

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epysqli 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med 30 ml inneholder 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

Etter fortykning er den endelige konsentrasjonen av oppløsningen som skal infunderes 5 mg/ml.

Ekulizumab er et humanisert monoklonalt IgG_{2/4k}-antistoff produsert i kinesisk hamster-ovarie (CHO)-cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning, pH 7,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epysqli er indisert til voksne og barn til behandling av:

- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH).
Holdepunkter for klinisk effekt er demonstrert hos pasienter med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner (se pkt. 5.1).
- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Epysqli må gis av helsepersonell og under veiledning av en lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske eller renale sykdommer.

Hjemmebasert infusjon kan vurderes hos pasienter som har tålt infusjoner godt på sykehus. Beslutningen om at en pasient kan få infusjoner hjemme skal tas etter evaluering og anbefaling fra behandlende lege. Hjemmebaserte infusjoner skal utføres av kvalifisert helsepersonell.

Dosering

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne

Ved PNH består doseringsregimet for voksne pasienter (≥ 18 år) av en 4 ukers startfase fulgt av en vedlikeholdsphase:

- Startfase: 600 mg Epysqli gitt som en 25–45 minutters (35 minutter ± 10 minutter) intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
- Vedlikeholdsfase: 900 mg Epysqli gitt som en 25–45 minutters (35 minutter ± 10 minutter) intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 900 mg Epysqli gitt som en 25–45 minutters (35 minutter ± 10 minutter) intravenøs infusjon hver 14.±2 dag (se pkt. 5.1).

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne

Ved atypisk HUS består doseringsregimet hos voksne pasienter (≥ 18 år) av en 4 ukers startfase etterfulgt av en vedlikeholdsfase:

- Startfase: 900 mg Epysqli gitt som en 25–45 minutters (35 minutter ± 10 minutter) intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.
- Vedlikeholdsfase: 1200 mg Epysqli gitt som en 25–45 minutters (35 minutter ± 10 minutter) intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 1200 mg Epysqli gitt som en 25–45 minutters (35 minutter ± 10 minutter) intravenøs infusjon hver 14.±2 dag (se pkt. 5.1).

Pediatrike pasienter med PNH eller atypisk HUS

Pediatrike pasienter med PNH eller atypisk HUS med kroppsvekt ≥ 40 kg behandles med de anbefalte voksendoseringene.

Hos pediatrike pasienter med PNH eller atypisk HUS med kroppsvekt under 40 kg består doseringsregimet for Epysqli av:

Tabell 1: Epysqlidose for pediatrike pasienter

Pasientens kroppsvekt	Startfase	Vedlikeholdsfase
30 til < 40 kg	600 mg ukentlig de 2 første ukene	900 mg i uke 3, deretter 900 mg hver 2. uke
20 til < 30 kg	600 mg ukentlig de 2 første ukene	600 mg i uke 3, deretter 600 mg hver 2. uke
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 2. uke
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 3. uke

Epysqli er ikke undersøkt hos pasienter med PNH som veier mindre enn 40 kg. Dosering av Epysqli som skal brukes hos pediatrike pasienter med PNH som veier mindre enn 40 kg, er identisk med den vektbaserte doseanbefalingen for pediatrike pasienter med aHUS. Basert på tilgjengelige farmakokinetiske/farmakodynamiske data for pasienter med aHUS og PNH som behandles med ekulizumab, er dette vektbaserte doseregimet for pediatrike pasienter forventet å gi en lignende effekt- og sikkerhetsprofil som hos voksne.

Tilleggsdoser med Epysqli er nødvendig ved samtidig plasmaferese (PP), plasmautskiftning (PE) eller infusjon med ferskfrosset plasma (PI) som beskrevet nedenfor:

Type plasmabehandling	Sist benyttede Epysqli-dose	Tilleggsdose med Epysqli for hver PP/PE/PI-behandling	Tidspunkt for tilleggsdose med Epysqli
Plasmaferese eller plasmautskiftning	300 mg	300 mg for hver plasmaferese eller plasmautskiftning	Innen 60 minutter etter hver plasmaferese eller plasmautskiftning

Type plasmabehandling	Sist benyttede Epysqli-dose	Tilleggsdose med Epysqli for hver PP/PE/PI-behandling	Tidspunkt for tilleggsdose med Epysqli
	≥ 600 mg	600 mg for hver plasmaferese eller plasmautskiftning	
Infusjon med ferskfrosset plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusjon av ferskfrosset plasma	60 minutter før hver infusjon av ferskfrosset plasma

Forkortelser: PP/PE/PI = plasmaferese/plasmautskiftning/plasmainfusjon

Tilleggsdoser med Epysqli er nødvendig ved samtidig behandling med intravenøst immunglobulin (IVIg) som beskrevet nedenfor (se også pkt. 4.5):

Sist benyttede Epysqli-dose	Tilleggsdose med Epysqli	Tidspunkt for tilleggsdose med Epysqli
≥ 900 mg	600 mg per IVIg-syklus	Så raskt som mulig etter IVIg-syklus
≤ 600 mg	300 mg per IVIg-syklus	

Forkortelse: IVIg = intravenøst immunglobulin

Overvåking av behandlingen

Pasienter med atypisk HUS bør overvåkes med hensyn til tegn og symptomer på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se pkt. 4.4 Laboratorieovervåking ved atypisk HUS).

Med mindre seponering av Epysqli er klinisk indisert, anbefales det at behandlingen med Epysqli fortsetter livet ut (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

Epysqli kan gis til pasienter over 65 år. Det er ingen holdepunkter for at spesielle forholdsregler er nødvendige når eldre personer behandles, selv om erfaring med ekulizumab hos denne pasientgruppen fortsatt er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.1).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av ekulizumab er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Administrasjonsmåte

Epysqli skal ikke gis som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon. Epysqli skal kun gis ved intravenøs infusjon som beskrevet under.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Den fortynnete oppløsningen av Epysqli bør gis ved intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1–4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe.

Pasienter bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av Epysqli, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride 2 timer hos voksne og 4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år.

Det foreligger begrensede sikkerhetsdata som støtter hjemmebaserte infusjoner, og det anbefales ytterligere forholdsregler ved hjemmebruk, som tilgjengelig akuttbehandling av infusjonsreaksjoner eller anafylaksi.

Infusjonsreaksjoner er beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8 i preparatomtalen.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, CHO-cellepreparater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Behandling med ekulizumab skal ikke startes hos pasienter (se pkt. 4.4):

- med pågående *Neisseria meningitidis*-infeksjon.
- som ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis* med mindre de får forebyggende behandling med egnede antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Ekulizumab forventes ikke å påvirke den aplastiske komponenten ved anemi hos pasienter med PNH.

Meningokokkinfeksjon

På bakgrunn av virkningsmekanismen gjør bruk av ekulizumab pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*). Meningokokksykdom forårsaket av enhver serogruppe kan oppstå. For å redusere infeksjonsrisikoen, må alle pasienter vaksineres minst 2 uker før de får ekulizumab, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med ekulizumab oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med ekulizumab før det har gått 2 uker etter at de har fått tetravalent meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y og W 135, hvis tilgjengelig, anbefales for å forebygge vanlige patogene serogrupper av meningokokkbakterien. Vaksine mot serogruppe B, hvis tilgjengelig, anbefales også. Pasienter må vaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksineringsen.

Vaksineringsen kan føre til ytterligere komplementaktivering, og som resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH og atypisk HUS, oppleve en økning i tegn og symptomer knyttet til de underliggende sykdommene sine, som for eksempel hemolyse (PNH) eller TMA (atypisk HUS). Pasientene bør derfor overvåkes nøye for symptomer på sykdom etter anbefalt vaksineringsen.

Vaksineringsen er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med ekulizumab. Sepsis er en vanlig manifestasjon av meningokokkinfeksjoner hos pasienter som behandles med ekulizumab (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, utredes omgående ved mistanke om infeksjon og behandles med egnede antibiotika ved behov. Pasienter bør informeres om slike tegn og symptomer og hvordan oppsøke legehjelp omgående. Leger må diskutere fordeler og risiko ved behandling med ekulizumab med pasienten og gi dem en informasjonsbrosjyre beregnet for pasienter og et pasientkort (se beskrivelse i pakningsvedlegg).

Andre systemiske infeksjoner

På bakgrunn av virkningsmekanismen bør behandling med ekulizumab gis med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner. Pasienter kan være mer utsatte for infeksjoner, spesielt med *Neisseria* og innkapslede bakterier. Alvorlige infeksjoner med *Neisseria*-arter (andre enn *Neisseria meningitidis*), inkludert disseminerte gonokokkinfeksjoner, er rapportert. Pasienter bør gis informasjon fra pakningsvedlegget for å øke deres oppmerksomhet overfor potensielt alvorlige infeksjoner og tegn og symptomer på dette. Leger bør informere pasienter om gonoréforebygging.

Infusjonsreaksjoner

Administrering av ekulizumab kan gi infusjonsreaksjoner eller immunogenitet som kan gi allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi). I kliniske studier av referansepreparatet fikk 1 (0,9 %) pasient med refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) en infusjonsreaksjon som krevde seponering av ekulizumab. Ingen pasienter med PNH eller atypisk HUS fikk en infusjonsreaksjon som krevde seponering av ekulizumab. Administrering av ekulizumab bør avbrytes hos alle pasienter som får alvorlige infusjonsreaksjoner og egnet medisinsk behandling bør gis.

Immunogenitet

Anti-ekulizumab-antistoffer kan utvikles ved ekulizumabbehandling. Det er ikke observert noen tilsynelatende sammenheng mellom antistoffutvikling og klinisk respons eller bivirkninger.

Immunisering

Før oppstart av behandling med ekulizumab, anbefales det at pasienter starter med immuniseringer i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering. I tillegg må alle pasienter vaksineres mot meningokokkinfeksjoner minst 2 uker før de får ekulizumab, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med ekulizumab oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med ekulizumab før det er gått 2 uker etter å ha fått tetravalent meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y og W 135, hvis tilgjengelig, anbefales for å forebygge vanlige patogene serogrupper av meningokokkbakterien. Vaksine mot serogruppe B, hvis tilgjengelig, anbefales også (se meningokokkinfeksjon).

Pasienter < 18 år må vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner, og det er strengt nødvendig å følge de nasjonale vaksinasjonsanbefalingene for hver aldersgruppe.

Vaksinering kan føre til ytterligere komplementaktivering, og som resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH og atypisk HUS, oppleve en økning i tegn og symptomer knyttet til de underliggende sykdommene sine, som for eksempel hemolyse (PNH) eller TMA (atypisk HUS). Pasientene bør derfor overvåkes nøye for symptomer på sykdom etter anbefalt vaksinering.

Antikoagulantibehandling

Behandling med ekulizumab skal ikke påvirke antikoagulantibehandling.

Laboratorieovervåking av PNH

PNH-pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på intravaskulær hemolyse, inkludert serumnivåer av laktatdehydrogenase (LDH). PNH-pasienter som får behandling med ekulizumab bør tilsvarende overvåkes for intravaskulær hemolyse ved måling av LDH-nivåer, og kan ha behov for

dosejustering innenfor den anbefalte doseringsplanen med hver 14.±2 dag i vedlikeholdsfasen (inntil hver 12. dag).

Laboratorieovervåking ved atypisk HUS

Pasienter med atypisk HUS som får behandling med ekulizumab s bør overvåkes for trombotisk mikroangiopati ved måling av blodplattetall, serumnivåer av LDH og serumkreatinin, og kan ha behov for dosejustering innenfor den anbefalte doseringsplanen med hver 14.±2 dag i vedlikeholdsfasen (inntil hver 12. dag).

Seponering av behandling for PNH

Hvis pasienter seponerer behandling med ekulizumab bør disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse. Alvorlig hemolyse påvises ved serumnivåer av LDH over nivået før behandling, sammen med noe av følgende: over 25 % absolutt fall i PNH-klonestørrelse (i fravær av fortykning på grunn av transfusjon) i løpet av en uke eller mindre, hemoglobinnivå < 5 g/dl eller et fall > 4 g/dl i løpet av en uke eller mindre, angina, endret mental status, 50 % økning i serumnivå av kreatinin eller trombose. Alle pasienter som seponerer ekulizumab skal overvåkes i minst 8 uker for å påvise alvorlig hemolyse og andre reaksjoner.

Dersom det oppstår alvorlig hemolyse etter seponering av ekulizumab, skal følgende prosedyrer/behandlinger vurderes: blodtransfusjon (pakkede røde blodceller (RBC)) eller utskiftningstransfusjon hvis PNH-RBC er > 50 % av totale RBC ved flowcytometri, antikoagulantia behandling, kortikosteroider eller gjenopptatt behandling med ekulizumab. I kliniske PNH-studier seponerte 16 pasienter behandlingsopplegget med ekulizumab. Alvorlig hemolyse ble ikke observert.

Seponering av behandling ved atypisk HUS

Det er hos noen pasienter observert komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati (TMA) så tidlig som etter 4 uker og opptil 127 uker etter seponering av behandling med ekulizumab. Seponering av behandling skal kun vurderes dersom det er medisinsk forsvarlig.

I en klinisk studie av atypisk HUS, seponerte 61 pasienter (21 barn) behandling med ekulizumab med en median oppfølgingsperiode på 24 uker. Det ble observert 15 alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati (TMA) hos 12 pasienter etter seponering av behandling. Det oppstod 2 alvorlige TMA-komplikasjoner hos ytterligere 2 pasienter, som fikk redusert dose med ekulizumab utenfor det godkjente doseregimet (se pkt. 4.2). Det oppstod alvorlige TMA-komplikasjoner hos pasienter uavhengig av om de hadde en identifisert genetisk mutasjon, høyrisiko polymorfisme eller autoantistoffer. Det oppstod alvorlige medisinske tilleggskomplikasjoner hos disse pasientene, herunder alvorlig forverring av nyrefunksjon, sykdomsrelatert innleggelse og progresjon til terminal nyresykdom med behov for dialyse. På tross av gjenoppstart av behandling med ekulizumab etter seponering, forekom progresjon til terminal nyresykdom hos én pasient.

Ved seponering av ekulizumab hos pasienter med atypisk HUS, skal disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati. Det er mulig at overvåking ikke er tilstrekkelig til å forutsi eller forebygge alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati hos pasienter med atypisk HUS etter seponering av ekulizumab. Alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati etter seponering kan påvises ved hjelp av (i) enten to av følgende eller gjentatte målinger av én av følgende: en reduksjon i blodplattetall på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller det høyeste blodplattetallet under behandling med ekulizumab, en økning i serumnivå av kreatinin på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller nadir under behandling med ekulizumab, eller en økning i serumnivå av LDH på ≥ 25 % sammenlignet med enten baseline eller nadir under behandling med ekulizumab, eller (ii) én av følgende: en endring i mental status eller krampeanfall, angina eller dyspné, eller trombose.

Ved alvorlige komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati etter seponering av ekulizumab skal gjenoppstart av behandlingen med ekulizumab, støttende behandling med plasmaferese/plasmainfusjon eller egnede organspesifikke støttende tiltak inkludert renal støtte med dialyse, respirasjonsstøtte med mekanisk ventilering eller antikoagulantia behandling vurderes.

Opplæringsmateriell

Alle leger som ønsker å forskrive ekulizumab må forsikre seg om at de kjenner til informasjonen i veiledningen om forskrivning beregnet på leger. Leger må diskutere nytte og risiko ved behandling med ekulizumab med pasientene og gi dem en brosjyre med pasientinformasjon og et pasientkort. Pasienten bør informeres om at de må oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart ved utvikling av feber, hodepine samtidig med feber og/eller nakkestivhet eller overfølsomhet overfor lys, da dette kan være tegn på meningokokkinfeksjon.

Natriuminnhold

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, inneholder dette legemidlet 0,47 g natrium per 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 23,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Etter fortykning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, inneholder dette legemidlet 0,26 g natrium per 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 12,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på ekulizumabs mulige hemmende effekt på komplementavhengig cytotoxicitet av rituksimab, kan ekulizumab redusere forventet farmakodynamisk effekt av rituksimab.

Plasmautskiftning (PE), plasmaferese (PP), infusjon med ferskfrosset plasma (PI) og intravenøst immunglobulin (IVIg) har vist seg å redusere serumnivået av ekulizumab. En tilleggsdose med ekulizumab er nødvendig. Se pkt. 4.2 for veiledning ved samtidig behandling med PE, PP, PI eller IVIg.

Samtidig bruk av ekulizumab og intravenøst immunglobulin (IVIg) kan redusere effekten av ekulizumab. Det skal overvåkes nøye for redusert effekt av ekulizumab.

Samtidig bruk av ekulizumab og neonatale Fc-reseptor (FcRn)-blokkere kan redusere den systemiske eksponeringen og effekten av ekulizumab. Det skal overvåkes nøye for redusert effekt av ekulizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk av sikker prevensjon for å hindre graviditet og opp til minst 5 måneder etter siste behandling med ekulizumab skal vurderes hos kvinner i fertil alder.

Graviditet

Det er ingen godt kontrollerte studier med gravide kvinner behandlet med ekulizumab. Data fra et begrenset antall gravide kvinner eksponert for ekulizumab (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer ikke økt risiko for føtale misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet. I mangel av godt kontrollerte studier foreligger det imidlertid usikkerhet. Derfor anbefales en individuell nytte-risikoanalyse før oppstart av behandling og under behandling med ekulizumab hos gravide kvinner. Dersom slik behandling anses nødvendig under graviditet, anbefales tett oppfølging av mor og foster i henhold til lokale retningslinjer.

Studier på dyr er ikke utført med ekulizumab med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er kjent at humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker, og det er derfor mulig at ekulizumab kan forårsake terminal komplementhemming i fosterets sirkulasjon. Ekulizumab skal derfor bare gis til en gravid kvinne hvis strengt nødvendig.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom begrensede tilgjengelige data indikerer at ekulizumab ikke blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Siden det foreligger begrensede tilgjengelige data, bør fordelene ved amming for barnets utvikling og helse vurderes sammen med morens kliniske behov for ekulizumab og eventuelle mulige bivirkninger barnet som ammes kan få på grunn av ekulizumab eller morens underliggende tilstand.

Fertilitet

Ingen spesifikke fertilitetsstudier med ekulizumab har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ekulizumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet fra 33 fullførte kliniske studier som inkluderte 1555 pasienter eksponert for ekulizumab i populasjoner med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, atypisk HUS, gMG og neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD). Den vanligste bivirkningen var hodepine (forekom hovedsakelig i startfasen av doseringen), og den alvorligste bivirkningen var meningokokkinfeksjon.

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser bivirkninger fra spontane rapporter og i fullførte kliniske studier med med ekulizumab, inkludert studier av PNH, atypisk HUS, refraktær gMG og NMOSD. Bivirkninger rapportert med frekvens svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) med ekulizumab, er oppført etter organklassesystem og foretrukket betegnelse. Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 2: Bivirkninger rapportert i kliniske studier med ekulizumab, inkludert pasienter med PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD, samt bivirkninger rapportert fra erfaringer etter markedsføring

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Pneumoni, infeksjon i øvre luftveier, bronkitt, nasofaryngitt, urinveisinfeksjon, oral herpes	Meningokokkinfeksjon ^b , sepsis, septisk sjokk, peritonitt, infeksjon i nedre luftveier, soppinfeksjon, virusinfeksjon, abscess ^a , cellulitt, influensa, gastrointestinal infeksjon, cystitt, infeksjon, sinusitt, gingivitt	Aspergillusinfeksjon ^c , bakteriell artritt ^c , gonokokkinfeksjon i urogenitalsystemet, infeksjon med <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)				Malignt melanom, myelodysplastisk syndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, anemi	Trombocytopeni, lymfopeni	Hemolyse*, unormalt nivå av koagulasjonsfaktor, agglutinerings av røde blodceller, koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon, hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer				Basedows sykdom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Nedsatt matlyst	
Psykiatriske lidelser		Insomni	Depresjon, angst, humørsvingninger, søvnforstyrrelser	Unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Parestesi, tremor, dysgeusi, synkope	
Øyesykdommer			Tåkesyn	Konjunktival irritasjon
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, vertigo	
Hjertesykdommer			Palpitasjon	
Karsykdommer		Hypertensjon	Akselerert hypertensjon, hypotensjon, hetetokter, venesykdom	Hematom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeal smerte	Dyspné, epistakse, irritasjon i svelget, nasal kongestion, rhinoré	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, oppkast, kvalme, abdominale smerter,	Konstipasjon, dyspepsi, abdominal distensjon	Gastroøsofageal reflukssykdom, gingival smerte
Sykdommer i lever og galleveier				Gulsott

MedDRA organklasse-system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Hud- og underhudssykdommer		Utslett, pruritus, alopeci	Urtikaria, erytem, petekkier, hyperhidrose, tørr hud, dermatitt	Depigmentering av hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi, smerter i ekstremiteter	Muskelspasmer, skjelettsmerter, ryggsmerte, nakkesmerter	Trismus, hevelse i ledd
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon, dysuri, hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Spontan penisereksjon	Menstruasjonsforstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Pyreksi, fatigue, influensalignende sykdom	Ødem, ubehag i brystet, asteni, smerter i brystet, smerter på infusjonsstedet, frysninger	Ekstravasasjon, parestesi på infusjonsstedet, varmefølelse
Undersøkelser			Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, redusert hematokrit, redusert hemoglobin	Positiv Coombs test ^c
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelatert reaksjon		

Inkluderte studier: Astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositt (C99-006), refraktær gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (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 versjon 24.1.

*Se avsnittet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

^a Abscess inkluderer følgende grupper av Pter (foretrukne termer): Abscess i ekstremitet, kolonabscess, nyreabscess, subkutan abscess, tannabscess, lever-/miltabscess, perirektal abscess, rektal abscess.

^b Meningokokkinfeksjon inkluderer følgende grupper av Pter (foretrukne termer): Meningokokkinfeksjon meningokokksepsis, meningokokkmeningitt, Neisseria-infeksjon.

^c Bivirkninger identifisert i rapporter etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I alle de kliniske studiene, var den mest alvorlige bivirkningen meningokokksepsis, som er en vanlig manifestasjon av meningokokkinfeksjoner hos pasienter som behandles med ekulizumab (se pkt. 4.4). Andre tilfeller av *Neisseria*-arter er rapportert, inkludert sepsis med *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* uspesifisert.

Antistoffer mot ekulizumab ble påvist hos pasienter. Som med alle proteiner er det fare for immunogenitet.

I kliniske studier med PNH er tilfeller av hemolyse rapportert etter glemt eller forsinket ekulizumabdose (se også pkt. 4.4).

I kliniske studier med atypisk HUS er tilfeller av komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati rapportert etter glemt eller forsinket ekulizumabdose.

Pediatrik populasjon

Hos barn og ungdom (i alderen 11 år opp til 18 år) inkludert i den pediatrike PNH-studien M07-005, så sikkerhetsprofilen ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne pasienter. Den vanligste bivirkningen rapportert hos pediatrike pasienter var hodepine.

Hos pediatrike pasienter med atypisk HUS (i alderen 2 måneder til < 18 år) inkludert i atypisk HUS-studier C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003, så sikkerhetsprofilen ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne pasienter med atypisk HUS. Sikkerhetsprofilen synes å være lik i de forskjellige pediatrike aldersgruppene.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Samlet sett ble det ikke rapportert noen forskjeller med hensyn til sikkerhet mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år) med refraktær gMG i ekulizumabstudien (se pkt. 5.1).

Pasienter med andre sykdommer

Sikkerhetsdata fra andre kliniske studier

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet i 12 fullførte kliniske studier med 934 pasienter eksponert for ekulizumab i andre sykdomsgrupper utenom PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD. En uvaksinert pasient med diagnosen idiopatisk membranglomerulonefropati fikk meningokokkmeningitt. Bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med andre sykdommer enn PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD var tilsvarende de bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med PNH, atypisk HUS, refraktær gMG eller NMOSD (se tabell 2 over). Det har ikke fremkommet noen spesifikke bivirkninger fra disse kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i noen av de kliniske studiene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AJ01

Ekulizumab er et rekombinant, humanisert monoklonalt IgG_{2/4k}-antistoff som bindes til humant C5-komplementprotein og hemmer aktivering av det terminale komplement. Ekulizumab-antistoffet inneholder humane konstante regioner og komplementærbestemmende regioner fra mus som er festet på den humane rammen av variable regioner av lette og tunge kjeder. Ekulizumab består av to tunge kjeder med 448 aminosyrer og to lette kjeder med 214 aminosyrer og har en molekylvekt på ca. 148 kDa.

Epysqli produseres i et CHO-cellelinje-ekspresjonssystem og renses ved affinitets- og ionebytterkromatografi. Tilvirkningsprosessen for virkestoff i bulk omfatter også spesifikke trinn for virusinaktivering og -fjerning.

Epysqli er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ekulizumab, virkestoffet i Epysqli, er en hemmer av det terminale komplement som spesifikt bindes til komplementprotein C5 med høy affinitet, og dermed hemmer spalting til C5a og C5b og hindrer dannelse av det terminale komplementkompleks C5b-9. Ekulizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktivering som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser.

Behandling med ekulizumab hos PNH-pasienter blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og den påfølgende komplementmedierte intravaskulære hemolysen. En serumkonsentrasjon av ekulizumab på ca. 35 mikrogram/ml er tilstrekkelig for tilnærmet fullstendig hemming av terminal komplementmediert intravaskulær hemolyse hos de fleste PNH-pasienter.

Ved PNH ga kronisk administrering av ekulizumab en rask og vedvarende reduksjon av komplementmediert hemolytisk aktivitet.

Behandling med ekulizumab hos pasienter med atypisk HUS blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og påfølgende komplementmediert trombotisk mikroangiopati.

Ved administrering som anbefalt viste alle pasienter som ble behandlet med ekulizumab rask og vedvarende reduksjon i terminal komplementaktivitet. En serumkonsentrasjon av ekulizumab på ca. 50-100 mikrogram/ml er tilstrekkelig for tilnærmet fullstendig hemming av terminal komplementaktivitet hos alle pasienter med atypisk HUS.

Ved atypisk HUS ga kronisk administrering av ekulizumab en rask og vedvarende reduksjon av komplementmediert trombotisk mikroangiopati.

Klinisk effekt og sikkerhet

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Sikkerhet og effekt av ekulizumab hos PNH-pasienter med hemolyse ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 26 ukers studie (C04-001). PNH-pasienter ble også behandlet med ekulizumab i en enarmet 52 ukers studie (C04-002) og i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Pasientene fikk meningokokkvaksinerings før de fikk ekulizumab. I alle studiene var dosen av ekulizumab 600 mg hver 7. ± 2 dager i 4 uker, etterfulgt av 900 mg hver 7. ± 2 dager senere, og deretter 900 mg hver 14. ± 2 dager ut studieperioden. Ekulizumab ble gitt som en intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter). Det ble også startet opp en ikke-intervensjons observasjonsstudie med et register over pasienter med PNH (M07-001), for å karakterisere den naturlige PNH-historien hos ubehandlede pasienter samt klinisk resultat i løpet av behandlingen med ekulizumab.

I studie C04-001 (TRIUMPH) ble PNH-pasienter med minst 4 transfusjoner de siste 12 månedene samt minst 10 % PNH-celler og platetall på minst 100 000/mikroliter bekreftet ved flowcytometri, randomisert til ekulizumab (n = 43) eller placebo (n = 44). Før randomisering hadde alle pasientene en observasjonsperiode for å bekrefte behovet for RBC-transfusjon og identifisere en hemoglobinkonsentrasjon (grenseverdi) som kunne definere den enkelte pasients hemoglobinstabilisering og transfusjonsutfall. Grenseverdien for hemoglobin var ≤9 g/dl hos pasienter med symptomer og ≤7 g/dl

hos pasienter uten symptomer. Primære effektendepunkter var hemoglobinstabilisering (pasienter som beholdt en hemoglobinkonsentrasjon over grenseverdien og unngikk RBC-transfusjon i hele perioden på 26 uker) og behov for blodtransfusjon. Fatigue og helse relatert livskvalitet var relevante sekundære endepunkter. Hemolyse ble overvåket hovedsakelig ved måling av serumnivåer av LDH, og andelen av PNH-RBC ble målt ved flowcytometri. Pasienter som fikk antikoagulantia behandling og systemiske kortikosteroider ved start fortsatte med disse legemidlene. Vesentlige pasientfaktorer ved start var i balanse (se tabell 3).

I den ikke-kontrollerte studien C04-002 (SHEPHERD) fikk PNH-pasienter med minst én transfusjon de siste 24 månedene og minst 30 000 plater/mikroliter, ekulizumab i en periode på 52 uker. Samtidige legemidler omfattet antikoagulantia hos 63 % av pasientene og systemiske kortikosteroider hos 40 % av pasientene. Pasientfaktorer ved start er vist i tabell 3.

Tabell 3: Pasientdemografi og pasientfaktorer i C04-001 og C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo n=44	Ekulizumab n=43	Ekulizumab n=97
Gjennomsnittsalder (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kjønn - Kvinner (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastisk anemi eller MDS i anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidige antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidige steroider/immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Seponert behandling	10	2	1
PRBC de siste 12 månedene (median (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Gjennomsnittlig Hb-nivå (g/dl), grenseverdi (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH-nivå før behandling (median, E/liter)	2234,5	2032,0	2051,0
Fritt hemoglobin ved start (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH hadde studiepasienter behandlet med ekulizumab signifikant redusert ($p < 0,001$) hemolyse som ga bedring av anemi vist ved økt hemoglobinstabilisering og redusert behov for RBC-transfusjon, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (se tabell 4). Disse effektene ble sett hos pasienter i alle tre strata av RBC-transfusjon før studien (4-14 enheter, 15-25 enheter, > 25 enheter). Etter 3 ukers behandling med ekulizumab rapporterte pasientene mindre tretthet og bedre helse relatert livskvalitet. På grunn av antall pasienter og studiens varighet, kunne ikke effekten av ekulizumab på tromboseepisoder bestemmes. I SHEPHERD-studien fullførte 96 av de 97 inkluderte pasientene studien (én pasient døde etter en tromboseepisode). Reduksjon av intravaskulær hemolyse, målt ved serumnivå av LDH, vedvarte i behandlingsperioden og ga færre transfusjoner, redusert behov for RBC-transfusjon og mindre fatigue. Se tabell 4.

Tabell 4: Effektresultater i C04-001 og C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n=44	Ekulizuma b n=43	P-verdi	Ekulizum ab n=97	P-verdi
Prosentandel av pasienter med stabilisert hemoglobinnivå ved studieslutt	0	49	< 0,001	N/A	
PRBC-transfusjon under behandling (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Ingen transfusjoner under behandling (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-nivå ved studieslutt (median, E/liter)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC ved studieslutt (median, E/liter x dag)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Fritt hemoglobin ved studieslutt (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fatigue (effektstørrelse)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Resultater fra studie C04-002 refererer til sammenligning før og etter behandling.

Av de 195 pasientene inkludert i C04-001, C04-002 og andre tidlige studier, ble PNH-pasienter behandlet med ekulizumab inkludert i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Alle pasienter beholdt en reduksjon av intravaskulær hemolyse i hele perioden med eksponering for ekulizumab som varierte fra 10 til 54 måneder. Det var færre tromboseepisoder ved behandling med ekulizumab enn i en tilsvarende periode før behandling.

Dette funnet ble imidlertid vist i ikke-kontrollerte kliniske studier.

PNH-registeret (M07-001) ble benyttet til å evaluere effekten av ekulizumab hos PNH-pasienter uten tidligere historie med RBC-transfusjoner. Disse pasientene hadde høy sykdomsaktivitet, definert ved høy hemolyse ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) og tilstedeværelsen av relaterte klinisk(e) symptomer(er): fatigue, hemoglobinuri, abdominale smerter, kortpustethet (dyspné), anemi (hemoglobin < 100 g/liter), alvorlige vaskulære komplikasjoner (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon.

I PNH-registeret ble det observert at pasienter behandlet med ekulizumab hadde en reduksjon i hemolyse og relaterte symptomer. Ved 6 måneder hadde pasienter behandlet med ekulizumab uten tidligere historie med RBC-transfusjoner signifikant ($p < 0,001$) reduserte LDH-nivåer (median LDH av 305 E/liter; tabell 5). Videre opplevde 74 % av pasientene uten tidligere transfusjoner og som ble behandlet med ekulizumab, klinisk viktige forbedringer i FACIT-Fatigue-score (dvs. økning på 4 poeng eller mer) og 84 % opplevde forbedringer i EORTC-fatigue-score (dvs. reduksjon med 10 poeng eller mer).

Tabell 5 Effektnesultater (LDH-nivå og FACIT-Fatigue) hos pasienter med PNH og ingen tidligere historie med transfusjoner i M07-001

M07-001	
Parameter	Ekulizumab Ingen transfusjon
LDH-nivå ved baseline (median, E/liter)	n = 43 1 447
LDH-nivå ved 6 måneder (median, E/liter)	n = 36 305
FACIT-Fatigue score ved baseline (median)	n = 25 32
FACIT-Fatigue score ved siste tilgjengelige vurdering (median)	n = 31 44

FACIT-Fatigue måles på en skala fra 0-52, hvor høyere verdier indikerer mindre fatigue

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

Effekten av ekulizumab ved behandling av atypisk HUS ble undersøkt hos 100 pasienter i fire prospektive, kontrollerte studier, tre med unge og voksne pasienter (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), én med unge og pediatriske pasienter (C10-003) og hos 30 pasienter i en retrospektiv studie (C09-001r).

C08-002A/B-studien var en prospektiv, kontrollert, åpen studie som inkluderte pasienter i tidlig fase av atypisk HUS med påviste kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati og blodplattetall $\leq 150 \times 10^9$ /liter til tross for plasmaferese/plasmainfusjon, og LDH og serumkreatinin over øvre normalgrense. C08-003A/B-studien var en prospektiv, kontrollert, åpen studie som inkluderte pasienter med langvarig atypisk HUS uten klare holdepunkter for kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati, og som fikk kronisk plasmaferese/plasmainfusjon (≥ 1 plasmaferese/plasmainfusjon hver 2. uke og ikke oftere enn 3 behandlinger med plasmaferese/plasmainfusjon per uke i minst 8 uker før den første dosen). Pasienter i begge de prospektive studiene ble behandlet med ekulizumab i 26 uker, og de fleste av pasientene ble inkludert i en langtids, åpen forlengelsesstudie. Alle pasientene som var inkludert i begge de prospektive studiene hadde et nivå av ADAMTS-13 $> 5\%$.

Pasienter ble vaksinert mot meningokokker før de fikk ekulizumab eller de fikk forebyggende behandling med egnet antibiotika i 2 uker etter vaksinasjon. I alle studiene var ekulizumab-dosen hos voksne og ungdom med atypisk HUS 900 mg hver 7 ± 2 dag i 4 uker, etterfulgt av 1200 mg 7 ± 2 dager senere, deretter 1200 mg hver 14 ± 2 dag ut studieperioden. ekulizumab ble gitt som en intravenøs infusjon over 35 minutter. Doseringsregimet hos pediatriske pasienter og ungdom med kroppsvekt < 40 kg ble bestemt ut ifra en simulering av farmakokinetikk som fastsatte anbefalt dose og skjema basert på kroppsvekt (se pkt. 4.2).

Primære endepunkter omfattet endring i blodplattetall fra baseline i C08-002A/B-studien og hendelsesfri status for trombotisk mikroangiopati (TMA) i C08-003A/B-studien. Ytterligere endepunkter omfattet TMA-intervensjonsrate, hematologisk normalisering, fullstendig TMA-respons, endringer i LDH, nyrefunksjon og livskvalitet. Hendelsesfri TMA-status ble definert som fravær av følgende i minst 12 uker: reduksjon i blodplattetall på $> 25\%$ fra baseline, plasmaferese/plasmainfusjon og ny dialyse. TMA-intervensjoner ble definert som plasmaferese/plasmainfusjon eller ny dialyse. Hematologisk normalisering ble definert som normalisering av blodplattetall og LDH-nivåer som ble opprettholdt ved ≥ 2 påfølgende målinger i ≥ 4 uker. Fullstendig TMA-respons ble definert som hematologisk normalisering og en reduksjon i serumkreatinin på $\geq 25\%$ som ble opprettholdt ved ≥ 2 påfølgende målinger i ≥ 4 uker.

Karakteristika ved baseline er vist i tabell 6.

Tabell 6: Demografi og karakteristika for pasienter i C08-002A/B og C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	ekulizumab n = 17	ekulizumab n = 20
Tid fra første diagnose til undersøkelse i antall måneder, median (min, maks)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til undersøkelse i antall måneder, median (min, maks)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Antall plasmaferese/plasmainfusjon for nåværende klinisk påvist TMA, median (min, maks)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Antall plasmaferese/plasmainfusjon i 7 dager før første ekulizumabdose, median (min, maks)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Blodplattetall ved baseline ($\times 10^9$ /liter), gjennomsnitt (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH ved baseline (E/liter), gjennomsnitt (SD)	323 (138)	223 (70)
Pasienter uten påvist mutasjon, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pasientene i C08-002A/B-studien med atypisk HUS fikk ekulizumab i minst 26 uker. Etter fullføring av oppstartsperioden på 26 uker, fortsatte de fleste pasientene med ekulizumab ved å delta i en forlengelsesstudie. I C08 002A/B-studien med atypisk HUS var median behandlingsvarighet med ekulizumab ca. 100 uker (i området 2-145 uker).

Etter oppstart av behandling med ekulizumab ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet og en økning i blodplattetall sammenlignet med baseline. Etter oppstart av behandling med ekulizumab ble det sett reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasientene. Effekteresultatene for C08-002A/B-studien med atypisk HUS er oppsummert i tabell 7. Alle effektendepunkter ble forbedret eller opprettholdt gjennom 2 års behandling. Fullstendig TMA-respons ble opprettholdt hos alle respondere. Ved forlenget behandling i mer enn 26 uker, oppnådde og beholdt ytterligere to pasienter fullstendig TMA-respons på grunn av normalisering av LDH (1 pasient) og reduksjon i serumkreatinin (2 pasienter).

Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret og opprettholdt under behandlingen med ekulizumab. 4 av de 5 pasientene som hadde behov for dialyse ved studiestart kunne avbryte dialysen så lenge behandlingen med ekulizumab varte, og én pasient fikk igjen behov for dialyse. Pasientene rapporterte helse relatert forbedring av livskvalitet (QoL).

I C08-002A/B-studien med atypisk HUS var responsene på ekulizumab tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer.

Pasientene i C08-003A/B-studien med atypisk HUS fikk ekulizumab i minst 26 uker. Etter fullføring av oppstartsperioden på 26 uker, fortsatte de fleste pasientene med ekulizumab ved å delta i en forlengelsesstudie. I C08-003A/B-studien med atypisk HUS var median behandlingsvarighet med ekulizumab ca. 114 uker (i området 26-129 uker). Effekteresultatene for C08-003A/B-studien med atypisk HUS er oppsummert i tabell 7.

I C08-003A/B-studien med atypisk HUS var responsene på ekulizumab tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer. Etter oppstart av behandling med ekulizumab ble det sett reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasientene. Alle effektendepunkter ble forbedret eller opprettholdt gjennom 2 års behandling. Fullstendig TMA-respons ble opprettholdt hos alle respondere. Ved forlenget behandling i mer enn 26 uker, oppnådde og beholdt ytterligere seks pasienter fullstendig TMA-respons på grunn av reduksjon i serumkreatinin. Ingen av pasientene hadde behov for ny dialyse under behandlingen med

ekulizumab. Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av median eGFR, økte under behandlingen med ekulizumab.

Tabell 7: Effekresultater i prospektive studier med atypisk HUS, C08-002A/B og C08-003A/B

	C08-002A/B n = 17		C08-003A/B N = 20	
	Etter 26 uker	Etter 2 år ¹	Etter 26 uker	Etter 2 år ¹
Normalisering av blodplatetall Alle pasienter, n (%) (95 % KI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pasienter med unormal baseline, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Hendelsesfri TMA-status, n (%) (95 % KI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA-intervensjonsrate				
Daglig pre-ekulizumabrate, median (min, maks)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Daglig ekulizumabrate målt underveis, median (min, maks)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
P-verdi	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001	P < 0,0001
Forbedring i CKD på ≥ 1 trinn, n (%) (95 % KI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Endring i eGFR ml/minutt/1,73 m ² : median (område) ved 26 uker	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Forbedring i eGFR ≥ 15 ml/minutt/1,73 m ² , n (%) (95 % KI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Endring i Hb > 20 g/liter, n (%) (95 % KI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematologisk normalisering, n (%) (95 % KI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Fullstendig TMA-respons, n (%) (95 % KI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Ved «data cut-off» (20. april 2012)

² C008-002-studien: 3 pasienter fikk ESA som ble seponert etter oppstart med ekulizumab

³ C008-003-studien: 8 pasienter fikk ESA som ble seponert hos 3 av disse under behandlingen med ekulizumab

C10-004-studien med atypisk HUS inkluderte 41 pasienter med tegn på trombotisk mikroangiopati (TMA). For å kunne bli inkludert måtte pasientene ha blodplatetall < nedre normalgrense, holdepunkter for hemolyse, som forhøyet serum-LDH, og serumkreatinin over øvre normalgrense, uten behov for kronisk dialyse. Median pasientalder var 35 år (i området 18 til 80 år). Alle pasienter inkludert i C10-004-studien med atypisk HUS hadde et ADAMTS-13-nivå over 5 %. Femtjen prosent av pasientene hadde en påvist mutasjon i reguleringsfaktor for komplement eller påviste autoantistoffer. Totalt 35 pasienter fikk plasmaferese/plasmainfusjon før ekulizumab. Tabell 8 oppsummerer viktige kliniske og sykdomsrelaterte karakteristika ved baseline hos pasienter inkludert i C10-004-studien med atypisk HUS.

Tabell 8: Karakteristika ved baseline hos pasienter inkludert i C10-004-studien med atypisk HUS

Parametre	C10-004-studien med atypisk HUS N = 41
Tid fra første atypisk HUS-diagnose til første studiedose (måneder), median (min, maks)	0,79 (0,03, 311)

Parametre	C10-004-studien med atypisk HUS N = 41
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til første studiedose (måneder), median (min, maks)	0,52 (0,03, 19)
Blodplatetall ved baseline ($\times 10^9$ /liter), median (min, maks)	125 (16, 332)
LDH ved baseline (E/liter), median (min, maks)	375 (131, 3318)
eGFR ved baseline (ml/minutt/1,73 m ²), median (min, maks)	10 (6, 53)

Pasienter i C10-004-studien med atypisk HUS fikk ekulizumab i minst 26 uker. Etter at den første 26-ukers behandlingsperioden var fullført, valgte de fleste pasientene å fortsette med kronisk dosering. Etter oppstart av behandling med ekulizumab ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet og en økning i blodplatetall sammenlignet med baseline. ekulizumab reduserte tegn på komplementmediert TMA-aktivitet, vist ved en økning i gjennomsnittlig blodplatetall fra baseline til 26 uker. I C10-004-studien med atypisk HUS økte gjennomsnittlig (\pm SD) blodplatetall fra $119 \pm 66 \times 10^9$ /liter ved baseline til $200 \pm 84 \times 10^9$ /liter etter én uke, og denne effekten ble opprettholdt i 26 uker (gjennomsnittlig blodplatetall (\pm SD) i uke 26: $252 \pm 70 \times 10^9$ /liter). Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret under behandlingen med ekulizumab. Tjue av de 24 pasientene som hadde behov for dialyse ved baseline kunne avbryte dialysen under behandlingen med ekulizumab. Tabell 9 oppsummerer effektresultatene for C10-004-studien med atypisk HUS.

Tabell 9: Effektresultater i den prospektive C10-004-studien med atypisk HUS

Effektparametre	C10-004-studien med atypisk HUS (n = 41) Ved 26 uker
Endring i blodplatetall til uke 26 (10^9 /liter)	111 (-122, 362)
Hematologisk normalisering, n (%)	36 (88)
Median varighet av hematologisk normalisering, uker (område) ¹	46 (10, 74)
Fullstendig TMA-respons, n (%)	23 (56)
Median varighet av fullstendig TMA-respons, uker (område) ¹	42 (6, 74)
Hendelsesfri TMA-status, n (%)	37 (90)
95 % KI	77; 97
Daglig TMA-intervensjonsrate, median (område)	
Før ekulizumab	0,63 (0, 1,38)
Ved behandling med ekulizumab	0 (0, 0,58)

¹ Ved "data cut-off" (4. september 2012), med median behandlingsvarighet med ekulizumab på 50 uker (område: 13 uker til 86 uker).

Lengre behandlingsvarighet med ekulizumab (median 52 uker i området fra 15 til 126 uker) ble forbundet med økt forekomst av klinisk viktige forbedringer hos voksne pasienter med atypisk HUS. Ved behandling med ekulizumab i mer enn 26 uker, oppnådde ytterligere tre pasienter (63 % av det totale antall pasienter) fullstendig TMA-respons, og ytterligere fire pasienter (98 % av det totale antall

pasienter) oppnådde hematologisk normalisering. Ved den siste evalueringen hadde 25 av 41 pasienter (61 %) oppnådd eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/minutt/1,73 m² fra baseline.

Pediatrik populasjon

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Totalt 7 pediatriske PNH-pasienter, med en median vekt på 57,2 kg (spredning 48,6 til 69,8 kg, i alderen 11 til 17 år (median alder 15,6 år), fikk ekulizumab i studie M07-005.

Behandling med ekulizumab med det foreslåtte doseringsregimet hos den pediatriske populasjonen var forbundet med en reduksjon av intravaskulær hemolyse målt som serum LDH-nivå. Det medførte også en uttalt reduksjon eller eliminasjon av blodtransfusjoner, og en tendens til en samlet bedring av generell funksjon. Effekten av ekulizumabbehandling hos pediatriske PNH-pasienter ser ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter inkludert i de pivotale PNH-studiene (C04-001 og C04-002) (tabell 4 og 10).

Tabell 10: Effekteresultater i den pediatriske PNH-studien M07-005

	Gjennomsnitt (SD)	P-verdi	
		Wilcoxon Signed Rank	Paret t-test
Endring fra baseline til uke 12 i LDH-verdi (E/liter)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/liter x dag)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Endring fra baseline til uke 12 i fritt hemoglobin i plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Endring fra baseline i type III RBC-klonestørrelse (prosent avvikende celler)	1,80 (358,1)		
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™4.0 generic core scale (pasienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™4.0 generic core scale (foresatte)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ multidimensional fatigue (pasienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ multidimensional fatigue (foresatte)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

I C09-001r-studien med atypisk HUS fikk totalt 15 pediatriske pasienter (i alderen 2 måneder – 12 år) ekulizumab. 47 % av pasientene hadde en påvist mutasjon i reguleringsfaktor for komplement eller påvist autoantistoff. Median tid fra diagnostisert atypisk HUS til første dose med ekulizumab var 14 måneder (i området < 1-110 måneder). Median tid fra eksisterende manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati til første dose med ekulizumab var 1 måned (i området < 1 måned – 16 måneder). Median behandlingsvarighet for ekulizumab var 16 uker (i området 4-70 uker) hos barn < 2 år (n = 5) og 31 uker (i området 19-63 uker) hos barn i alderen 2 til < 12 år (n = 10).

De samlede effekteresultatene hos disse pediatriske pasientene så ut til å være samsvarende med det som ble observert hos pasienter som deltok i de pivotale studiene C08-002 og C008-003 med atypisk HUS (se tabell 7). Ingen av de pediatriske pasientene hadde behov for ny dialyse under behandlingen med ekulizumab.

Tabell 11: Effektresultater hos pediatriske pasienter som deltok i C09-001r-studien med atypisk HUS

Effektparametre	< 2 år (n = 5)	2 - < 12 år (n = 10)	< 12 år (n = 15)
Pasienter med normalisert blodplatetall, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fullstendig TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Daglig TMA-intervensjonsrate			
Før ekulizumab	1 (0,2)	< 1 (0,07, 1,46)	< 1 (0, 2)
Under behandling med ekulizumab	< 1 (0, < 1)	0 (0, 1)	0 (0, < 1)
Pasienter med forbedring i eGFR ≥ 15 ml/minutt/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hos pediatriske pasienter med kortere varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati (TMA) før behandling med ekulizumab, ga behandling med ekulizumab TMA-kontroll og forbedring av nyrefunksjon (tabell 11).

Hos pediatriske pasienter med lengre varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på TMA før behandling med ekulizumab, ga behandling med ekulizumab TMA-kontroll. Nyrefunksjonen ble imidlertid ikke endret på grunn av tidligere irreversibel nyreskade (tabell 12).

Tabell 12: Effektresultater hos pediatriske pasienter i C09-001r-studien med hensyn til varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på trombotisk mikroangiopati (TMA)

	Varighet av eksisterende alvorlige kliniske manifestasjoner på TMA	
	< 2 måneder N = 10 (%)	> 2 måneder N = 5 (%)
Normalisering av blodplatetall	9 (90)	5 (100)
Hendelsesfri TMA-status	8 (80)	3 (60)
Fullstendig TMA-respons	7 (70)	0
Forbedring i eGFR ≥ 15 ml/minutt/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Én pasient oppnådde forbedring i eGFR etter nyretransplantasjon

Totalt 22 unge og pediatriske pasienter (i alderen 5 måneder til 17 år) fikk ekulizumab i C10-003-studien med atypisk HUS.

I C10-003-studien skulle pasienter som ble inkludert ha blodplatetall < nedre normalgrense, holdepunkter for hemolyse, som forhøyet serum-LDH over øvre normalgrense og serumkreatininnivå ≥ 97 -persentilen for alderen, uten behov for kronisk dialyse. Median pasientalder var 6,5 år (i området 5 måneder til 17 år). Pasienter inkludert i C10-003-studien med atypisk HUS hadde et ADAMTS-13-nivå over 5 %. Femti prosent av pasientene hadde en påvist mutasjon i reguleringsfaktor for komplement eller påviste autoantistoffer. Totalt 10 pasienter fikk plasmaferese/plasmainfusjon før ekulizumab. Tabell 13 oppsummerer viktige kliniske og sykdomsrelaterte karakteristika ved baseline hos pasienter inkludert i C10-003-studien med atypisk HUS.

Tabell 13: Karakteristika ved baseline hos barn og ungdom inkludert i C10–003–studien med atypisk HUS

Parametre	1 måned til < 12 år (n = 18)	Alle pasienter (n = 22)
Tid fra første atypisk HUS–diagnose til første studiedose (måneder) median (min, maks)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03,191)
Tid fra nåværende klinisk TMA ble påvist til første studiedose (måneder) median (min, maks)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Blodplattetall ved baseline ($\times 10^9$ /liter), median (min, maks)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
LDH ved baseline (E/liter), median (min, maks)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
eGFR ved baseline (ml/minutt/1,73 m ²), median (min, maks)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pasienter i C10–003–studien med atypisk HUS fikk ekulizumab i minst 26 uker. Etter at den første 26–ukers behandlingsperioden var fullført, valgte de fleste pasientene å fortsette med kronisk dosering. Etter oppstart av behandling med ekulizumab ble det sett en reduksjon i terminal komplementaktivitet hos alle pasienter. ekulizumab reduserte tegn på komplementmediert TMA–aktivitet, vist ved en økning i gjennomsnittlig blodplattetall fra baseline til 26 uker. Gjennomsnittlig (\pm SD) blodplattetall økte fra $88 \pm 42 \times 10^9$ /liter ved baseline til $281 \pm 123 \times 10^9$ /liter etter én uke, og denne effekten ble opprettholdt i 26 uker (gjennomsnittlig blodplattetall (\pm SD) i uke 26: $293 \pm 106 \times 10^9$ /liter). Nyrefunksjonen, målt ved hjelp av eGFR, ble forbedret under behandlingen med ekulizumab. Ni av de 11 pasientene som hadde behov for dialyse ved baseline hadde ikke lenger behov for dialyse etter studiedag 15 med ekulizumabbehandling. Responsen var tilsvarende i alle aldre fra 5 måneder til 17 år. I C10–003–studien med atypisk HUS var responsen på ekulizumab tilsvarende hos pasienter med og uten påviste mutasjoner i gener som koder for proteiner som regulerer komplementfaktorer eller påviste autoantistoffer mot faktor H.

Tabell 14 oppsummerer effektresultatene for C10–003–studien med atypisk HUS.

Tabell 14: Effekresultater i den prospektive C10–003–studien med atypisk HUS

Effektparametre	1 måned til < 12 år (n = 18) Ved 26 uker	Alle pasienter (n = 22) Ved 26 uker
Fullstendig hematologisk normalisering, n (%) Median varighet av fullstendig hematologisk normalisering, uker (område) ¹	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Fullstendig TMA–respons, n (%) Median varighet av fullstendig TMA–respons, uker (område) ¹	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Hendelsesfri TMA–status, n (%) 95 % KI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99

Effektparametre	1 måned til < 12 år (n = 18) Ved 26 uker	Alle pasienter (n = 22) Ved 26 uker
Daglig TMA-intervensjonsrate, median (område) Før behandling med ekulizumab, median Ved behandling med ekulizumab, median	NA NA	0.4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
Forbedring i eGFR ≥ 15 ml/minutt/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Endring i eGFR (≥ 15 ml/minutt/1,73 m ²) ved 26 uker, median (område)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Forbedring i CKD på ≥ 1 trinn, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Hendelsesfri plasmaferese/plasmainfusjonsstatus, n (%) Hendelsesfri ny dialysestatus, n (%) 95 % KI	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85;100

¹ Ved "data cut-off" (12. oktober 2012), med median behandlingsvarighet med ekulizumab ca. 44 uker (i området 1 dose til 88 uker).

Lengre behandlingsvarighet med ekulizumab (median 55 uker i området fra 1 dag til 107 uker) ble forbundet med økt forekomst av klinisk viktige forbedringer hos barn og ungdom med atypisk HUS. Ved behandling med ekulizumab i mer enn 26 uker, oppnådde ytterligere én pasient (68 % av det totale antall pasienter) fullstendig TMA-respons, og ytterligere to pasienter (91 % av det totale antall pasienter) oppnådde hematologisk normalisering. Ved den siste evalueringen hadde 19 av 22 pasienter (86 %) oppnådd eGFR-forbedring på ≥ 15 ml/minutt/1,73 m² fra baseline. Ingen pasienter hadde behov for ny dialyse ved bruk av ekulizumab.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk og virkestoffmetabolisme

Biotransformasjon

Humane antistoffer gjennomgår nedbrytning ved endocytose i celler i det retikuloendoteliale system. Ekulizumab inneholder bare naturlig forekommende aminosyrer og har ingen kjente aktive metabolitter. Humane antistoffer kataboliseres hovedsakelig av lysosomale enzymer til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Ingen spesifikke studier har blitt utført for å vurdere lever-, nyre-, lunge- eller gastrointestinal utskillelse/eliminering av ekulizumab. I normale nyrer utskilles ikke antistoffer, og de er utelukket fra filtrasjon på grunn av størrelsen.

Farmakokinetiske parametre

Hos 40 pasienter med PNH ble det brukt en 1-romsmodell for å anslå farmakokinetiske parametre etter gjentatt dosering. Gjennomsnittlig clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/time/kg, gjennomsnittlig

distribusjonsvolum var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid var $11,3 \pm 3,4$ dager. "Steady state" nås etter 4 uker ved bruk av doseringsregime for voksne med PNH.

Hos PNH-pasienter korrelerer farmakodynamisk aktivitet direkte med serumkonsentrasjon av ekulizumab, og opprettholdelse av bunnivåer ≥ 35 mikrogram/ml gir tilnærmet fullstendig blokkade av hemolytisk aktivitet hos de fleste PNH-pasienter.

Enda en populasjonsanalyse av farmakokinetiske parametre med en standard 1-romsmodell ble utført med farmakokinetiske data fra gjentatt dosering hos 37 pasienter med atypisk HUS som fikk anbefalt regime med ekulizumab i C08-002A/B- og C08-003A/B-studiene. Clearance av ekulizumab for en typisk pasient med atypisk HUS med kroppsvekt på 70 kg var i denne modellen 0,0139 liter/time og distribusjonsvolumet var 5,6 liter. Eliminasjonshalveringstiden var 297 timer (ca. 12,4 dager).

Den andre modellen for populasjonsfarmakokinetiske parametre ble brukt på farmakokinetiske data etter gjentatt dosering hos 22 pediatriske pasienter med atypisk HUS som fikk anbefalt regime med ekulizumab i C10-003-studien. Clearance og distribusjonsvolum av ekulizumab er vektavhengige, og dette er grunnlaget for et vektgruppebasert doseringsregime hos pediatriske pasienter (se pkt. 4.2). Clearance- verdier av ekulizumab hos pediatriske pasienter med atypisk HUS med kroppsvekt på 70, 30 og 10 kg var henholdsvis 10,4, 5,3 og 2,2 ml/time, og tilsvarende verdier av distribusjonsvolum var henholdsvis 5,23, 2,76 og 1,21 liter. Tilsvarende eliminasjonshalveringstid var nesten uforandret innenfor et område fra 349 til 378 timer (ca. 14,5 til 15,8 dager).

Ekulizumabs clearance og halveringstid ble også undersøkt under intervensjonene med plasmautskiftning. Plasmautskiftning ga en ca. 50 % reduksjon i konsentrasjonene av ekulizumab etter en 1-times intervensjon og eliminasjonshalveringstiden for ekulizumab ble redusert til 1,3 timer. Tilleggsdosering anbefales ved administrering av ekulizumab til pasienter med atypisk HUS som får infusjon eller utskiftning av plasma (se pkt. 4.2).

Ved administrering som anbefalt viste alle pasienter med atypisk HUS som ble behandlet med ekulizumab rask og vedvarende reduksjon i terminal komplementaktivitet. Hos pasienter med atypisk HUS har farmakodynamisk aktivitet direkte sammenheng med konsentrasjonene av ekulizumab i serum, og opprettholdelse av "trough"-nivåer på ca. 50-100 mikrogram/ml gir en tilnærmet fullstendig blokkade av terminal komplementaktivitet hos alle pasienter med atypisk HUS.

Farmakokinetiske parametre er sammenfallende på tvers av pasientpopulasjoner. Farmakodynamisk aktivitet målt som frie C5-konsentrasjoner $< 0,5$ mikrog/ml, har sammenheng med tilnærmet fullstendig blokkade av terminal komplementaktivitet hos pasienter med PNH og atypisk HUS.

Spesielle populasjoner

Det har ikke blitt utført dedikerte studier for å vurdere farmakokinetikken til ekulizumab hos spesielle pasientpopulasjoner identifisert ved kjønn, etnisitet, alder (geriatiske) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data innhentet på tvers av studier hos pasienter med PNH og atypisk HUS, viste at kjønn, etnisitet, alder (geriatiske) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon ikke påvirker farmakokinetikken til ekulizumab. Kroppsvekt var en signifikant kovariat som ga lavere ekulizumab-clearance hos pediatriske pasienter, noe som krever kroppsvektbasert dosering hos pediatriske pasienter.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til ekulizumab ble undersøkt i studie M07-005 hos pediatriske PNH-pasienter (i alderen 11 opp til 18 år) og i studie C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003 hos pediatriske aHUS-pasienter (i alderen 2 måneder opp til 18 år) med kroppsvektbasert doseringsregime.

Vekt var en signifikant kovariat som medførte en lavere ekulizumabclearance på 0,0105 liter/time hos ungdom med PNH.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ekulizumabs spesifisitet for C5 i humant serum ble vurdert i to *in vitro*-studier.

Ekulizumabs vevskryssreaktivitet ble bestemt ved å vurdere binding til 38 ulike humane vev. C5-uttrykk i de humane vev som ble undersøkt i denne studien samsvarte med publiserte rapporter vedrørende C5-uttrykk, da C5 er rapportert i glatt muskulatur, stripet muskulatur og epitel fra proksimale nyretubuli. Uventet vevskryssreaktivitet ble ikke observert.

Dyrestudier har ikke blitt utført med ekulizumab med hensyn til reproduksjonstoksisitet på grunn av manglende farmakologisk aktivitet hos ikke-humane arter.

I en 26 ukers toksisitetsstudie utført med mus med et surrogatantistoff rettet mot muse-C5, påvirket ikke behandling noen av de undersøkte toksisitetsparametrene. Hemolytisk aktivitet i studieperioden ble effektivt blokkert hos både hunn- og hannmus.

Ingen klare behandlingsrelaterte effekter eller bivirkninger ble observert i studier av reproduksjonstoksisitet hos mus med et terminal komplementhemmende surrogatantistoff, som ble brukt til å vurdere reproduksjonssikkerhet ved C5-blokade. Disse studiene omfattet vurdering av fertilitet og tidlig embryoutvikling, utviklingstoksisitet og pre- og postnatal utvikling.

Etter maternal eksponering for antistoffet i organogenesen, ble det observert to tilfeller av retinadysplasi og ett tilfelle av navlebrokk blant 230 avkom av mordyr eksponert for den høyeste antistoffdosen (ca. 4 ganger maksimal anbefalt human dose av ekulizumab, basert på kroppsvekt), men eksponeringen økte ikke fostertap eller nyfødtdød.

Ingen dyrestudier har blitt utført for å vurdere ekulizumabs gentoksisitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Trehalosedihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Før fortytning

3 år ved 2 °C - 8 °C.

Epysqli kan oppbevares ved en temperatur på høyst 30 °C i en enkeltperiode på inntil 2 måneder, men ikke utover opprinnelig utløpsdato. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Etter fortynning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet av fortynnet oppløsning er vist for hver fortynningsvæske som følger:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske som fortynningsvæske: 3 måneder ved 2 °C til 8 °C, etterfulgt av opptil 72 timer ved romtemperatur (opptil 30 °C)
- 5 % glukose i vann som fortynningsvæske: 24 timer ved 2 °C til 8 °C og ved romtemperatur (opptil 30 °C) etter at den er tatt ut fra kjøleskapet

Av mikrobiologiske hensyn bør infusjonsvæsken administreres umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C - 8 °C, hvis ikke fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser opptil 30 °C før fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml konsentrat i hetteglass (type I-glass) med propp (belagt klorinert butylgummi), forsegling (aluminium) og vippeløkk (polypropylen).

Pakningsstørrelser med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering skal oppløsningen av Epysqli sjekkes visuelt for partikler og misfarging.

Oppløsningen skal ikke brukes dersom den har synlige partikler eller misfarging.

Instrukser:

Rekonstituering og fortynning bør foretas i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptikk.

Trekk opp den totale mengden av Epysqli fra hetteglass med en steril sprøyte.

Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.

Fortynn Epysqli til en endelig konsentrasjon på 5 mg/ml ved å tilsette infusjonsposen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske eller 5 % glukose i vann som fortynningsvæske.

Det endelige volumet av en 5 mg/ml fortynnet oppløsning er 60 ml for 300 mg doser, 120 ml for 600 mg doser, 180 ml for 900 mg doser og 240 ml for 1200 mg doser. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Beveg lett på infusjonsposen med den fortynnede oppløsningen for å sikre tilstrekkelig blanding av preparat og fortynningsvæske.

Den fortynnede oppløsningen skal varmes til romtemperatur (opptil 30 °C) før administrasjon ved eksponering for romtemperatur.

Kast ubrukte rester i hetteglasset.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/23/1735/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. mai 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF) OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2. i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for et kontrollert distribusjonssystem for legemidlet og opplæringsmateriell, inkludert et pasientkort, med hver enkelt nasjonal myndighet og må implementere slike programmer nasjonalt for å sikre at:

1. Alt helsepersonell som kan forskrive ekulizumab mottar hensiktsmessig opplæringsmateriell.
2. Alle pasienter som får behandling med ekulizumab får et pasientkort.
3. Utlevering av legemidlet er kun mulig etter en skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått eller skal få meningokokkvaksinering og forebyggende antibiotikabehandling.
4. Vaksineringspåminnelser sendes til forskrivere.

Opplæringsmaterialet skal godkjennes av nasjonal myndighet og bør inneholde følgende:

- Preparatomtale
- Veiledning til leger vedrørende forskrivning
- Pakningsvedlegg
- Brosjyrer med veiledning til pasienten/foresatte
- Pasientkort

Veiledningen for leger vedrørende forskrivning skal være indikasjonsspesifikk og inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med ekulizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon og sepsis, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonoré.
- Alle pasienter må overvåkes for tegn på meningokokkinfeksjon.
- Nødvendigheten av at pasientene vaksineres mot *Neisseria meningitidis* to uker før de får ekulizumab og at de får forebyggende antibiotika.
- Kravet om at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med ekulizumab.
- Det er en viktig risiko for aspergillusinfeksjon hos pasienter som behandles med ekulizumab. Helsepersonell skal rådes til å se etter risikofaktorer og tegn og symptomer på aspergillusinfeksjon. Det skal inkluderes praktiske råd for å redusere risikoen.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner, inkludert anafylaksi og råd om overvåking etter infusjon.
- Risikoen for utvikling av antistoffer mot ekulizumab.
- Risiko for alvorlig hemolyse etter seponering av ekulizumab og utsettelse av administrering, kriteriene for dette, krav om overvåking etter behandling og anbefalt håndtering (kun ved PNH).
- Risikoen for alvorlige trombotisk mikroangiopati-komplikasjoner etter seponering av ekulizumab og utsettelse av administrering, tegnene på dette, symptomer, overvåking og håndtering (kun ved atypisk HUS).
- Nødvendigheten av å forklare og forsikre seg om at pasienten/omsorgspersoner har forstått:
 - risiko ved ekulizumabbehandling
 - tegn og symptomer på sepsis/alvorlig infeksjon og hva som da må gjøres
 - veiledningen for pasienter/omsorgspersoner og innholdet i disse
 - nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet og å informere alt helsepersonell om at han/hun blir behandlet med ekulizumab
 - kravet om vaksinerings og forebyggende antibiotikabehandling

Veiledningene for pasienter/foresatte skal være indikasjonsspesifikke og inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med ekulizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonoré.
- Tegn og symptomer på alvorlig infeksjon og behovet for å få umiddelbar medisinsk hjelp.
- Pasientkortet og nødvendigheten av å ha det på seg og informere all helsepersonell at de blir behandlet med ekulizumab.

- Viktigheten av meningokokkvaksinering før behandling med ekulizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Nødvendigheten av at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med ekulizumab.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner med ekulizumab, inkludert anafylaksi og nødvendigheten av overvåking etter infusjon.
- Risikoen for alvorlige trombotisk mikroangiopati-komplikasjoner (ved atypisk HUS) etter seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab, tegn og symptomer på dette, og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab.
- Risiko for alvorlig hemolyse (ved PNH) etter seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab, tegn og symptomer på dette og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab.

Pasientkortet skal inneholde:

- Tegn og symptomer på infeksjon og sepsis.
- Advarsel om å umiddelbart oppsøke legehjelp hvis disse er tilstede.
- Bekreftelse på at pasienten får ekulizumab.
- Kontakinformasjon for ytterligere informasjon for helsepersonell.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal årlig sende ut en påminnelse til forskrivere eller farmasøyter som forskriver/utleverer ekulizumab, slik at forskriver/farmasøyt sjekker om hans/hennes pasienter som får ekulizumab trenger å (re-)vaksineres mot *Neisseria meningitidis*.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Epysqli 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ekulizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Ett hetteglass med 30 ml inneholder 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).
Etter fortynning er den endelige konsentrasjonen av oppløsningen som skal infunderes 5 mg/ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, trehalosedihydrat,
polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 30 ml (10 mg/ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP
Se pakningsvedlegg for holdbarhet av fortynnet legemiddel.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/23/1735/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Epysqli 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ekulizumab
Til intravenøs bruk etter fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30 ml (10 mg/ml)

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Epysqli 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ekulizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Epysqli er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Epysqli
3. Hvordan du bruker Epysqli
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Epysqli
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Epysqli er og hva det brukes mot

Hva er Epysqli

Epysqli inneholder virkestoffet ekulizumab og det tilhører en gruppe legemidler kalt monoklonale antistoffer. Ekulizumab bindes til og hemmer et spesifikt protein i kroppen som forårsaker betennelse og hindrer derfor kroppens immunsystem i å angripe og ødelegge sårbare blodceller, nyrer, muskler eller øyenerver og ryggmargen.

Hva brukes Epysqli mot

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Epysqli brukes til behandling av voksne og barn med en spesiell sykdom som rammer blodsystemet kalt paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Hos pasienter med PNH kan de røde blodcellene bli ødelagt, noe som kan gi lavt antall blodceller (anemi), tretthet, vansker med å fungere, smerter, mørk urin, kortpustethet og blodpropper. Ekulizumab kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare PNH blodceller.

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)

Epysqli brukes også til behandling av voksne og barn med en bestemt type sykdom som påvirker blodet og nyrene som kalles atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS). Hos pasienter med atypisk HUS, kan det oppstå betennelse i nyrer og blodceller, inkludert blodplater, som kan føre til lavt antall celler i blodet (trombocytopeni og anemi), nedsatt eller tap av nyrefunksjon, blodpropper, tretthet og vansker med å fungere. Ekulizumab kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare celler i blodet og nyrene.

2. Hva du må vite før du bruker Epysqli

Bruk ikke Epysqli

- dersom du er allergisk overfor ekulizumab, proteiner som stammer fra kinesisk hamster, andre monoklonale antistoffer eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du ikke er vaksinert mot meningokokkinfeksjon med mindre du har tatt antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon i 2 uker etter at du ble vaksinert.
- hvis du har meningokokkinfeksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsel vedrørende meningokokkinfeksjon og andre *Neisseria*-infeksjoner

Behandling med Epysqli kan redusere ditt naturlige forsvar mot infeksjoner, spesielt mot visse organismer som forårsaker meningokokkinfeksjon (alvorlig infeksjon i hjernehinnene og sepsis) og andre *Neisseria*-infeksjoner, inkludert disseminert gonoré.

Snakk med legen før du får Epysqli for å være sikker på at du får vaksinerings mot *Neisseria meningitidis*, en organisme som forårsaker meningokokkinfeksjon, minst 2 uker før du begynner med behandling, eller at du får antibiotika i 2 uker etter at du ble vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon. Du må forsikre deg om at din forrige meningokokkvaksinerings ikke er for gammel. Du bør også være oppmerksom på at vaksinerings ikke nødvendigvis forebygger denne type infeksjon. I samsvar med nasjonale anbefalinger kan legen finne at du trenger ytterligere tiltak for å forebygge infeksjon.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har risiko for gonoré.

Symptomer på meningokokkinfeksjon

På grunn av viktigheten av rask påvisning og behandling av visse infeksjonstyper hos pasienter som får Epysqli, vil du få et kort du skal ha med deg, som viser spesifikke symptomer på en begynnende infeksjon. Dette kortet heter "Pasientkort".

Informert legen omgående hvis du får noen av følgende symptomer:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine med stiv nakke eller rygg
- feber
- utslett
- forvirring
- kraftige muskelsmerter kombinert med influensalignende symptomer
- lysfølsomhet

Behandling av meningokokkinfeksjon på reise

Hvis du er på reise i fjerne strøk hvor du ikke kan kontakte legen din eller hvor du midlertidig ikke kan få medisinsk behandling, kan legen din sørge for at du får utlevert, som et forebyggende tiltak, en resept på antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du tar med deg. Hvis du får noen av de ovennevnte symptomene, skal du ta antibiotika slik legen har bestemt. Du skal likevel oppsøke en lege så snart som mulig, selv om du føler deg bedre etter å ha tatt antibiotika.

Infeksjoner

Informert legen før du får Epysqli hvis du har en infeksjon.

Allergiske reaksjoner

Epysqli inneholder et protein, og proteiner kan forårsake allergiske reaksjoner hos enkelte personer.

Barn og ungdom

Pasienter under 18 år må vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner (lungebetennelser).

Eldre

Det er ingen spesielle forholdsregler ved behandling av pasienter over 65 år.

Andre legemidler og Epysqli

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner i fertil alder

Bruk av sikker prevensjon under behandling og inntil 5 måneder etter behandling skal vurderes hos kvinner som kan bli gravide.

Graviditet / Amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Epysqli har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Epysqli inneholder natrium

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, inneholder dette legemidlet 0,47 g natrium (finnes i bordsalt) i 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 23,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du skal ta hensyn til dette dersom du går på en kontrollert natriumdiett.

Etter fortykning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, inneholder dette legemidlet 0,26 g natrium (finnes i bordsalt) i 240 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 12,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du skal ta hensyn til dette dersom du går på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan du bruker Epysqli

Minst 2 uker før du starter behandling med Epysqli, vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjon hvis ikke du har fått det før eller hvis din forrige vaksinerings er for gammel. Hvis barnet ditt er under vaksinasjonsalder eller du ikke er vaksinert minst 2 uker før du starter behandling med Epysqli, vil legen gi deg antibiotika frem til 2 uker etter at du har fått vaksinen for å redusere risikoen for infeksjon.

Legen vil vaksinere barn under 18 år mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner (lungebetennelser) i henhold til nasjonale anbefalinger for vaksinerings i de ulike aldersgruppene.

Instrukser for riktig bruk

Du vil få behandlingen av en lege eller annet helsepersonell ved infusjon av en fortykning av innholdet i hetteglasset med Epysqli, fra en drypp-pose med slange rett inn i en av venene dine. Det anbefales at begynnelsen av behandlingene dine, kalt startfasen, går over 4 uker, fulgt av en vedlikeholdsfase.

Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av PNH

Hos voksne:

- **Startfase:**
Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Epysqli. Hver infusjon består av en dose på 600 mg (2 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
- **Vedlikeholdsfase:**
 - Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Epysqli i en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
 - Etter den femte uken vil legen gi 900 mg fortynnet Epysqli annenhver uke som en langtidsbehandling.

Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av atypisk HUS

Hos voksne:

- **Startfase:**
Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Epysqli. Hver infusjon består av en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
- **Vedlikeholdsfase:**
 - Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet Epysqli i en dose på 1200 mg (4 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
 - Etter den femte uken vil legen gi 1200 mg fortynnet Epysqli annenhver uke som en langtidsbehandling.

Barn og ungdom

Barn og ungdom med PNH eller atypisk HUS som veier 40 kg eller mer behandles med voksendosering.

Barn og ungdom med PNH eller atypisk HUS som veier mindre enn 40 kg skal ha lavere doser basert på hvor mye de veier. Legen vil regne ut dette.

Hos barn og ungdom med PNH eller atypisk HUS under 18 år:

Kroppsvekt	Startfase	Vedlikeholdsfase
30 til < 40 kg	600 mg ukentlig de 2 første ukene	900 mg i uke 3, deretter 900 mg annenhver uke
20 til < 30 kg	600 mg ukentlig de 2 første ukene	600 mg i uke 3, deretter 600 mg annenhver uke
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg annenhver uke
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver tredje uke

Etter hver infusjon vil du bli overvåket i ca. én time. Legens instruksjoner bør følges nøye.

Dersom du får for mye av Epysqli

Snakk med legen dersom du mistenker at du utilsiktet har fått en høyere dose av Epysqli enn foreskrevet.

Dersom du har glemt en avtale for behandling med Epysqli

Snakk med legen omgående og se punktet under, “Dersom du avbryter behandling med Epysqli”, dersom du har glemt en behandlingsavtale.

Dersom du avbryter behandling med Epysqli mot PNH

Avbrudd eller avslutning av behandling med Epysqli kan medføre at PNH-symptomene kommer tilbake i mer alvorlig grad kort tid etter. Legen vil drøfte mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer. Legen vil overvåke deg nøye i minst 8 uker.

Risikoen ved å avbryte behandling med Epysqli omfatter økt ødeleggelse av de røde blodcellene, som kan medføre:

- betydelig fall i antall røde blodceller (anemi)
- forvirring eller endret oppmerksomhet
- brystmerter eller angina
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

Dersom du avbryter behandling med Epysqli mot atypisk HUS

Avbrudd eller avslutning av behandling med Epysqli kan medføre at symptomene på atypisk HUS kommer tilbake. Legen vil drøfte mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer. Legen vil overvåke deg nøye.

Risikoen ved å avbryte behandling med Epysqli omfatter at betennelsen i blodplatene dine forverres, noe som kan medføre:

- betydelig fall i antall blodplater (trombocytopeni)
- betydelig økning i ødeleggelsen av røde blodceller
- nedsatt vannlating (nyreproblemer)
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- at du blir forvirret eller uoppmerksom
- brystmerter eller angina
- åndenød
- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer og fordeler ved Epysqli før behandling.

Den alvorligste bivirkningen er meningokokksepsis (hyppighet ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)).

Informér legen omgående dersom du opplever noen av symptomene på meningokokkinfeksjon (se avsnitt 2 “Advarsel vedrørende meningokokkinfeksjon og andre *Neisseria*-infeksjoner”).

Be legen forklare dersom du er usikker på hva bivirkningene under er.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer:

- hodepine

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer:

- lungebetennelse (pneumoni), vanlig forkjølelse (nasofaryngitt), urinveisinfeksjon

- redusert antall hvite blodceller (leukopeni), nedsatt antall røde blodceller som kan gjøre huden blek og føre til svakhet eller åndenød
- søvnløshet
- svimmelhet, høyt blodtrykk
- infeksjon i øvre luftveier, hoste, smerter i svelget (orofaryngeale smerter), bronkitt, forkjølelsessår (herpes simplex)
- diaré, oppkast, kvalme, magesmerter, utslett, hårtap (alopesi), kløe i huden (pruritus)
- smerter i ledd (armer og bein), smerter i lemmer (armer og bein)
- feber (pyreksi), frysninger, kronisk tretthet (fatigue), influensalignende sykdom
- reaksjoner forbundet med infusjonen

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer:

- alvorlig infeksjon (meningokokkinfeksjon), sepsis, septisk sjokk, virusinfeksjon, infeksjon i nedre luftveier, omgangssyke (mage-tarminfeksjon), blærekatarr (cystitt)
- infeksjon, soppinfeksjon, oppsamling av puss (abscess), en form for hudinfeksjon (cellulitter), influensa, bihulebetennelse (sinusitt), tanninfeksjon (abscess), infeksjon i gommene
- ganske få blodplater (trombocytopeni), lavt antall av en bestemt type hvite blodceller som kalles lymfocytter (lymfopeni), å føle hjerteslagene
- alvorlig allergisk reaksjon som gir pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon), overfølsomhet
- manglende appetitt
- depresjon, angst, humørsvingninger, søvnforstyrrelser
- prikkende/stikkende følelse i kroppen (parestesi), skjelvninger, smaksforstyrrelser (dysgeusi), besvimelse
- tåkesyn
- ringelyd i ørene, kraftig svimmelhet (vertigo)
- plutselig og rask utvikling av ekstremt høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, hetetokter, venesykdom
- dyspné (pustevansker), neseblødning, tett nese (nasalkongestion), irritasjon i svelget, rennende nese (rhinoré)
- betennelse i bukhinnen (hinnen som omgir de fleste av organene i buken), forstoppelse, ubehag i magen etter måltider (dyspepsi), oppblåst mage
- elveblest, rødhet i huden, tørr hud, røde eller fiolette flekker under huden, økt svetting, betennelse i huden
- muskelkramper, muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter, beinsmerter
- nyresykdom, problemer eller smerter ved vannlating (dysuri), blod i urinen
- plutselig ereksjon av penis
- hevelse (ødem), ubehag i brystet, følelse av kraftløshet (asteni), brystmerter, smerter på infusjonsstedet, frysninger
- økt nivå av leverenzymmer, reduksjon av den delen av blodvolumet som består av røde blodceller, nedsatt mengde protein i de røde blodcellene som transporterer oksygen

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer:

- soppinfeksjon (aspergillusinfeksjon), leddbetennelse (bakteriell artritt), infeksjon med *Haemophilus influenzae*, brennkopper (impetigo), bakteriell seksuelt overførbart sykdom (gonoré)
- hudkreft (melanom), sykdom i beinmargen
- ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse), sammenklumping av celler, unormal blodlevringsfaktor, unormal blodlevring
- sykdom med overaktiv skjoldkjertel (Basedows sykdom)
- unormale drømmer
- øyeirritasjon
- blåmerker
- unormal tilbakestrømning av mat fra magesekken, smerter i gommene,
- gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott)

- lidelser med misfarging av huden
- spasmer i muskler i munnen, hovne ledd
- menstruasjonsforstyrrelser
- unormal lekkasje av infundert legemiddel ut av blodåren, unormal følelse på infusjonsstedet, varmfølelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Epysqli

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

Hetteglass med Epysqli i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet **kun én gang i en periode på inntil 2 måneder** ved romtemperatur (opptil 30 °C), men ikke utover opprinnelig utløpsdato. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter fortynning bør legemidlet brukes innen 24 timer ved 2 °C - 8 °C eller ved romtemperatur (opptil 30 °C). Dersom oppløsningen derimot klargjøres under aseptiske (bakteriefrie) forhold, kan den oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 3 måneder og i ytterligere 72 timer ved romtemperatur (opptil 30 °C) ved fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Epysqli

- Virkestoff er ekulizumab (300 mg/30 ml i et hetteglass, tilsvarende 10 mg/ml).
 - Andre innholdsstoffer er:
 - natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (se avsnitt 2 "Epysqli inneholder natrium")
 - dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (se avsnitt 2 "Epysqli inneholder natrium")
 - trehalosedihydrat
 - polysorbat 80
- Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Epysqli ser ut og innholdet i pakningen

Epysqli leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (30 ml i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1 hetteglass).

Epysqli er en klar og fargeløs oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Instruksjoner for helsepersonell Håndtering av Epysqli

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1- Hvordan leveres Epysqli?

Hvert hetteglass med Epysqli inneholder 300 mg virkestoff i 30 ml preparatoppløsning.

2- Før administrering

Rekonstituering og fortynning bør foretas i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk teknikk.

Epysqli bør tilberedes for administrering av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk.

- Sjekk oppløsningen av Epysqli visuelt for partikler og misfarging.
- Trekk opp den nødvendige mengden av Epysqli fra hetteglass med en steril sprøyte.
- Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.
- Fortynn Epysqli til en endelig konsentrasjon på 5 mg/ml (opprinnelig konsentrasjon delt på 2) ved å tilsette riktig mengde fortynningsvæske til infusjonsposen. Til 300 mg doser brukes 30 ml Epysqli (10 mg/ml) og 30 ml fortynningsvæske. Til 600 mg doser brukes 60 ml Epysqli og 60 ml fortynningsvæske. Til 900 mg doser brukes 90 ml Epysqli og 90 ml fortynningsvæske. Til 1200 mg doser brukes 120 ml Epysqli og 120 ml fortynningsvæske. Det endelige volumet av en 5 mg/ml fortynnet Epysqli-oppløsning er 60 ml for 300 mg doser, 120 ml for 600 mg doser, 180 ml for 900 mg doser og 240 ml for 1200 mg doser.
- Fortynningsvæsker er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glukose i vann.
- Beveg lett på infusjonsposen med den fortynnete oppløsningen av Epysqli for å sikre tilstrekkelig blanding av legemiddel og fortynningsvæske.
- Den fortynnete oppløsningen skal varmes til romtemperatur (opptil 30 °C) før administrering ved eksponering for romtemperatur.
- Den fortynnete oppløsningen skal ikke varmes i mikrobølgeovn eller ved hjelp av andre varmekilder enn eksisterende romtemperatur.
- Kast ubrukte rester i hetteglasset.
- Fortynnet oppløsning av Epysqli kan oppbevares ved 2 °C - 8 °C eller ved romtemperatur (opptil 30 °C) i 24 timer etter at den er tatt ut fra kjøleskapet. Dersom oppløsningen derimot klargjøres under aseptiske (bakteriefrie) forhold, kan den oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 3 måneder og i ytterligere 72 timer ved romtemperatur (opptil 30 °C) ved fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske.

3- Administrering

- Epysqli må ikke gis som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Epysqli skal kun gis ved intravenøs infusjon.
- Den fortynnete oppløsningen av Epysqli bør gis ved intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1–4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnete oppløsningen av Epysqli mot lys ved administrering til pasienten.

Pasienten bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av Epysqli, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride to timer hos voksne og fire timer hos pediatriske pasienter under 18 år.

4- Spesiell håndtering og oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Hetteglass med Epysqli i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet kun i en enkeltperiode på inntil 2 måneder ved romtemperatur (opptil 30 °C), men ikke utover opprinnelig utløpsdato. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.