcellen (bloedarmoede),
- verwardheid of verandering in uw alertheid,
- pijn op de borst of angina pectoris,
- een stijging van uw creatininespiegel in serum (problemen met uw nieren) of
- trombose (stolselvorming in het bloed).

Als u een of meer van deze symptomen vertoont, raadpleeg dan uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel voor aHUS

Onderbreking of beëindiging van de behandeling met Epysqli kan ertoe leiden dat uw symptomen van aHUS terugkeren. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en zal u de risico's uitleggen. Uw arts zal u nauwlettend willen opvolgen.

Het risico van stopzetting van Epysqli omvat onder meer een verergering van de ontsteking van uw bloedplaatjes, wat kan leiden tot:

- een aanzienlijke daling van uw aantal bloedplaatjes (trombocytopenie),
- een aanzienlijke stijging in de vernietiging van uw rode bloedcellen,
- minder plassen (problemen met uw nieren),
- een stijging van uw creatininespiegel in serum (problemen met uw nieren)
- verwardheid of verandering in uw alertheid,
- pijn op de borst of angina pectoris,
- kortademigheid, of
- trombose (stolselvorming in het bloed).

Als u een van deze symptomen ervaart, neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en de risico's en voordelen van Epysqli aan u uitleggen voorafgaand aan de behandeling.

De meest ernstige bijwerking was meningokokkensepsis (frequentie niet bekend – kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Als u symptomen van een meningokokkeninfectie heeft (zie rubriek 2 – ‘Waarschuwing voor meningokokkeninfectie en andere *Neisseria*-infecties’), moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen inhouden, vraag uw arts dan om uitleg.

Zeer vaak: kan meer dan 1 op 10 personen treffen:

- hoofdpijn.

Vaak: kan tot 1 op 10 personen treffen:

- infectie van de long (pneumonie), verkoudheid (nasofaryngitis), infectie van de urinewegen (urineweginfectie)
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie), vermindering in rode bloedcellen waardoor de huid bleek kan worden en zwakte of kortademigheid kunnen optreden
- slapeloosheid
- duizeligheid, hoge bloeddruk
- infectie van de bovenste luchtwegen, hoesten, keelpijn (orofaryngeale pijn), ontsteking van de luchtwegen met hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis), koortslip (herpes simplex)
- diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, huiduitslag, haaruitval (alopecia), jeukende huid (pruritus)
- pijn in de gewrichten (armen en benen), pijn in de ledematen (armen en benen)
- koorts (pyrexie), vermoeidheid, griepachtige aandoening
- infusiegerelateerde reactie

Soms: kan tot 1 op 100 personen treffen:

- ernstige infectie (meningokokkeninfectie), sepsis, septische shock, virusinfectie, infectie van de onderste luchtwegen, buikgriep (gastro-intestinale infectie), blaasontsteking (cystitis)
- infectie, schimmelinfectie, ophoping van etter (abces), bepaald type huidinfectie (cellulitis), griep (influenza), sinusitis, tandinfectie (abces), tandvleesinfectie
- relatief weinig plaatjes in het bloed (trombocytopenie), laag aantal lymfocyten, een specifieke soort witte bloedcellen (lymfopenie), hartkloppingen
- ernstige allergische reactie die ademhalingsproblemen en duizeligheid veroorzaakt (anafylactische reactie), overgevoeligheid
- verlies van eetlust
- depressie, angst, stemmingswisselingen, slaapstoornis
- tintelingen in een deel van het lichaam (paresthesie), beven, smaakstoornissen (dysgeusie), flauwvallen
- wazig zien
- oorsuizingen, draaiduizeligheid (vertigo)
- plotse en snelle ontwikkeling van extreem hoge bloeddruk, lage bloeddruk, opvliegers, aderaandoening
- dyspneu (ademhalingsproblemen), bloedneus, neusverstopping (nasale congestie), keelirritatie, loopneus (rinorroe)
- ontsteking van het peritoneum (het buikvlies dat zich rond de meeste organen in de buik bevindt), constipatie, maagproblemen na het eten (dyspepsie), opgezette buik
- netelroos, rode huid, droge huid, rode of paarse vlekken onder de huid, meer zweten, ontsteking van de huid
- spierkramp, spierpijn, rug- en nekpijn, botpijn
- nierfunctiestoornis, moeilijk of pijnlijk plassen (dysurie), bloed in urine
- spontane erectie
- zwelling (oedeem), ongemak op de borst, gevoel van zwakte (asthenie), pijn op de borst, pijn op de infusieplaats, koude rillingen
- verhoging van leverenzymen, verminderde hoeveelheid van het bloedvolume dat uit rode bloedcellen bestaat, verlaagd gehalte van het eiwit in rode bloedcellen waarmee zuurstof wordt getransporteerd

Zelden: kan tot 1 op de 1.000 personen treffen:

- infectie door schimmels (*Aspergillus*-infectie), infectie van het gewricht (bacteriële artritis), *Haemophilus influenzae* infectie, impetigo, bacteriële seksueel overdraagbare ziekte (gonorroe)
- huidtumor (melanoom), beenmergaandoening
- vernietiging van rode bloedcellen (hemolyse), klonteren van cellen, abnormale stollingsfactor, abnormale bloedstolling
- ziekte met overactieve schildklier (ziekte van Graves)
- abnormale dromen
- oogirritatie
- blauwe plekken
- ongewone terugstroming van voedsel uit de maag, tandvleespijn
- vergeling van de huid en/of ogen (geelzucht)
- huidskleurstoornis
- mondspierspasme, opgezwollen gewricht
- menstruele stoornis
- abnormale lekkage van het geïnfundeerde geneesmiddel uit de ader, abnormaal gevoel op de infusieplek, opvliegers

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket op de injectieflacon na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Injectieflacons met Epysqli in de oorspronkelijke verpakking kunnen **eenmalig gedurende een periode van maximaal 2 maanden** uit de koelkast worden verwijderd en bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard, indien de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum niet wordt overschreden. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na verdunning moet het product binnen 24 uur worden gebruikt wanneer het bij 2 °C – 8 °C of kamertemperatuur (tot 30 °C) wordt bewaard. Als de oplossing echter is bereid onder aseptische (kiemvrije) omstandigheden, kan deze bij 2 °C tot 8 °C tot 3 maanden in de koelkast worden bewaard en gedurende nog eens 72 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) wanneer deze is verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eculizumab (300 mg/30 ml in een injectieflacon, overeenkomend met 10 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat (zie rubriek 2 'Epysqli bevat natrium')
 - dinatriumwaterstoffosfaatheptahydraat (zie rubriek 2 'Epysqli bevat natrium')
 - trehalosedihydraat
 - polysorbaat 80

Oplosmiddel: water voor injectie

Hoe ziet Epysqli eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Epysqli heeft de verschijningsvorm van een concentraat voor oplossing voor infusie (30 ml in een injectieflacon – verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon).

Epysqli is een heldere en kleurloze oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor gebruik en hantering van Epysqli

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

1- Hoe wordt Epysqli afgeleverd?

Elke injectieflacon van Epysqli bevat 300 mg van de werkzame stof in 30 ml oplossing van het product.

2- Vóór toediening

Reconstitutie en verdunning moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de voorschriften voor goede werkmethoden, met name wat betreft de naleving van asepsis.

Epysqli moet vóór toediening worden bereid door hiervoor bevoegd medisch personeel waarbij gebruik wordt gemaakt van een aseptische techniek.

- Controleer visueel de oplossing van Epysqli op vaste deeltjes en verkleuring.
- Zuig de benodigde hoeveelheid Epysqli op uit de injectieflacon(s) met behulp van een steriele injectiespuit.
- Breng de aanbevolen dosis over in een infuuszak.
- Verdun Epysqli tot een eindconcentratie van 5 mg/ml (initiële concentratie gedeeld door twee) door toevoeging van de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel aan de infuuszak. Gebruik voor 300 mg-doses 30 ml Epysqli (10 mg/ml) en voeg 30 ml verdunningsmiddel toe. Gebruik voor 600 mg-doses 60 ml Epysqli en voeg 60 ml verdunningsmiddel toe. Gebruik voor 900 mg-doses 90 ml Epysqli en voeg 90 ml verdunningsmiddel toe. Gebruik voor 1.200 mg-doses 120 ml Epysqli en voeg 120 ml verdunningsmiddel toe. Het eindvolume van een 5 mg/ml verdunde oplossing van Epysqli is 60 ml voor 300 mg-doses, 120 ml voor 600 mg-doses, 180 ml voor 900 mg-doses of 240 ml voor 1.200 mg-doses.
- Verdunningsmiddelen zijn natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water.
- Voor een goede menging van het geneesmiddel en het verdunningsmiddel de infuuszak met de verdunde Epysqli-oplossing voorzichtig schudden.
- Voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing op kamertemperatuur (tot 30 °C) komen door blootstelling aan de omgevingslucht.
- De verdunde oplossing mag niet worden verwarmd in een microgolfoven of met enige andere warmtebron anders dan de heersende kamertemperatuur.
- Eventueel ongebruikt geneesmiddel in een injectieflacon weggooien.
- Verdunde oplossingen van Epysqli kunnen na verwijdering uit de koelkast maximaal 24 uur bij 2 °C - 8 °C of bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard. Als de oplossing echter is bereid onder aseptische (kiemvrije) omstandigheden, kan deze bij 2 °C tot 8 °C tot 3 maanden in de koelkast worden bewaard en gedurende nog eens 72 uur bij kamertemperatuur (tot 30 °C) wanneer deze is verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie.

3- Toediening

- Epysqli niet toedienen als een intraveneuze push- of bolusinjectie.
- Epysqli mag alleen via intraveneuze infusie worden toegediend.
- De verdunde oplossing van Epysqli moet worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 25 tot 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) bij volwassenen en gedurende 1 tot 4 uur bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar door middel van de zwaartekracht, met een spuitpomp of een infusiepomp. Tijdens toediening aan de patiënt hoeft de verdunde oplossing van Epysqli niet tegen licht te worden beschermd.

Na infusie moet de patiënt gedurende één uur worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van Epysqli een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en vier uur voor pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar.

4- Speciale instructies met betrekking tot hantering en bewaring

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Injectieflacons met Epysqli in de oorspronkelijke verpakking kunnen eenmalig gedurende een periode van maximaal **2 maanden** uit de koelkast worden verwijderd en bij kamertemperatuur (tot 30 °C) worden bewaard, indien de oorspronkelijke uiterste houdbaarheidsdatum niet wordt overschreden. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het injectieflaconetiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.