**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8

## 1. NÁZOV LIEKU

Epysqli 300 mg koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 30 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

Po zriedení je výsledná koncentrácia roztoku na infúziu 5 mg/ml.

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka ($IgG_{2/4\kappa}$) vyprodukovaná v bunkovej línii ovárií čínského škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO) rekombinantnou DNA technológiou.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok

Číry bezfarebný roztok, pH 7,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Epysqli je indikovaný dospelým a deťom na liečbu:
- paroxyzmálnej nočnej hemoglobinúrie (PNH).
  Dôkaz o klinickom prínose je preukázaný u pacientov s hemolýzou, s klinickým symptómom (symptómami) naznačujúcim (naznačujúcimi) vysokú aktivitu ochorenia, bez ohľadu na anamnézu transfúzie (pozri časť 5.1).
- atypického hemolyticko-uremického syndrómu (aHUS) (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Epysqli musí podávať zdravotnícky pracovník pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti so starostlivosťou o pacientov s hematologickými alebo renálnymi poruchami.

U pacientov, ktorí dobre tolerovali infúzie v nemocničnom prostredí, sa môže zvážiť podanie infúzie v domácom prostredí. Po posúdení a odporúčaní ošetrujúceho lekára sa pacient môže rozhodnúť pre podanie infúzie v domácom prostredí. Infúzie v domácom prostredí má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

<u>Dávkovanie</u>

*Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH) u dospelých*

Dávkovací režim pri PNH pre dospelých pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) sa skladá zo 4-týždňovej úvodnej fázy nasledovanej udržiavacou fázou:

- Úvodná fáza: 600 mg Epysqlia podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenóznej infúzie raz týždenne počas prvých 4 týždňov.
- Udržiavacia fáza: 900 mg Epysqlia podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenóznej infúzie počas piateho týždňa, potom nasleduje 900 mg Epysqlia podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenóznej infúzie každých 14 ± 2 dní (pozri časť 5.1).

*Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) u dospelých*

Dávkovací režim pri aHUS pre dospelých pacientov (vo veku ≥ 18 rokov) sa skladá zo 4-týždňovej úvodnej fázy nasledovanej udržiavacou fázou:

- Úvodná fáza: 900 mg Epysqlia podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenóznej infúzie každý týždeň počas prvých 4 týždňov
- Udržiavacia fáza: 1 200 mg Epysqlia podávaných vo forme 25 – 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenóznej infúzie počas piateho týždňa, potom nasleduje 1 200 mg Epysqlia podávaných vo forme 25 - 45 minútovej (35 minút ± 10 minút) intravenóznej infúzie každých 14 ± 2 dní (pozri časť 5.1).

*Pediatrickí pacienti s PNH alebo aHUS*

Pediatrickí pacienti s PNH alebo aHUS s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg sa liečia podľa odporúčaného dávkovania pre dospelých.

U pediatrických pacientov s PNH a aHUS s telesnou hmotnosťou pod 40 kg sa dávkovací režim Epysqlia skladá z:

**Tabuľka 1: Dávka Epysqlia u pediatrických pacientov**

| Telesná hmotnosť pacienta | Počiatočná fáza | Udržiavacia fáza |
|---|---|---|
| 30 až < 40 kg | 600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov | 900 mg v 3. týždni; potom 900 mg každé 2 týždne |
| 20 až < 30 kg | 600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov | 600 mg v 3. týždni; potom 600 mg každé 2 týždne |
| 10 až < 20 kg | Jednorazová dávka 600 mg v 1. týždni | 300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 2 týždne |
| 5 až < 10 kg | Jednorazová dávka 300 mg v 1. týždni | 300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 3 týždne |

Epysqli sa neskúmal u pacientov s PNH, ktorí vážia menej ako 40 kg. Dávkovanie Epysqlia u pediatrických pacientov s PNH s hmotnosťou nižšou ako 40 kg je identické s odporúčanou dávkou na základe telesnej hmotnosti, ktorá sa uvádza pre pediatrických pacientov s aHUS. Na základe farmakokinetických (FK)/farmakodynamických (FD) údajov dostupných u pacientov s aHUS a PNH liečených ekuizumabom sa očakáva, že tento dávkovací režim pre pediatrických pacientov na základe telesnej hmotnosti bude vykazovať podobný profil účinnosti a bezpečnosti ako u dospelých.

V prípade súbežnej plazmaferézy (*plasmapheresis*, PP), výmeny plazmy (*plasma exchange*, PE) alebo infúzie čerstvej zmrazenej plazmy (*plasma infusion*, PI) sa vyžaduje doplnková dávka Epysqlia, ako je opísané nižšie:

| Typ plazmatickej intervencie | Posledná dávka Epysqlia | Doplnková dávka Epysqlia pri každej PP/PE/PI intervencii | Načasovanie doplnkovej dávky Epysqlia |
|---|---|---|---|
| Plazmaferéza alebo výmena plazmy | 300 mg | 300 mg pri každej plazmaferéze alebo výmene plazmy | V priebehu 60 minút po každej plazmaferéze alebo výmene plazmy |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | ≥ 600 mg | 600 mg pri každej plazmaferéze alebo výmene plazmy | |
| Infúzia čerstvej zmrazenej plazmy | ≥ 300 mg | 300 mg na infúziu čerstvej zmrazenej plazmy | 60 minút pred každou infúziou čerstvej zmrazenej plazmy |

Skratky: PP/PE/PI = plazmaferéza/výmena plazmy/infúzia plazmy

V prípade súbežnej liečby intravenózne podávaným imunoglobulínom (*intravenous immunoglobulin*, IVIg) sa vyžaduje doplnková dávka Epysqlia, ako je opísané nižšie (pozri tiež časť 4.5):

| **Posledná dávka Epysqlia** | **Doplnková dávka Epysqlia** | **Načasovanie doplnkovej dávky Epysqlia** |
|---|---|---|
| ≥ 900 mg | 600 mg na jeden cyklus IVIg | Čo najskôr po cykle IVIg |
| ≤ 600 mg | 300 mg na jeden cyklus IVIg | |

Skratka: IVIg = intravenózne podávaný imunoglobulín

*Sledovanie liečby*

Pacienti s aHUS sa musia sledovať kvôli prejavom a symptómom trombotickej mikroangiopatie (TMA) (pozri časť 4.4 Laboratórne monitorovanie aHUS).
Odporúča sa pokračovať v liečbe Epysqliom počas celého života pacienta, pokiaľ ukončenie liečby Epysqliom nie je klinicky indikované (pozri časť 4.4).

*Osobitné populácie*

*Staršie osoby*
Epysqli sa môže podávať pacientom vo veku 65 rokov a starším. Neexistujú žiadne dôkazy o potrebe akýchkoľvek osobitných preventívnych opatrení pri liečbe osôb vo vyššom veku – hoci skúsenosti s ekulizumabom u tejto populácie pacientov sú ešte stále obmedzené.

*Porucha funkcie obličiek*
U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1).

*Porucha funkcie pečene*
Bezpečnosť a účinnosť ekulizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli stanovené.

Spôsob podávania

Epysqli sa nesmie podávať vo forme intravenóznej injekcie *push* alebo *bolus*. Epysqli sa smie podávať len vo forme intravenóznej infúzie, ako je opísané ďalej.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.
Zriedený roztok Epysqlia sa má podávať vo forme intravenóznej infúzie v priebehu 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút) u dospelých a 1-4 hodín u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov gravitačným injekčným čerpadlom alebo infúznym čerpadlom.

Pacientov je potrebné sledovať jednu hodinu po podaní infúzie. Pri výskyte nežiaducej udalosti počas podávania Epysqlia možno podľa uváženia lekára infúziu spomaliť alebo zastaviť. Ak sa infúzia spomalí, celková dĺžka infúzie nesmie prekročiť dve hodiny u dospelých a štyri hodiny u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov.

Existujú obmedzené bezpečnostné údaje podporujúce podávanie infúzií v domácom prostredí, v domácom prostredí sa odporúčajú dodatočné opatrenia, ako je dostupnosť záchrannej liečby reakcií na infúziu alebo anafylaxie.

Reakcie na infúziu sú opísané v častiach 4.4 a 4.8 SmPC.

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, na lieky na báze CHO buniek alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liečba ekulizumabom sa nesmie začať u pacientov (pozri časť 4.4):
- s nevyliečenou infekciou spôsobenou *Neisseria meningitidis*
- ktorí neboli v súčasnosti zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis,* pokiaľ nedostali profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní.

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Neočakáva sa, že ekulizumab ovplyvní aplastický komponent anémie u pacientov s PNH.

Meningokoková infekcia

Použitie ekulizumabu v dôsledku mechanizmu jeho účinku zvyšuje náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu (*Neisseria meningitidis*). Môže sa vyskytnúť meningokokové ochorenie zapríčinené ktoroukoľvek séroskupinou. Na zníženie rizika infekcie musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred používaním Epysqlia pokiaľ riziko oneskorenia liečby Epysqliom neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť Epysqliom v čase kratšom ako 2 týždne po meningokokovej vakcinácii tetravalentnou vakcínou, musia byť liečení príslušnými profylaktickými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových sérotypov sa odporúčajú vakcíny proti séroskupinám A, C, Y a W 135. Taktiež sa odporúča vakcína proti séroskupine B, ak je dostupná. Pacienti musia byť očkovaní alebo preočkovaní podľa súčasných národných smerníc na očkovanie.

Očkovanie môže ďalej aktivovať komplement, v dôsledku čoho sa u pacientov s ochoreniami sprostredkovanými komplementom, vrátane PNH a aHUS, môžu vo zvýšenej miere prejaviť prejavy a symptómy ich základného ochorenia, ako je napríklad hemolýza (PNH) alebo TMA (aHUS). Preto sa u pacientov po vakcinácii majú symptómy základného ochorenia pozorne monitorovať.

Očkovanie však nemusí byť dostatočné na prevenciu meningokokovej infekcie. Je potrebné vziať do úvahy oficiálnu smernicu o správnom používaní antibakteriálnych liekov. Boli hlásené prípady závažnej alebo smrteľnej meningokokovej infekcie u pacientov liečených Epysqliom. Častým prejavom meningokokových infekcií u pacientov liečených Epysqliom je sepsa (pozri časť 4.8). Všetkých pacientov je potrebné monitorovať od prvých symptómov meningokokovej infekcie, okamžite pri podozrení na infekciu zhodnotiť ich stav a podľa potreby liečiť vhodnými antibiotikami. Pacienti by mali byť informovaní o týchto prejavoch a symptómoch a o opatreniach, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Lekári musia s pacientmi prediskutovať prínosy a riziká liečby Epysqliom a poskytnúť im informačnú príručku pre pacienta a bezpečnostnú kartu pacienta (pozri písomnú informáciu pre používateľa).

Iné systémové infekcie

Pri predpisovaní liečby ekulizumabom pacientom s aktívnymi systémovými infekciami je potrebná

obozretnosť vzhľadom na mechanizmus účinku tohto lieku. Pacienti môžu mať zvýšenú náchylnosť na infekcie, zapríčinené predovšetkým baktériami rodu *Neisseria* a opuzdrenými baktériami. Boli hlásené závažné infekcie spôsobené druhmi *Neisseria* (inými ako *Neisseria meningitidis)*, vrátane diseminovaných gonokokových infekcií.
Pacientom musia byť poskytnuté informácie z písomnej informácie pre používateľa kvôli zvýšeniu ich povedomia o potenciálnych závažných infekciách a o ich prejavoch a symptómoch. Lekári majú pacientov informovať o prevencii gonorey.

Reakcie na infúziu

Podávanie ekulizumabu môže vyvolávať reakcie na infúziu alebo imunogenitu, ktorá môže spôsobovať alergické reakcie alebo precitlivenosť (vrátane anafylaxie). V klinických skúšaniach s referenčným liekom mal 1 pacient (0,9 %) s refraktérnou generalizovanou mysténiou gravis (*generalised Myasthenia Gravis*, gMG) reakciu na infúziu, ktorá si vyžadovala ukončenie podávania ekulizumabu. Žiadni pacienti s PNH alebo aHUS nemali reakciu na infúziu, ktorá by si vyžadovala ukončenie podávania ekulizumabu. U každého pacienta so závažnými reakciami na infúziu sa má podávanie ekulizumabu prerušiť a má sa podať vhodná medikamentózna terapia.

Imunogenita

Počas liečby ekulizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti ekulizumabu. Nepozorovala sa žiadna zjavná korelácia rozvoja protilátok s klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi reakciami.

Imunizácia

Pred začatím liečby ekulizumabom sa odporúča, aby pacienti začali imunizáciu v súlade s aktuálnymi pravidlami imunizácie. Okrem toho sa všetci pacienti musia zaočkovať proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred liečbou ekulizumabom, pokiaľ riziko oneskorenia liečby ekulizumabom neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť ekulizumabom v čase kratšom ako 2 týždne po zaočkovaní proti meningokokom tetravalentnou vakcínou, musia dostať liečbu príslušnými profylaktickými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových séroskupín sa odporúčajú vakcíny proti séroskupinám A, C, Y a W135. Taktiež sa odporúča vakcína proti séroskupine B, ak je dostupná (pozri Meningokoková infekcia).

Pacienti vo veku menej ako 18 rokov musia byť zaočkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám a je potrebné dôsledne dodržať národné odporúčania na očkovanie pre každú vekovú skupinu.

Očkovanie môže ďalej aktivovať komplement, v dôsledku čoho sa u pacientov s ochoreniami sprostredkovanými komplementom, vrátane PNH a aHUS, môžu vo zvýšenej miere prejaviť prejavy a symptómy ich základného ochorenia, ako je napríklad hemolýza (PNH) alebo TMA (aHUS). Preto sa u pacientov po vakcinácii majú symptómy základného ochorenia pozorne monitorovať.

Antikoagulačná terapia

Liečba ekulizumabom nemá meniť manažment antikoagulácie.

Laboratórne monitorovanie pri PNH

U pacientov s PNH je nutné sledovať prejavy a symptómy intravaskulárnej hemolýzy vrátane hladín laktátdehydrogenázy (LDH) v sére. Pacientov s PNH, ktorí sa liečia ekulizumabom, je nutné rovnako sledovať kvôli intravaskulárnej hemolýze meraním hladín LDH a dávkovanie ich liečby si môže vyžadovať úpravu v rámci odporúčaného 14 ± 2-dňového dávkovacieho plánu počas udržiavacej fázy (maximálne každých 12 dní).

Laboratórne monitorovanie aHUS

Pacienti s aHUS liečení ekulizumabom sa majú sledovať na trombotickú mikroangiopatiu meraním počtu krvných doštičiek, sérovej LDH a sérového kreatinínu a môžu si vyžadovať úpravu dávky v rámci odporúčaného 14±2 denného dávkovacieho režimu v priebehu udržiavacej fázy (do každých 12 dní).

Ukončenie liečby pri PNH

Ak pacienti ukončia liečbu ekulizumabom, musia sa starostlivo monitorovať na prejavy a symptómy závažnej intravaskulárnej hemolýzy. Závažná hemolýza je určená sérovými koncentráciami LDH väčšími ako bola koncentrácia pred liečbou, a ak sa pozoruje čokoľvek z nasledovného: viac ako 25 % absolútny pokles veľkosti klonu PNH (bez zriedenia v dôsledku transfúzie) do jedného týždňa alebo ešte skôr; koncentrácia hemoglobínu < 5 g/dl alebo pokles > 4 g/dl do týždňa alebo ešte skôr; angína; zmena duševného stavu; 50 % zvýšenie sérovej koncentrácie kreatinínu; alebo trombóza. Sledujte najmenej 8 týždňov každého pacienta, ktorý ukončil liečbu ekulizumabom, a to kvôli detekcii závažnej hemolýzy a ďalších reakcií.

Ak sa po ukončení liečby ekulizumabom vyskytne závažná hemolýza, zvážte nasledujúce procedúry/liečbu: krvná transfúzia (RBC) alebo výmenná transfúzia, ak PNH RBC je > 50 % celkového RBC na základe prietokovej cytometrie; antikoagulácia; kortikosteroidy; alebo opakované začatie liečby ekulizumabom. V klinických skúšaniach PNH 16 pacientov predčasne ukončilo liečebný režim s ekulizumabom. Nebola zaznamenaná závažná hemolýza.

Prerušenie liečby aHUS

U niektorých pacientov boli pozorované komplikácie trombotickej mikroangiopatie (TMA) už od 4. týždňa až do 127. týždňa po ukončení liečby ekulizumabom. Ukončenie liečby sa má zvážiť iba v prípade, ak je to medicínsky odôvodnené.

V aHUS klinických štúdiách prerušilo 61 pacientov (21 pediatrických pacientov) liečbu ekulizumabom s mediánom obdobia následného sledovania 24 týždňov. Pätnásť závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie (TMA) bolo pozorovaných u 12 pacientov po prerušení liečby a 2 závažné komplikácie TMA sa objavili u ďalších 2 pacientov, ktorý dostávali redukovaný dávkovací režim ekulizumabu, čo bolo mimo schválený dávkovací režim (pozri časť 4.2). Závažné komplikácie TMA sa objavili u pacientov bez ohľadu na to, či mali identifikovanú genetickú mutáciu, vysoké riziko polymorfizmu alebo autoprotilátky. U týchto pacientov sa objavili dodatočné závažné zdravotné komplikácie vrátane závažného zhoršenia funkcie obličiek, hospitalizácie súvisiacej s chorobou a progresie do terminálneho štádia ochorenia obličiek vyžadujúceho dialýzu. Aj napriek znovuzačatiu liečby ekulizumabom po ukončení liečby, došlo u jedného pacienta k progresii do terminálneho štádia ochorenia obličiek.

Ak pacienti s aHUS prerušia liečbu ekulizumabom, majú sa starostlivo sledovať kvôli prejavom a symptómom závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie. Monitorovanie môže byť nedostatočné pri predvídaní alebo prevencii závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie u pacientov s aHUS po ukončení liečby ekulizumabom.
Závažné komplikácie trombotickej mikroangiopatie po prerušení užívania sa môžu rozpoznať podľa (i) akýchkoľvek dvoch alebo podľa opakovaného merania ktoréhokoľvek z nasledujúcich ukazovateľov: zníženie počtu krvných doštičiek o 25 % alebo viac buď v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo s maximálnou hodnotou počtu krvných doštičiek v priebehu liečby ekulizumabom; zvýšenie hladín sérového kreatinínu o 25 % alebo viac v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo s minimálnou hodnotou v priebehu liečby ekulizumabom; alebo zvýšenie hladín sérovej LDH o 25 % alebo viac v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo minimálnou hodnotou v priebehu liečby ekulizumabom; alebo (ii) akéhokoľvek z nasledujúcich ukazovateľov: zmena duševného stavu alebo záchvaty; angína alebo dyspnoe; alebo trombóza.

Ak po prerušení používania ekulizumabu nastanú závažné komplikácie trombotickej mikroangiopatie, zvážte obnovenie liečby ekulizumabom, podpornú liečbu PE/PI alebo príslušné orgánovo špecifické

podporné opatrenia, vrátane podpory obličiek dialýzou, podpory dýchania mechanickou ventiláciou alebo antikoagulácie.

Edukačné materiály

Všetci lekári, ktorí budú predpisovať ekulizumab, musia byť dobre oboznámení s edukačným materiálom pre lekárov. Lekári musia prediskutovať prínosy a riziká liečby ekulizumabom s pacientmi a poskytnúť im informačnú príručku pre pacienta a kartu pacienta.
Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku starostlivosť, keď sa u nich vyvinie horúčka, bolesť hlavy sprevádzaná horúčkou a/alebo stuhnutosť šije alebo citlivosť na svetlo, pretože tieto prejavy môžu naznačovať meningokokovú infekciu.

Pomocné látky so známym účinkom

*Sodík*
Po zriedení 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,47 g sodíka na 240 ml pri maximálnej dávke, čo zodpovedá 23,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Po zriedení 0,45 % (4,5 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,26 g sodíka na 240 ml pri maximálnej dávke, čo zodpovedá 12,8 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

*Polysorbát 80*
Tento liek obsahuje 6,6 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke (30 ml injekčná liekovka), čo zodpovedá 0,66 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 10 kg a čo zodpovedá 1,32 mg/ kg alebo menej pri maximálnej dávke pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 5 až < 10 kg. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe možného inhibičného účinku ekulizumabu na cytotoxicitu rituximabu závislou od komplementu môže ekulizumab znižovať očakávané farmakodynamické účinky rituximabu.

Ukázalo sa, že výmena plazmy (PE), plazmaferéza (PP), infúzia čerstvej zmrazenej plazmy (PI) a intravenózne podávaný imunoglobulín (IVIg) znižujú sérové hladiny ekulizumabu. V takýchto prípadoch je potrebná doplnková dávka ekulizumabu. Pokyny v prípade súbežnej liečby PE, PP, PI alebo IVIg nájdete v časti 4.2.

Súbežné používanie ekulizumabu s intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) môže znížiť účinnosť ekulizumabu. Pozorne sledujte, či nie je znížená účinnosť ekulizumabu.

Súbežné používanie ekulizumabu s blokátormi Fc receptorov (FcRn) novorodencov môže znížiť systémové expozície a znížiť účinnosť ekulizumabu. Pozorne sledujte, či nie je znížená účinnosť ekulizumabu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

U žien vo fertilnom veku je potrebné zvážiť použitie primeranej antikoncepcie na zabránenie gravidity počas liečby a aspoň 5 mesiacov po poslednej dávke ekulizumabu.

Gravidita

Neexistujú žiadne dobre kontrolované štúdie u gravidných žien liečených ekulizumabom. Údaje o obmedzenom počte gravidít exponovaných ekulizumabu (menej ako 300 ukončených gravidít)

naznačujú, že neexistuje zvýšené riziko fetálnej malformácie alebo fetálnej/neonatálnej toxicity. Avšak vzhľadom na nedostatok dobre kontrolovaných štúdií zostávajú neistoty. Preto sa pred začatím a počas liečby ekulizumabom u gravidných žien odporúča individuálna analýza prínosov a rizík. Ak je takáto liečba počas gravidity považovaná za nevyhnutnú, odporúča sa starostlivé monitorovanie matky a plodu podľa miestnych smerníc.

Reprodukčné štúdie, skúmajúce ekulizumab na zvieratách, sa neuskutočnili (pozri časť 5.3).

Je známe, že ľudský IgG preniká cez placentárnu bariéru, a preto ekulizumab môže potenciálne spôsobiť inhibíciu terminálneho komplementu vo fetálnom obehu. Preto sa má ekulizumab podať gravidnej žene, iba ak je to nevyhnutné.

Dojčenie
Neočakáva sa žiaden účinok u dojčených novorodencov/dojčiat, keďže dostupné obmedzené údaje naznačujú, že ekulizumab sa nevylučuje do ľudského materského mlieka. Avšak vzhľadom na obmedzenie dostupných údajov sa musia zvážiť vývojové a zdravotné prínosy dojčenia spoločne s klinickou potrebou liečby ekulizumabom pre matku a akýmikoľvek potenciálnymi nežiaducimi udalosťami ekulizumabu alebo základného ochorenia matky na dojčené dieťa.

Fertilita
Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie ekulizumabu na fertilitu.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ekulizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Podporné bezpečnostné údaje boli získané z 33 dokončených klinických skúšaní, ktoré zahŕňali 1 555 pacientov vystavených účinku ekulizumabu v populáciách ochorení sprostredkovaných komplementom, vrátane PNH, aHUS, gMG a spektra porúch neuromyelitis optica (*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, NMOSD). Najčastejšia nežiaduca reakcia bola bolesť hlavy (objavila sa najčastejšie v úvodnej fáze dávkovania) a najzávažnejšia nežiaduca reakcia bola meningokoková infekcia.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie pozorované zo spontánnych hlásení a v dokončených klinických skúšaniach ekulizumabu, vrátane štúdií PNH, aHUS, refraktérnej gMG a NMOSD: Nežiaduce reakcie s veľmi častým (≥ 1/10), častým (≥ 1/100 až < 1/10), menej častým (≥ 1/1 000 až < 1/100) alebo zriedkavým (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) výskytom pri použití ekulizumabu sú uvedené podľa tried orgánových systémov použitím preferovaných termínov. V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických skúšaniach s ekulizumabom, vrátane pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMGa NMOSD a taktiež založených na skúsenostiach po uvedení lieku na trh**

| Trieda orgánových systémov MedDRA | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé (≥ 1/10 000 až |
|---|---|---|---|---|
| **Infekcie a nákazy** | | Pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, infekcia močových ciest, herpes v ústach | Meningokoková infekcia[b], sepsa, septický šok, peritonitída, infekcia dolných dýchacích ciest, plesňová infekcia, vírusová infekcia, absces[a], celulitída, chrípka, gastrointestinálna infekcia, cystitída, infekcia, sinusitída, gingivitída | Infekcia spôsobená plesňou *Aspergillus*[c], bakteriálna artritída[c], gonokoková infekcia močovopohlavných ciest, infekcia spôsobená baktériami rodu *Haemophilus,* impetigo |
| **Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)** | | | | Malígny melanóm, myelodysplastický syndróm |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | | Leukopénia, anémia | Trombocytopénia, lymfopénia | Hemolýza*, nezvyčajný faktor zrážania, aglutinácia červených krviniek, koagulopatia |
| **Poruchy imunitného systému** | | | Anafylaktická reakcia, hypersenzitivita | |
| **Poruchy endokrinného systému** | | | | Gravesova choroba |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | | | Znížená chuť k jedlu | |
| **Psychické poruchy** | | Nespavosť | Depresia, úzkosť, výkyvy nálady, porucha spánku | Nezvyčajné sny |
| **Poruchy nervového systému** | Bolesť hlavy | Závrat | Parestézia, tremor, porucha chuti, synkopa | |
| **Poruchy oka** | | | Rozmazané videnie | Podráždenie spojoviek |
| **Poruchy ucha a labyrintu** | | | Tinitus, vertigo | |
| **Poruchy srdca a srdcovej činnosti** | | | Palpitácia | |
| **Poruchy ciev** | | Hypertenzia | Zrýchlená hypertenzia, hypotenzia, návaly horúčavy, ochorenie žíl | Hematóm |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | | Kašeľ, orofaryngeálna bolesť | Dyspnoe, epistaxa, podráždenie hrdla, kongescia nosa, rinorea | |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | | Hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha | Zápcha, dyspepsia, distenzia brucha | Gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť ďasien |
| **Poruchy pečene a žlčových ciest** | | | | Žltačka |

| Trieda orgánových systémov MedDRA | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Zriedkavé (≥ 1/10 000 až |
|---|---|---|---|---|
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | | Vyrážka, svrbenie, alopécia | Urtikária, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá koža, dermatitída | Depigmentácia kože |
| **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva** | | Artralgia, myalgia, bolesť v končatinách | Svalové kŕče, bolesť v kostiach, bolesť chrbta, bolesť krku | Trizmus, opuch kĺbov |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | | | Porucha funkcie obličiek, dyzúria, hematúria | |
| **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov** | | | Spontánna erekcia penisu | Poruchy menštruačného cyklu |
| **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania** | | Pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke | Edém, nepríjemný pocit na hrudi, pocit slabosti (asténia), bolesť na hrudi, bolesť v mieste podania infúzie, zimnica | Extravazácia, parestézia v mieste infúzie, pocit horúčavy |
| **Laboratórne a funkčné vyšetrenia** | | | Zvýšená alanín aminotransferáza, zvýšená aspartát aminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza, znížený hematokrit, znížený hemoglobín | Pozitívny Coombsov test[c] |
| **Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu** | | Reakcia súvisiaca s podaním infúzie | | |

Zahrnuté štúdie: Astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyozitída (C99-006), Refraktérna gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), spektrum porúch neuromyelitis optica (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), Psoriáza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). Verzia MedDRA 26.1.

*Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií.

[a] Absces zahŕňa nasledovnú skupinu preferovaných termínov: absces končatiny, absces hrubého čreva, renálny absces, subkutánny absces, zubný absces, pečeňový absces, perirektálny absces, rektálny absces.

[b]Meningokoková infekcia zahŕňa nasledovnú skupinu preferovaných termínov: meningokoková infekcia, meningokoková sepsa, meningokoková meningitída.

[c]Nežiaduce reakcie zistené v hláseniach po uvedení lieku na trh

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Vo všetkých klinických skúšaniach bola najzávažnejšou nežiaducou reakciou meningokoková sepsa, ktorá je častým prejavom meningokokových infekcií u pacientov liečených ekulizumabom (pozri časť 4.4).
Boli hlásené ďalšie prípady spôsobené druhmi *Neisseria,* vrátane sepsy spôsobenej *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* a nešpecifikovanými druhmi *Neisseria*.

U pacientov boli zistené protilátky proti ekulizumabu. Tak ako v prípade všetkých proteínov, je tu potenciál imunogenicity.

V prípade vynechania alebo oneskorenia podaní dávky ekulizumabu v PNH klinických skúšaniach boli hlásené prípady hemolýzy (pozri časť 4.4).

V prípade vynechania alebo oneskorenia dávky ekulizumabu v aHUS klinických skúšaniach sa zaznamenali prípady komplikácií trombotickej mikroangiopatie.

Pediatrická populácia

Zdá sa, že bezpečnostný profil u detí a dospievajúcich s PNH (vo veku 11 rokov až menej ako 18 rokov) zahrnutých do pediatrickej PNH štúdie M07-005 bol podobný ako profil pozorovaný u dospelých pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou zaznamenanou u detských a dospievajúcich pacientov bola bolesť hlavy.

Bezpečnostný profil u pediatrických pacientov s aHUS (vo veku od 2 mesiacov do 18 rokov) zahrnutých do aHUS štúdií C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 vyzeral obdobne ako profil pozorovaný u dospelých pacientov s aHUS. Bezpečnostné profily v rôznych pediatrických vekových podskupinách vyzerajú rovnako.

Iné osobitné populácie

*Starší pacienti*
V štúdii s ekulizumabom neboli hlásené žiadne rozdiely v celkovej bezpečnosti medzi pacientami v staršom veku (≥ 65 rokov) a mladšími pacientami s gMG (< 65 rokov).

*Pacienti s inými ochoreniami*
*Bezpečnostné údaje z iných klinických skúšaní*
Podporné bezpečnostné údaje boli získané v 12 dokončených klinických skúšaniach, na ktorých sa zúčastnilo 934 pacientov vystavených pôsobeniu ekulizumabu v populáciách iných ochorení ako PNH, aHUS, refraktérna gMG alebo NMOSD. Bol medzi nimi jeden nezaočkovaný pacient s diagnózou idiopatickej membránovej glomerulonefropatie, ktorý mal meningokokovú meningitídu. Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s ochoreniami inými než PNH, aHUS, refraktérna gMG alebo NMOSD boli podobné reakciám hláseným u pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG alebo NMOSD (pozri tabuľku 2 vyššie). V priebehu týchto klinických skúšaní sa neobjavili žiadne špecifické nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### 4.9 Predávkovanie

V žiadnej klinickej štúdii nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory komplementu, ATC kód: L04AJ01

Ekulizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka $IgG_{2/4k}$, ktorá sa viaže na ľudský proteín komplementu C5 a inhibuje aktiváciu terminálneho komplementu. Protilátka ekulizumab obsahuje ľudské konštantné oblasti a myšie oblasti, určujúce komplementaritu, naštepené do ľudských variabilných oblastí s ľahkými a ťažkými reťazcami. Ekulizumab je zložený z dvoch ťažkých reťazcov zložených z 448 aminokyselín a z dvoch ľahkých reťazcov zložených z 214 aminokyselín a má molekulovú hmotnosť približne 148 kDa.

Epysqli je vytvorený v systéme expresie bunkovej línie CHO a purifikovaný pomocou afinitnej chromatografie a chromatografie výmeny iónov. Výrobný proces liečiva tiež zahŕňa špecifickú vírusovú inaktiváciu a kroky odstránenia.

Epysqli je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu.

Mechanizmus účinku

Ekulizumab, liečivo Epysqlia je inhibítor terminálového komplementu, ktorý sa s vysokou afinitou viaže špecificky na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a a C5b a zabraňuje generovaniu komplexu terminálneho komplementu C5b-9. Ekulizumab zachováva počiatočné komponenty aktivácie komplementu, ktoré sú esenciálne pre opsonizáciu mikroorganizmov a klírens imúnnych komplexov.

U PNH pacientov je nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná intravaskulárna hemolýza sprostredkovaná komplementom blokovaná liečbou ekulizumabom.
U väčšiny PNH pacientov sú sérové koncentrácie ekulizumabu približne 35 mikrogramov/ml v podstate dostatočné na úplnú inhibíciu intravaskulárnej hemolýzy, sprostredkovanej komplementom. Pri PNH dlhodobé podávanie ekulizumabu viedlo k rýchlemu a trvalému zníženiu hemolytickej aktivity, sprostredkovanej komplementom.

U pacientov s aHUS je nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná trombotická mikroangiopatia sprostredkovaná komplementom blokovaná liečbou ekulizumabom.
U všetkých pacientov liečených ekulizumabom sa pri podávaní podľa odporúčania preukázalo rapídne a pretrvávajúce zníženie aktivity terminálneho komplementu. U všetkých pacientov s aHUS sú sérové koncentrácie ekulizumabu približne 50-100 mikrogramov/ml v podstate dostatočné na úplnú inhibíciu aktivity terminálneho komplementu.
Pri aHUS viedlo dlhodobé podávanie ekulizumabu k rýchlemu a trvalému zníženiu komplementom sprostredkovanej trombotickej mikroangiopatie.

U pacientov s aHUS je nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná trombotická mikroangiopatia sprostredkovaná komplementom blokovaná liečbou Epysqliom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Paroxyzmálna nočná hemogobinúria*

Bezpečnosť a účinnosť ekulizumabu u PNH pacientov s hemolýzou sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej 26-týždňovej štúdii, kontrolovanej placebom (C04-001). PNH pacienti boli liečení ekulizumabom aj v štúdii, trvajúcej 52 týždňov, s jednou skupinou (C04-002) a v jednej dlhodobej rozšírenej štúdii (E05-001). Pacienti boli pred liečbou ekulizumabom zaočkovaní proti meningitíde. Vo všetkých štúdiách bola dávka ekulizumabu 600 mg každých 7 ± 2 dni počas 4 týždňov, po ktorej nasledovalo neskôr 900 mg každých 7 ± 2 dni, a potom 900 mg každých 14 ± 2 dni počas celej doby trvania štúdie. Ekulizumab sa podával vo forme intravenóznej infúzie v trvaní 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút). Pozorovací neintervenčný register u pacientov s PNH (M07-001) bol zavedený na charakterizovanie prirodzeného priebehu PNH u neliečených pacientov a klinické výsledky počas liečby ekulizumabom.

V štúdii C04-001 (TRIUMPH) PNH pacienti najmenej so 4 transfúziami počas predchádzajúcich 12 mesiacov (prietoková cytometria potvrdila najmenej 10 % PNH buniek a počet trombocytov najmenej 100 000/mikroliter) boli randomizovaní buď na liečbu ekulizumabom (n = 43) alebo placebom (n = 44). Všetci pacienti pred randomizáciou podstúpili vstupné pozorovanie na potvrdenie potreby RBC transfúzie a na zistenie koncentrácie hemoglobínu (set-point), ktorá definovala hemoglobínovú stabilizáciu každého pacienta a výsledky transfúzie. Set-point hemoglobínu bol menší alebo rovný 9 g/dl u pacientov so symptómami a menší alebo rovný 7 g/dl u pacientov bez symptómov. Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bola stabilizácia hemoglobínu (pacienti,

ktorí si udržali koncentráciu hemoglobínu nad set-pointom hemoglobínu a počas celého 26-týždňového obdobia sa vyhli RBC transfúzii) a potreba krvnej transfúzie. K sekundárnym koncovým ukazovateľom patrila únava a kvalita života spojená so zdravím.
Hemolýza bola sledovaná zvlášť meraním sérových koncentrácií LDH a pomer PNH RBC bol sledovaný pomocou prietokovej cytometrie. Pacienti, ktorí vo východiskovom bode dostávali antikoagulanty a systémové kortikosteroidy, pokračovali v tejto liečbe. Hlavné východiskové charakteristiky boli vyvážené (pozri tabuľku 3).

V nekontrolovanej štúdii C04-002 (SHEPHERD) PNH pacienti najmenej s jednou transfúziou počas predchádzajúcich 24 mesiacov, s počtom trombocytov najmenej 30 000 na mikroliter, dostávali ekulizumab počas 52-týždňového obdobia. Súbežná liečba zahŕňala antitrombotické lieky u 63 % pacientov a systémové kortikosteroidy u 40 % pacientov. Východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Demografia a charakteristiky pacientov v C04-001 a C04-002**

| | **C04-001** | | **C04-002** |
|---|---|---|---|
| **Parameter** | **placebo**<br>N = 44 | **ekulizumab**<br>N = 43 | **ekulizumab**<br>N = 97 |
| Priemerný vek (štandardná odchýlka) | 38,4 (13,4) | 42,1 (15,5) | 41,1 (14,4) |
| Pohlavie - ženské (%) | 29 (65,9) | 23 (53,5) | 49 (50,5) |
| História aplastickej anémie alebo MDS (%) | 12 (27,3) | 8 (18,7) | 29 (29,9) |
| Konkomitantné antikoagulanciá (%) | 20 (45,5) | 24 (55,8) | 59 (61) |
| Konkomitantné steroidné/imunosupresívne liečby (%) | 16 (36,4) | 14 (32,6) | 46 (47,4) |
| Predčasné ukončenie liečby | 10 | 2 | 1 |
| PRBC za predchádzajúcich 12 mesiacov (medián (Q1,Q3)) | 17,0 (13,5; 25,0) | 18,0 (12,0; 24,0) | 8,0 (4,0; 24,0) |
| Stredná úroveň Hgb (g/dl) pri zadanej hodnote (štandardná odchýlka) | 7,7 (0,75) | 7,8 (0,79) | – |
| Úrovne LDH pred liečbou (medián, U/l) | 2 234,5 | 2 032,0 | 2 051,0 |
| Voľný hemoglobín na začiatku (medián, mg/dl) | 46,2 | 40,5 | 34,9 |

V štúdii TRIUMPH sa u pacientov liečených ekulizumabom pozorovala významne znížená ($p < 0,001$) hemolýza, ktorá viedla k zlepšeniu anémie, čo vyplýva zo zvýšenej stabilizácie hemoglobínu, a k zníženej potrebe RBC transfúzií v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (pozri tabuľku 4). Tieto účinky sa pozorovali u pacientov v každej z troch predštudijných vrstiev RBC transfúzie (4 – 14 jednotiek; 15 – 25 jednotiek; > 25 jednotiek). Po 3 týždňoch liečby ekulizumabom pacienti hlásili menšiu únavu a zlepšenú kvalitu života spojenú so zdravím. Vzhľadom na veľkosť skúmanej vzorky a trvanie štúdie sa nemohli určiť účinky ekulizumabom na trombotické udalosti.
V štúdii SHEPHERD dokončilo štúdiu 96 z 97 zaradených pacientov (jeden pacient zomrel v dôsledku trombotickej udalosti). Zníženie intravaskulárnej hemolýzy, merané sérovými koncentráciami LDH, bolo počas obdobia liečby trvalé a viedlo k menšiemu počtu transfúzií, k zníženej potrebe RBC transfúzií a k menšej únave. Pozri tabuľku 4.

**Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdiách C04-001 a C04-002**

| | C04-001 | | | C04-002* | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **placebo** N = 44 | **ekulizumab** N = 43 | **P-hodnota** | **ekulizumab** N = 97 | **P-hodnota** |
| Percento pacientov so stabilizovanými koncentráciami hemoglobínu na konci štúdie | 0 | 49 | < 0,001 | N/A | |
| Transfundovaná PRBC počas liečby (medián) | 10 | 0 | < 0,001 | 0 | < 0,001 |
| Prevencia transfúzií počas liečby (%) | 0 | 51 | < 0,001 | 51 | < 0,001 |
| Úrovne LDH na konci štúdie (medián, U/l) | 2 167 | 239 | < 0,001 | 269 | < 0,001 |
| LDH AUC na konci štúdie (medián, U/l x deň) | 411 822 | 58 587 | < 0,001 | -632 264 | < 0,001 |
| Voľný hemoglobín na konci štúdie (medián, mg/dl) | 62 | 5 | < 0,001 | 5 | < 0,001 |
| FACIT-Únava (veľkosť účinku) | | 1,12 | < 0,001 | 1,14 | < 0,001 |

*Výsledky štúdie C04-002 sa vzťahujú na porovnania pred liečbou a po liečbe.

Zo 195 pacientov, ktorí začínali v štúdii C04-001, C04-002 a v ďalších pôvodných štúdiách, boli PNH pacienti liečení ekulizumabom zapojení do dlhodobej rozšírenej štúdie (E05-001). Všetci pacienti si udržali zníženie intravaskulárnej hemolýzy počas celej doby expozície ekulizumabu v trvaní 10 až 54 mesiacov. Pri liečbe ekulizumabom sa pozorovalo menej trombotických udalostí ako počas rovnakého časového obdobia pred liečbou.
Toto zistenie sa však preukázalo v nekontrolovaných klinických skúšaniach.

Register PNH (M07-001) bol použitý na zhodnotenie účinnosti ekulizumabu u pacientov s PNH bez anamnézy RBC transfúzie. Títo pacienti mali vysokú aktivitu ochorenia, definovanú zvýšenou hemolýzou (LDH ≥1,5 x ULN) a prítomnosťou súvisiacich klinických symptómov (alebo symptómu): únava, hemoglobinúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), anémia (hemoglobín < 100 g/l), závažná nežiaduca vaskulárna reakcia (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia.

V registri PNH bola u pacientov liečených ekulizumabom pozorovaná redukcia hemolýzy a pridružených symptómov. Po 6 mesiacoch došlo u pacientov liečených ekulizumabom, bez anamnézy RBC transfúzie, ku signifikantnému ($p < 0,001$) zníženiu hladiny LDH (medián LDH 305 U/l; tabuľka 5). Okrem toho u 74 % pacientov bez transfúzie v anamnéze liečených ekulizumabom došlo ku klinicky významnému zlepšeniu v skóre FACIT- Únava (t.j. nárast o 4 body alebo viac) a u 84 % v skóre EORTC únava (t.j. pokles o 10 bodov alebo viac).

**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti (hladina LDH a FACIT-Únava) u pacientov s PNH bez anamnézy transfúzie v M07-001**

| | M07-001 |
|---|---|
| **Parameter** | **ekulizumab Bez transfúzie** |
| Hladina LDH na začiatku (medián, U/l) | N = 43<br>1 447 |
| Hladina LDH po 6 mesiacoch (medián, U/l) | N = 36<br>305 |
| FACIT-Únava skóre na začiatku (medián) | N = 25<br>32 |
| FACIT-Únava skóre pri poslednom dostupnom hodnotení (medián) | N = 31<br>44 |

FACIT-Únava sa meria na stupnici 0-52, pričom vyššie hodnoty označujú menšiu únavu.

*Atypický hemolyticko-uremický syndróm*

Na hodnotenie účinnosti ekulizumabu v liečbe aHUS boli použité údaje od 100 pacientov zo štyroch prospektívnych kontrolovaných štúdií, troch s dospelými a dospievajúcimi pacientmi (C08-002A/B, C08-003A/B,C10-004), jednej s pediatrickými a dospievajúcimi pacientmi (C10-003) a od 30 pacientov z jednej retrospektívnej štúdie (C09-001r).

Štúdia C08-002A/B bola prospektívna, kontrolovaná, nezaslepená štúdia, ktorá zahŕňala pacientov v skorej fáze aHUS s dôkazom klinických prejavov trombotickej mikroangiopatie s počtom krvných doštičiek ≤ 150 x $10^9$/l napriek PE/PI a LDH a sérovým kreatinínom nad hornými hranicami normálu. Štúdia C08-003A/B bola prospektívna, kontrolovaná, nezaslepená štúdia, ktorá zahŕňala pacientov s dlhodobým aHUS bez viditeľného dôkazu klinických prejavov trombotickej mikroangiopatie a ktorí dostávali dlhodobú PE/PI (≥ 1 PE/PI liečba každé dva týždne a nie viac ako 3 PE/PI liečby/týždeň minimálne po dobu 8 týždňov pred prvou dávkou). Pacienti v oboch prospektívnych štúdiách boli liečení ekulizumabom po dobu 26 týždňov a väčšina pacientov bola zaradená do dlhodobej, nezaslepenej rozšírenej štúdie. Všetci pacienti zaradení do oboch prospektívnych štúdií mali hladinu ADAMTS-13 nad 5 %.

Pacienti boli pred prijatím ekulizumabu zaočkovaní vakcínou proti meningokokom alebo dostali profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní. Vo všetkých štúdiách bola dávka ekulizumabu u dospelých a dospievajúcich pacientov s aHUS 900 mg každých 7 ± 2 dni po dobu 4 týždňov, nasledované 1 200 mg o 7 ± 2 dni neskôr, potom 1 200 mg každých 14 ± 2 dni po dobu trvania štúdie. Ekulizumab sa podával ako intravenózna infúzia počas 35 minút. Dávkovací režim u detských pacientov a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg bol definovaný na základe farmakokinetickej (FK) simulácie, ktorá identifikovala odporúčanú dávku a schému založenú na telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2).

Primárne koncové ukazovatele zahŕňali zmenu počtu krvných doštičiek z východiskovej hodnoty v štúdii C08-002A/B a stav bez udalosti trombotickej mikroangiopatie (TMA) v štúdii C08-003A/B. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali mieru TMA intervencie, hematologickú normalizáciu, úplnú TMA odpoveď, zmeny v LDH, renálne funkcie a kvalitu života. Stav bez TMA udalosti bol definovaný ako neprítomnosť nasledujúcich ukazovateľov po dobu minimálne 12 týždňov: zníženie počtu krvných doštičiek o > 25 % z východiskovej hodnoty, PE/PI a nová dialýza. TMA intervencie boli definované ako PE/PI alebo nová dialýza. Hematologická normalizácia bola definovaná ako normalizácia počtu krvných doštičiek a hladín LDH pretrvávajúca po ≥ 2 po sebe nasledujúce merania po ≥ 4 týždne. Úplná TMA odpoveď bola definovaná ako hematologická normalizácia a ≥ 25 % zníženie sérového kreatinínu pretrvávajúce po ≥ 2 po sebe nasledujúce merania po dobu ≥ 4 týždne. Východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Demografia a charakteristiky pacienta v C08-002A/B a C08-003A/B**

| Parameter | C08-002A/B | C08-003A/B |
|---|---|---|
| | **ekulizumab** N=17 | **ekulizumab** N=20 |
| Čas od prvej diagnostiky do skríningu v mesiacoch, medián (min, max) | 10 (0,26; 236) | 48 (0,66; 286) |
| Čas od súčasného klinického prejavu TMA do skríningu v mesiacoch, medián (min, max) | <1 (< 1, 4) | 9 (1, 45) |
| Počet PE/PI pre súčasný klinický prejav TMA, medián (min, max) | 17 (2, 37) | 62 (20, 230) |
| Počet PE/PI počas 7 dní pred prvou dávkou ekulizumabu, medián (min, max) | 6 (0, 7) | 2 (1, 3) |
| Východiskový počet krvných doštičiek (× $10^9$/l), priemerná hodnota (SD) | 109 (32) | 228 (78) |
| Východiskové LDH (U/l), priemerná hodnota (SD) | 323 (138) | 223 (70) |
| Pacienti bez identifikovanej mutácie, n (%) | 4 (24) | 6 (30) |

Pacienti v štúdii aHUS C08-002A/B dostávali ekulizumab minimálne počas 26 týždňov. Po ukončení úvodného 26-týždňového liečebného obdobia väčšina pacientov pokračovala v užívaní ekulizumabu zaradením do predĺženej štúdie. V štúdii aHUS C08-002A/B bol medián trvania liečby ekulizumabom približne 100 týždňov (rozmedzie: 2 týždne až 145 týždňov).
Po začatí liečby ekulizumabom sa pozorovalo zníženie aktivity terminálneho komplementu a zvýšenie počtu krvných doštičiek v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zníženie aktivity terminálneho komplementu sa pozorovalo u všetkých pacientov po začatí liečby ekulizumabom. Tabuľka 7 zhromažďuje výsledky účinnosti pre štúdiu aHUS C08-002A/B. Všetky hodnotenia účinnosti ukázali zlepšenie alebo zachovanie koncových ukazovateľov počas dvoch rokov liečby. Úplná TMA odpoveď bola zachovaná u všetkých respondentov. Ak liečba pokračovala dlhšie ako 26 týždňov, dvaja ďalší pacienti dosiahli a udržiavali úplnú TMA odpoveď z dôvodu normalizácie LDH (1 pacient) a zníženiu sérového kreatinínu (2 pacienti).
Renálna funkcia meraná pomocou eGFR sa zlepšila a ostala zachovaná počas liečby ekulizumabom. Štyria z piatich pacientov, ktorí vyžadovali dialýzu pri vstupe do štúdie, boli schopní vysadiť dialýzu počas trvania liečby ekulizumabom a u jedného pacienta sa vyvinula nová požiadavka na dialýzu. Pacienti zaznamenali zlepšenú kvalitu života súvisiacu so zdravím (quality of life – QoL).

V štúdii aHUS C08-002A/B boli odpovede na ekulizumab podobné u pacientov s identifikovanými mutáciami génov kódujúcich proteíny komplementového regulačného faktora alebo bez nich.

Pacienti v štúdii aHUS C08-003A/B dostávali ekulizumab minimálne počas 26 týždňov. Po ukončení úvodného 26-týždňového liečebného obdobia väčšina pacientov pokračovala v užívaní ekulizumabu zaradením do predĺženej štúdie. V štúdii aHUS C08-003A/B bol medián trvania liečby ekulizumabom približne 114 týždňov (rozmedzie: 26 týždňov až 129 týždňov). Tabuľka 7 zhromažďuje výsledky účinnosti pre štúdiu aHUS C08-003A/B.
V štúdii aHUS C08-003A/B boli odpovede na ekulizumab podobné u pacientov s identifikovanými mutáciami génov kódujúcich proteíny komplementového regulačného faktora alebo bez nich. Po začatí liečby ekulizumabom sa u všetkých pacientov pozorovalo zníženie aktivity terminálneho komplementu. Všetky hodnotenia účinnosti ukázali zlepšenie alebo zachovanie koncových ukazovateľov počas dvoch rokov liečby. Úplná TMA odpoveď bola zachovaná u všetkých respondentov. Ak liečba pokračovala po dobu dlhšiu ako 26 týždňov, ďalších šesť pacientov dosiahlo a udržalo úplnú TMA odpoveď v dôsledku zníženia sérového kreatinínu. Ani jeden pacient nepotreboval novú dialýzu pri ekulizumabe. Renálna funkcia meraná pomocou mediánu eGFR sa zvýšila počas liečby ekulizumabom.

**Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v prospektívnych aHUS štúdiách C08-002A/B a C08-003A/B**

| | C08-002A/B N=17 | | C08-003A/B N=20 | |
|---|---|---|---|---|
| | Po 26 týždňoch | Po dvoch rokoch[1] | Po 26 týždňoch | Po dvoch rokoch[1] |
| Normalizácia počtu krvných doštičiek<br>Všetci pacienti, n (%)<br>(95 % CI)<br>Pacienti s abnormálnou východiskovou hodnotou, n/n (%) | 14 (82)<br>(57-96)<br>13/15 (87) | 15 (88)<br>(64-99)<br>13/15 (87) | 18 (90)<br>(68-99)<br>1/3 (33) | 18 (90)<br>(68-99)<br>1/3 (33) |
| Stav bez udalostí TMA, n (%) (95 % CI) | 15 (88)<br>(64-99) | 15 (88)<br>(64-99) | 16 (80)<br>(56-94) | 19 (95)<br>(75-99) |
| Miera intervencie TMA<br>Denná miera pred ekulizumabom, medián (min, max)<br>Denná miera počas liečby ekulizumabom, medián (min, max)<br>*P*-hodnota | 0,88<br>(0,04; 1,59)<br>0 (0; 0,31)<br>$P < 0,0001$ | 0,88<br>(0,04; 1,59)<br>0 (0; 0,31)<br>$P < 0,0001$ | 0,23<br>(0,05; 1,09)<br>0<br>$P < 0,0001$ | 0,23<br>(0,05; 1,09)<br>0<br>$P < 0,0001$ |
| Zlepšenie CKD o ≥ 1 stupeň, n (%) (95 % CI) | 10 (59)<br>(33-82) | 12 (71)<br>(44-90) | 7 (35)<br>(15-59) | 12 (60)<br>(36-81) |
| Zmena eGFR ml/min/1,73 $m^2$: medián (rozmedzie) | 20 (-1; 98) | 28 (3; 82) | 5 (-1; 20) | 11 (-42; 30) |
| Zlepšenie eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 $m^2$, n (%) (95 % CI) | 8 (47)<br>(23-72) | 10 (59)<br>(33-82) | 1 (5)<br>(0-25) | 8 (40)<br>(19-64) |
| Zmena v Hgb > 20 g/l, n (%) (95 % CI) | 11 (65)<br>(38-86)[2] | 13 (76)<br>(50-93) | 9 (45)<br>(23-68)[3] | 13 (65)<br>(41-85) |
| Hematologická normalizácia, n (%) (95 % CI) | 13 (76)<br>(50-93) | 15 (88)<br>(64-99) | 18 (90)<br>(68-99) | 18 (90)<br>(68-99) |
| Úplná odpoveď TMA, n (%) (95 % CI) | 11 (65)<br>(38-86) | 13 (76)<br>(50-93) | 5 (25)<br>(9-49) | 11 (55)<br>(32-77) |

[1]V deň ukončenia zberu údajov (20. apríl 2012)
[2] Štúdia C08-002: 3 pacienti dostávali ESA, ktorý bol vysadený po začatí liečby ekulizumabom
[3] Štúdia C08-003: 8 pacientov dostávalo ESA, ktorý bol vysadený u 3 z nich počas liečby ekulizumabom

Do štúdie aHUS C10-004 bolo zaradených 41 pacientov, ktorí vykazovali známky trombotickej mikroangiopatie (TMA). Na zaradenie pacientov do štúdie bolo nutné, aby mali počet trombocytov < dolnú hranicu normálneho rozmedzia (LLN), dôkaz hemolýzy ako je zvýšenie LDH v sére a sérového kreatinínu nad hornú hranicu normálu, a to bez nutnosti dlhodobej dialýzy. Medián veku pacientov bol 35 (rozmedzie: 18 až 80 rokov). Všetci pacienti zapísaní v štúdii aHUS C10-004 mali hladinu ADAMTS-13 nad 5 %. U päťdesiatjeden percent pacientov bola zistená mutácia regulačného faktora komplementu alebo auto-protilátky. Celkom 35 pacientov dostávalo PE/PI pred ekulizumabom. Tabuľka 8 zhŕňa kľúčové klinické a s chorobou súvisiace charakteristiky pacientov zaradených do aHUS C10-004.

**Tabuľka 8: Základné charakteristiky pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-004**

| Parameter | aHUS štúdia C10-004<br>N=41 |
|---|---|
| Čas od diagnostiky aHUS do prvej dávky v štúdii (mesiace), medián (min., max.). | 0,79 (0,03; 311) |
| Čas od súčasného klinického prejavu TMA do prvej dávky v štúdii (mesiace), medián (min., max.). | 0,52 (0,03; 19) |

| Parameter | aHUS štúdia C10-004<br>N=41 |
|---|---|
| Východiskový počet krvných doštičiek (× $10^9$/l), medián (min., max.). | 125 (16; 332) |
| Východisková hodnota LDH (U/l), medián (min., max.). | 375 (131; 3318) |
| Východisková hodnota eGFR (ml/min/1,73 $m^2$), medián (min., max.). | 10 (6; 53) |

Pacienti v štúdii aHUS C10-004 dostávali ekulizumab počas minimálne 26 týždňov. Po ukončení počiatočnej 26 týždňov trvajúcej liečby si väčšina pacientov zvolila, že bude pokračovať v dlhodobom podávaní.
Zníženie aktivity terminálneho komplementu a zvýšenie počtu krvných doštičiek vzhľadom k východiskovej hodnote boli pozorované po zahájení liečby ekulizumabom. Ekulizumab redukoval symptómy komplementom sprostredkovanej TMA aktivity, čo sa prejavilo zvýšením priemerného počtu krvných doštičiek z počiatočnej hodnoty a za 26 týždňov. V štúdii aHUS C10-004 narástol priemerný počet doštičiek (±SD) z východiskovej hodnoty 119 ± 66 x $10^9$/l na hodnotu 200 ± 84 x $10^9$/l za jeden týždeň; tento účinok pretrvával počas 26 týždňov (priemerný počet krvných doštičiek (±SD) v 26. týždni: 252 ± 70 x $10^9$/l). Renálna funkcia, meraná ako eGFR, sa v priebehu liečby liekom ekulizumab zlepšila. Dvadsať z 24 pacientov, ktorí potrebovali dialýzu na začiatku štúdie, mohli prerušiť dialýzu počas liečby ekulizumabom. Tabuľka 9 zhŕňa výsledky účinnosti v štúdii aHUS C10-004.

**Tabuľka 9: Výsledky účinnosti v prospektívnej štúdie s aHUS C10-004**

| Parameter účinnosti | aHUS štúdia C10-004<br><br>(N=41)<br>Po 26 týždňoch |
|---|---|
| Zmena počtu krvných doštičiek za 26 týždňov ($10^9$/l) | 111 (-122; 362) |
| Hematologická normalizácia, n (%)<br>Medián trvania hematologickej normalizácie, týždne (rozmedzie)[1] | 36 (88)<br>46 (10; 74) |
| Úplná TMA odpoveď, n (%)<br>Medián trvania úplnej TMA odpovede týždne (rozmedzie)[1] | 23 (56)<br>42 (6; 74) |
| TMA bez príhod, n (%)<br>95 % CI | 37 (90)<br>77; 97 |
| Úroveň denných zákrokov TMA , medián (rozmedzie) Pred ekulizumabom<br>V priebehu liečby ekulizumabom | 0,63 (0; 1,38)<br>0 (0; 0,58) |

[1] V deň ukončenia zberu údajov (4. september 2012), s mediánom trvania liečby ekulizumabom 50 týždňov (v rozmedzí: 13 až 86 týždňov).

Dlhodobá liečba ekulizumabom (medián 52 týždňov, v rozmedzí 15 až 126 týždňov) bola spojená so zvýšenou mierou klinicky významného zlepšenia u dospelých pacientov s aHUS. Ak liečba ekulizumabom trvala dlhšie ako 26 týždňov, traja ďalší pacienti (63 % pacientov celkovo) dosiahli kompletnú TMA odpoveď, a štyria ďalší pacienti (98 % pacientov celkovo) dosiahli hematologickú

normalizáciu. Na poslednom zhodnotení, 25 zo 41 pacientov (61 %) dosiahlo zlepšenie eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 $m^2$ oproti východiskovému stavu.

Pediatrická populácia

*Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria*

Celkovo 7 pediatrických pacientov s PNH s mediánom hmotnosti 57,2 kg (rozmedzie 48,6 až 69,8 kg) a vo veku 11 až 17 rokov (medián veku: 15,6 rokov) dostávalo ekulizumab v štúdii M07-005.

Liečba ekulizumabom v navrhovanom dávkovacom režime u detí a dospievajúcich súvisela so znížením intravaskulárnej hemolýzy meranej sérovou hladinou LDH. Tiež spôsobila výrazné zníženie alebo elimináciu krvných transfúzií a sklon k celkovému zlepšeniu celkovej funkcie. Zdá sa, že účinnosť liečby ekulizumabom u detských a dospievajúcich pacientov s PNH sa zhoduje s účinnosťou pozorovanou u dospelých pacientov s PNH zaradených do pivotných PNH štúdií (C04-001 a C04-002) (tabuľky 4 a 10).

**Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v pediatrickej PNH štúdii M07-005**

| | | **P – hodnota** | |
|---|---|---|---|
| | Priemer (SD) | Wilcoxonovo znamienkové poradie | Párový t-test |
| Zmena hodnoty LDH od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (U/l) | -771 (914) | 0,0156 | 0,0336 |
| LDH AUC (U/l x deň) | -60 634 (72 916) | 0,0156 | 0,0350 |
| Zmena voľného hemoglobínu v plazme od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (mg/dl) | -10,3 (21,13) | 0,2188 | 0,1232 |
| Zmena veľkosti klonu typu II RBC od východiskovej hodnoty (percento aberačných buniek) | 1,80 (358,1) | | |
| Zmena PedsQL™4.0 hlavnej generickej škály od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (pacienti) | 10,5 (6,66) | 0,1250 | 0,0256 |
| Zmena PedsQL™4.0 hlavnej generickej škály od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (rodičia) | 11,3 (8,5) | 0,2500 | 0,0737 |
| Zmena PedsQL™4.0 viacrozmernej únavy od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (pacienti) | 0,8 (21,39) | 0,6250 | 0,4687 |
| Zmena PedsQL™4.0 viacrozmernej únavy od východiskovej hodnoty po hodnotu v 12. týždni (rodičia) | 5,5 (0,71) | 0,5000 | 0,0289 |

*Atypický hemolyticko-uremický syndróm*

Celkovo 15 detských pacientov (vo veku 2 mesiace až 12 rokov) dostávalo ekulizumab v štúdii aHUS C09- 001r. Štyridsaťsedem percent pacientov malo identifikovanú mutáciu komplementového regulačného faktora alebo autoprotilátku. Medián času od diagnózy aHUS do prvej dávky ekulizumabu bol 14 mesiacov (rozmedzie < 1, 110 mesiacov). Medián času do súčasného prejavu trombotickej mikroangiopatie do prvej dávky ekulizumabu je 1 mesiac (rozmedzie < 1 až 16 mesiacov). Medián trvania liečby ekulizumabu bol 16 týždňov (rozmedzie 4 až 70 týždňov) pre deti vo veku < 2 roky (n=5) a 31 týždňov (rozmedzie 19 až 63 týždňov) pre deti vo veku 2 až < 12 rokov (n=10).
Celkovo sa zdalo, že výsledky účinnosti pre týchto detských pacientov sa zhodovali

s výsledkami pozorovanými u pacientov zaradených do pivotných aHUS štúdií C08-002 a C08-003 (tabulka 7). Ani jeden pediatrický pacient nepotreboval počas liečby ekulizumabom novú dialýzu.

**Tabuľka 11: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov zaradených do štúdie aHus C09-001r**

| Parameter účinnosti | < 2 roky (n=5) | 2 až < 12 rokov (n=10) | < 12 rokov (n=15) |
|---|---|---|---|
| Pacienti s normalizáciou počtu krvných doštičiek, n (%) | 4 (80) | 10 (100) | 14 (93) |
| Úplná odpoveď TMA, n (%) | 2 (40) | 5 (50) | 7 (50) |
| Denná miera intervencie TMA, medián (rozmedzie)<br>Pred ekulizumabom<br>Pri ekulizumabe | 1 (0, 2)<br>< 1 (0, < 1) | < 1 (0,07; 1,46)<br>0 (0, < 1) | < 1 (0, 2)<br>0 (0, < 1) |
| Pacienti so zlepšením eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 $m^2$, n (%) | 2 (40) | 6 (60) | 8 (53) |

U detských pacientov s kratším trvaním súčasného prejavu závažnej klinickej trombotickej mikroangiopatie (TMA) pred ekulizumabom sa pri liečbe ekulizumabom zistila kontrola TMA a zlepšenie renálnej funkcie (tabulka 11).
U detských pacientov s dlhším trvaním súčasného prejavu závažnej klinickej TMA pred ekulizumabom sa zistila kontrola TMA pri liečbe ekulizumabom. Renálna funkcia sa však nezmenila z dôvodu predchádzajúceho ireverzibilného poškodenia obličiek (tabulka 12).

**Tabuľka 12: Výsledky účinnosti u detských pacientov v štúdii C09-001r podľa trvania súčasného prejavu závažnej klinickej trombotickej mikroangiopatie (TMA)**

| | **Trvanie súčasného prejavu závažnej klinickej TMA** | |
|---|---|---|
| | **< 2 mesiace N=10 (%)** | **> 2 mesiace N=5 (%)** |
| Normalizácia počtu krvných doštičiek | 9 (90) | 5 (100) |
| Stav bez udalosti TMA | 8 (80) | 3 (60) |
| Úplná odpoveď TMA | 7 (70) | 0 |
| eGFR zlepšenie ≥ 15 ml/min/1,73 $m^2$ | 7 (70) | 0* |

*Jeden pacient dosiahol zlepšenie eGFR po transplantácii obličky

Celkom 22 detských a dospievajúcich pacientov (vo veku 5 mesiacov až 17 rokov) dostávalo ekulizumab v aHUS štúdii C10-003.
V štúdii C10-003 bolo požadované, aby pacienti zaradení do štúdie mali počet trombocytov < dolnú hranicu normálnej hodnoty (LLN), dôkaz hemolýzy ako je zvýšená hodnota LDH v sére nad hornú hranicu normálnej hodnoty a hladinu sérového kreatinínu ≥ 97 percentil podľa veku, a to bez nutnosti dlhodobej dialýzy. Medián veku pacientov bol 6,5 rokov (rozpätie: 5 mesiacov až 17 rokov). Pacienti zaradení v aHUS C10-003 mali hodnotu ADAMTS-13 nad 5 %. U päťdesiatich percent pacientov sa preukázala mutácia regulačného faktora komplementu alebo auto-protilátky. Celkom 10 pacientov dostávalo PE/PI pred ekulizumabom. Tabuľka 13 zahŕňa kľúčové klinické a s chorobou súvisiace charakteristiky pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-003.

**Tabuľka 13: Východiskové charakteristiky pediatrických a dospievajúcich pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-003**

| Parameter | 1 mesiac až < 12 rokov (N=18) | Všetci pacienti (N=22) |
|---|---|---|
| Čas od diagnostiky aHUS do prvej dávky v štúdii(mesiace), medián (min., max.). | 0,51 (0,03 – 58) | 0.56 (0,03; 191) |
| Čas od súčasného klinického prejavu TMA do prvej dávky v štúdii (mesiace), medián (min., max.). | 0,23 (0,03; 4) | 0,20 (0,03; 4) |
| Východiskový počet krvných doštičiek (x $10^9$/l), medián (min., max.). | 110 (19; 146) | 91 (19; 146) |
| Východisková hodnota LDH (U/l), medián (min., max.). | 1510 (282; 7164) | 1244 (282;7164) |
| Východisková hodnota eGFR (ml/min/1,73 $m^2$), medián (min., max.). | 22 (10; 105) | 22 (10; 105) |

Pacienti v štúdii aHUS C10-003 dostávali ekulizumab po dobu minimálne 26 týždňov. Po ukončení počiatočných 26 týždňov liečby si väčšina pacientov zvolila, že bude pokračovať v dlhodobom podávaní. Zníženie aktivity terminálneho komplexu komplementu bolo pozorované u všetkých pacientov po začatí liečby ekulizumabom. Ekulizumab znižoval symptómy komplementom sprostredkovanej TMA aktivity, čo sa prejavilo ako zvýšenie priemerného počtu krvných doštičiek po 26 týždňoch liečby oproti východiskovým hodnotám. Priemerný počet trombocytov (±SD) sa zvýšil z východiskovej hodnoty 88 ± 42 x$10^9$/l na hodnotu 281 ± 123 x$10^9$/l za jeden týždeň; tento účinok pretrvával počas 26 týždňov (priemerný počet krvných doštičiek (±SD) v 26. týždni: 293 ± 106 x$10^9$/l). Renálna funkcia, meraná ako eGFR, sa v priebehu liečby ekulizumabom zlepšila. Deväť z 11 pacientov, ktorí vyžadovali dialýzu na začiatku štúdie, viac nepotrebovali dialýzu po 15. dni liečby ekulizumabom v štúdii. Odpovede boli rovnaké u všetkých vekových kategórií od 5 mesiacov až po 17 rokov veku. V aHUS štúdii C10-003, boli odpovede na ekulizumab podobné u pacientov s identifikovanými mutáciami v génoch kódujúcich regulačný faktor proteínov alebo auto-protilátok k faktoru H, tak jako u pacientov bez týchto mutácií.

Tabuľka 14 zahŕňa výsledky účinnosti pre aHUS C10-003.

**Tabuľka 14: Výsledky účinnosti v prospektívnej aHUS štúdii C10-003**

| Parameter účinnosti | 1 mesiac až < 12 rokov (N=18)<br>Po 26 týždňoch | Všetci pacienti (N=22)<br>Po 26 týždňoch |
|---|---|---|
| Úplná hematologická normalizácia, n (%)<br>Medián trvania úplnej hematologickej normalizácie, týždne (rozpätie)[1] | 14 (78)<br>35 (13, 78) | 18 (82)<br>35 (13, 78) |
| Úplná TMA odpoveď, n (%)<br>Medián trvania úplnej TMA odpovede, týždne (rozpätie) | 11 (61)<br>40 (13, 78) | 14 (64)<br>37 (13, 78) |
| Stav bez udalosti TMA, n (%)<br>95 % CI | 17 (94)<br>NA | 21 (96)<br>77; 99 |

| Parameter účinnosti | 1 mesiac až < 12 rokov (N=18)<br>Po 26 týždňoch | Všetci pacienti (N=22)<br>Po 26 týždňoch |
|---|---|---|
| Denná miera intervencie TMA, medián (rozmedzie)<br>Pred ekulizumabom<br>Pri ekulizumabe | <br>NA<br>NA | <br>0,4 (0; 1,7)<br>0 (0; 1,01) |
| eGFR zlepšenie ≥ 15 ml/min/1,73•m$^2$, n (%) | 16 (89) | 19 (86) |
| Zmeny v eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m$^2$) za 26 týždňov, medián (rozmedzie) | 64 (0,146) | 58 (0, 146) |
| Zlepšenie CKD ≥ 1 stupeň, n (%) | 14/16 (88) | 17/20 (85) |
| Stav bez udalosti PE/PI, n (%)<br>Stav bez potreby novej dialýzy, n (%)<br>95 % CI | 16 (89)<br>18 (100)<br>NA | 20 (91)<br>22 (100)<br>85; 100 |

[1]V deň ukončenia zberu údajov (12. október 2012), s mediánom trvania liečby ekulizumabom 44 týždňov (rozsah: 1 dávka až 88 týždňov).

Dlhodobejšia liečba ekulizumabom (medián 55 týždňov, v rozmedzí od 1 dňa až do 107 týždňov) bola spojená so zvýšenou mierou klinicky významného zlepšenia u pediatrických a dospievajúcich pacientov s aHUS. Ak liečba ekulizumabom trvala dlhšie ako 26 týždňov, jeden ďalší pacient (68 % pacientov celkovo) dosiahol kompletnú TMA odpoveď, a dvaja ďalší pacienti (91 % pacientov celkovo) dosiahli hematologickú normalizáciu. Na poslednom zhodnotení, 19 z 22 pacientov (86 %) dosiahlo zlepšenie eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m$^2$ oproti východiskovému stavu. Žiadny pacient si nevyžadoval novú dialýzu pri liečbe ekulizumabom.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

*Farmakokinetika a metabolizmus liečiva*

*Biotransformácia*

Humánne protilátky podliehajú endocytovej digescii v bunkách retikuloendoteliálneho systému. Ekulizumab obsahuje aminokyseliny vyskytujúce sa iba v prírode a nemá žiadne známe aktívne metabolity. Humánne protilátky sa katabolizujú prevažne lyzozómovými enzýmami na malé peptidy a aminokyseliny.

*Eliminácia*

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie na hodnotenie exkrécie/vylučovania ekulizumabu cez pečeň, obličky, pľúca alebo tráviaci trakt. V normálnych obličkách sa protilátky nevylučujú a svojou veľkosťou sa vylúčia z filtrácie.

Farmakokinetické parametre

U 40 pacientov s PNH sa uskutočnila 1-kompartmentová modelová analýza na odhad farmakokinetických parametrov po viacerých dávkach. Priemerný klírens bol 0,31 ± 0,12 ml/h/kg, priemerný distribučný objem bol 110,3 ± 17,9 ml/kg a priemerný polčas eliminácie bol 11,3 ± 3,4 dňa. Rovnovážny stav sa pri použití dávkovacieho režimu pre dospelých s PNH dosiahne po 4 týždňoch.

U pacientov s PNH farmakodynamická aktivita priamo koreluje s koncentráciami ekulizumabu v sére a s udržiavaním úrovní po celý čas ≥ 35 mikrogramov na 1 ml, čo má za následok v podstate úplné zablokovanie hemolytickej aktivity u väčšiny pacientov s PNH.

Druhá populačná FK analýza so štandardným 1-kompartmentovým modelom sa uskutečnila s viacdávkovými FK údajmi od 37 pacientov s aHUS dostávajúcich odporúčaný režim ekulizumabu v štúdiách C08-002A/B a C08-003A/B. V tomto modeli bol pre typického pacienta s aHUS s telesnou hmotnosťou 70 kg klírens ekulizumabu 0,0139 l/h a distribučný objem bol 5,6 l. Eliminačný polčas bol 297 h (približne 12,4 dní).

Druhý populačný FK model bol použitý s viacdávkovými FK údajmi od 22 detských pacientov s aHUS, ktorí boli liečení odporúčaným režimom ekulizumabu v aHUS C10-003. Klírens a distribučný objem ekuizumabu sú závislé na hmotnosti, ktorá tvorí základ pre kategorizáciu základných dávkovacích schém u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2). Hodnoty klírens ekulizumabu u pediatrických pacientov s aHUS boli 10,4, 5,3 a 2,2 ml/hod s telesnou hmotnosťou v poradí 70, 30, a 10 kg a tomu zodpovedajúce hodnoty distribučného objemu boli 5,23, 2,76 a 1,21 l. Zodpovedajúci polčas eliminácie zostal takmer bez zmeny v rozmedzí od 349 do 378 hodín (približne 14,5 až 15,8 dní).

Klírens a polčas ekulizumabu sa tiež hodnotili v priebehu intervencií výmeny plazmy. Výmena plazmy viedla k približne 50 % poklesu koncentrácií ekulizumabu po 1 hodinovej intervencii a eliminačný polčas ekulizumabu sa znížil na 52,4 hodiny. Doplnkové dávkovanie sa odporúča, ak sa ekuizumab podáva pacientom s aHUS dostávajúcim infúziu alebo výmenu plazmy (pozri časť 4.2).

U všetkých aHUS pacientov liečených ekulizumabom pri podávaní podľa odporúčania sa preukázalo rapídne a pretrvávajúce zníženie aktivity terminálneho komplexu komplementu. U pacientov s aHUS farmakodynamická aktivita koreluje priamo so sérovými koncentráciami ekulizumabu a udržiavanie minimálnych hladín približne 50–100 mikrogramov/ml vedie k v podstate kompletnému blokovaniu aktivity terminálneho komplementu u všetkých pacientov s aHUS.

Pozorované FK parametre sú zhodné v populáciách pacientov s PNH a aHUS.
Farmakokinetická aktivita stanovená pomocou koncentrácie voľného C5 < 0,5 µg/ml koreluje u pacientov s PNH a aHUS s takmer úplnou blokádou aktivity terminálneho komplexu komplementu.

Osobitné skupiny

Neuskutočnili sa špecifické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky ekulizumabu u osobitných skupín pacientov rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku (geriatrických), alebo podľa prítomnosti poruchy funkcie obličiek alebo pečene. Populačné PK (PopPK) analýzy z údajov zozbieraných v štúdiách s pacientmi s PNH a aHUS ukázali, že pohlavie, rasa, vek (geriatrický) alebo prítomnosť poruchy funkcie obličiek alebo pečene neovplyvňujú FK ekulizumabu.

*Pediatrická populácia*

Farmakokinetika ekulizumabu sa hodnotila v štúdii M07-005 u pediatrických pacientov s PNH (vo veku 11 až menej ako 18 rokov), v štúdiách C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 u pediatrických pacientov s aHUS (vo veku 2 mesiace až menej ako 18 rokov). PopPK analýza ukázala, že v prípade PNH a aHUS bola telesná hmotnosť významným kovariátom, ktorý si u pediatrických pacientov vyžadoval dávkovanie podľa telesnej hmotnosti.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Špecifickosť ekulizumabu pre C5 v ľudskom sére sa hodnotila v dvoch štúdiách *in vitro*.

Krížová reaktivita ekulizumabu s tkanivami sa hodnotila posúdením viazania na súbor 38 humánnych tkanív. Expresia C5 v súbore humánnych tkanív skúmaných v tejto štúdii zodpovedá publikovaným

správam o expresii C5, pretože C5 bol hlásený v hladkom svalstve, priečne pruhovanom svalstve a v epiteli obličkového proximálneho tubulu. Nebola pozorovaná žiadna neočakávaná krížová reaktivita s tkanivami.

Reprodukčné štúdie s ekulizumabom na zvieratách sa neuskutočnili kvôli nedostatku farmakologickej aktivity u nehumánnych druhov.

V 26-týždňovej štúdii toxicity uskutočnenej na myšiach s náhradnou protilátkou na myšací C5 liečba nemala vplyv na žiadne skúmané parametre toxicity. Hemolytická aktivita v priebehu štúdie bola účinne blokovaná u samičiek i samčekov myší.

Neboli pozorované žiadne účinky jednoznačne súvisiace s liečbou v štúdiách reprodukčnej toxikológie na myšiach s náhradnou inhibítorovou protilátkou na terminálny komplement, ktorá sa použila na hodnotenie reprodukčnej bezpečnosti blokády C5. Tieto štúdie zahŕňali hodnotenie fertility a skorého embryonálneho vývoja, vývojovej toxicity, a pre- a post-natálneho vývoja.

Keď boli matky vystavené protilátke počas organogenézy, z 230 potomkov narodených matkám, ktoré boli vystavené vyššej dávke protilátky (približne 4-násobok maximálnej odporúčanej dávky ekulizumabu pre ľudí, na základe porovnania s telesnou hmotnosťou), sa pozorovali dva prípady retinálnej dysplázie a jeden prípad umbilikálnej hernie; ale táto expozícia nezvýšila stratu plodu ani mieru úmrtia novorodencov.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie na zvieratách na vyhodnotenie genotoxického a karcinogénneho potenciálu ekulizumabu.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát
Hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát
Trehalóza, dihydrát
Polysorbát 80 (E 433)
Voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Pred nariedením

3 roky pri 2 °C – 8 °C.

Epysqli sa môže uchovávať pri izbovej teplote až do 30 °C len jednorazovo počas maximálne 2 mesiacov, avšak bez prekročenia pôvodného dátumu exspirácie. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

Po nariedení

Chemická a fyzikálna stabilita zriedeného roztoku počas používania bola preukázaná pre každé rozpúšťadlo takto:

- Chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok, chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %) injekčný roztok ako rozpúšťadlo: 3 mesiace pri teplote 2 °C až 8 °C a následne do 72 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C)

- 5 % roztok glukózy vo vode ako rozpúšťadlo: 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a pri izbovej teplote (do 30 °C) po vybratí z chladničky

Z mikrobiologického hľadiska by sa mal infúzny roztok podať okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností by nemali byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ sa riedenie neuskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky uchovávania pred zriedením pri teplote až do 30 °C, pozri časť 6.3. Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

30 ml koncentrátu v injekčnej liekovke (sklenená, typ I) so zátkou (potahovaná, chlórovaná, butylkaučuková) a s tesnením (hliník) s vyklápacím viečkom (polypropylén).

Veľkosť balenia jednej injekčnej liekovky.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podávaním sa má roztok Epysqlia vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia. Nepoužívajte, ak sa objavia známky prítomnosti častíc alebo zmeny farby.

*Pokyny:*
Nariedenie roztoku sa má vykonať v súlade s pravidlami dobrej praxe, zvlášť vzhľadom na asepsu.

Odsajte celé množstvo Epysqlia z injekčnej liekovky (liekoviek) použitím sterilnej injekčnej striekačky.

Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.

Epysqli rozrieďte na konečnú koncentráciu 5 mg/ml tak, že do infúzneho vaku pridáte chlorid sodný 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku, chlorid sodný 4,5 mg/ml (0,45 %) injekčného roztoku, alebo 5 % glukózu vo vode, ako rozpúšťadlo..

Konečné množstvo nariedeného roztoku 5 mg/ml je 60 ml pre 300 mg dávku, 120 ml pre 600 mg dávku, 180 ml pre 900 mg dávku a 240ml pre 1 200 mg dávku. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Infúzny vak obsahujúci riedený roztok jemne premiešavajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku s rozpúšťadlom.

Pred podávaním nechajte nariedený roztok ohriať sa na izbovú teplotu (až 30 °C) pôsobením okolitého vzduchu.

Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej liekovke.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1735/001

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. máj 2023

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/.

# PRÍLOHA II

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) schváli podrobnosti kontrolovaného distribučného systému liekov a vzdelávací materiál vrátane bezpečnostnej karty pacienta s každým národným kompetentným úradom a musí implementovať takýto program národne, aby sa zabezpečilo, že:

1. Všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí môžu predpisovať ekulizumab dostanú primeraný edukačný materiál.

2. Všetci pacienti liečení ekulizumabom dostanú bezpečnostnú kartu pacienta.

3. Predpísanie lieku bude možné len po písomnom potvrdení, že pacient bol alebo bude zaočkovaný proti meningokokom a dostal antibiotickú profylaxiu.

4. Upomienky k vakcinácii sú posielané predpisujúcej osobe.

Vzdelávací materiál má byť odsúhlasený národným kompetentným úradom a má obsahovať nasledujúce:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručky pre lekára k predpisovaniu
- Písomná informácia pre používateľa
- Informačné príručky pre pacienta/rodiča
- Bezpečnostnú kartu pacienta

Príručky pre lekára k predpisovaniu sa majú vzťahovať ku konkrétnej indikácii a majú obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Liečba ekulizumabom zvyšuje riziko závažnej infekcie a sepsy, vyvolanej najmä *Neisseria meningitidis* a inými druhmi baktérie *Neisseria*, vrátane diseminovnej gonorey.
- U všetkých pacientov sa musia sledovať prejavy meningokokovej infekcie.
- Nutnosť pacienta byť zaočkovaný proti *Neisseria meningitidis* dva týždne pred začiatkom podávania ekulizumabu a podať antibiotickú profylaxiu.
- Požiadavka na zaočkovanie detí proti pneumokokom a *Haemophilus influenzae* pred začiatkom liečby ekulizumabom.
- U pacientov liečených ekulizumabom je významné riziko infekcie spôsobenej plesňou *Aspergillus*. Zdravotníckym pracovníkom sa má odporúčať sledovať rizikové faktory a prejavy a symptómy aspergilovej infekcie. Na zmiernenie rizika majú byť zahrnuté praktické rady.
- Riziko reakcie po podaní infúzie vrátane anafylaktickej reakcie a rada na sledovanie po podaní infúzie.
- Riziko tvorby protilátok proti ekulizumabu.
- Riziko závažnej hemolýzy po ukončení liečby ekulizumabom a po odklade jeho podania, jeho kritériá, vyžadované sledovanie po liečbe a navrhnutý manažment (len u pacientov s PNH).
- Riziko závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie (TMA) po ukončení liečby ekulizumabom a po odklade jeho podania, ich prejavy, symptómy, monitorovanie a manažment (len u pacientov s aHUS).
- Nutnosť vysvetliť a uistiť sa, že pacient/opatrovateľ porozumel:
    - rizikám liečby ekulizumabom
    - prejavom a symptómom sepsy/závažnej infekcie a ako postupovať
    - príručke pre pacienta/opatrovateľa a jej obsahu
    - potrebe mať pri sebe bezpečnostnú kartu pacienta a informovať každého zdravotníckeho pracovníka o liečbe ekulizumabom
    - požiadavke vakcinácie a antibiotickej profylaxie

Pokyny pre pacienta/rodiča sa majú vzťahovať ku konkrétnej indikácii a majú obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Liečba ekulizumabom zvyšuje riziko závažnej infekcie, vyvolanej najmä *Neisseria meningitidis* a inými druhmi baktérie *Neisseria,* vrátane diseminovanej gonorey.
- Prejavy a symptómy závažnej infekcie a nutnosť okamžitej lekárskej starostlivosti
- Bezpečnostná karta pacienta a potreba nosiť ju stále so sebou a povedať každému ošetrujúcemu zdravotníckemu pracovníkovi o liečbe ekulizumabom
- Dôležitosť meningokokovej vakcinácie pred alebo pri začiatku liečby Epysqliom a/alebo antibiotickej profylaxie

- U detí potreba zaočkovania proti pneumokokom a *Haemophilus influenzae* pred začiatkom liečby ekulizumabom
- Riziko reakcie po podaní infúzie s ekulizumabom, vrátane anafylaktickej reakcie a potreba sledovania po podaní infúzie
- Riziko závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie (pri aHUS) po vysadení/odložení podania ekulizumabu, ich prejavy, symptómy a odporúčanie na konzultáciu u predpisujúcej osoby pred ukončením liečby/odložením podania ekulizumabu
- Riziko závažnej hemolýzy (u pacientov s PNH) po ukončení liečby/odložení podania ekulizumabu, ich prejavy a symptómy a odporúčanie na konzultáciu u predpisujúcej osoby pred ukončením liečby/odložením podania ekulizumabu

Bezpečnostná karta pacienta má obsahovať:

- Prejavy a symptómy infekcie a sepsy
- Varovanie, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sú prítomné vyššie uvedené skutočnosti
- Vyhlásenie, že pacient dostáva ekulizumab
- Kontaktné informácie, kde môže zdravotnícky pracovník dostať ďalšie informácie

*Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) pošle predpisujúcemu lekárovi alebo lekárnikovi, ktorý predpísal/vydal ekulizumab raz ročne pripomienku, aby predpisujúci lekár/lekárnik skontroloval, či je potrebná (re)-vakcinácia svojich pacientov liečených ekulizumabom proti Neisseria meningitidis.*

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

## 1. NÁZOV LIEKU

Epysqli 300 mg koncentrát na infúzny roztok
ekulizumab

## 2. LIEČIVO

Jedna 30 ml injekčná liekovka obsahuje 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml)
Po zriedení je konečná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 5 mg/ml.

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát trehalózy, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka 30 ml (10 mg/ml)

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po nariedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP
Dátum použiteľnosti zriedeného lieku nájdete v písomnej informácii.

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1735/001

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**INJEKČNÁ LIEKOVKA**

## 1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Epysqli 300 mg koncentrát na infúzny roztok
ekulizumab
Na intravenózne použitie po zriedení

## 2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

## 3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

30 ml (10 mg/ml)

## 6. INÉ

# B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Epysqli 300 mg koncentrát na infúzny roztok**
ekulizumab

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**
1. Čo je Epysqli a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Epysqli
3. Ako používať Epysqli
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Epysqli
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

## 1. Čo je Epysqli a na čo sa používa

**Čo je Epysqli**
Epysqli obsahuje liečivo ekulizumab a patrí do liekovej triedy nazývanej monoklonálne protilátky. Ekulizumab sa viaže na špecifický proteín v tele, ktorý spôsobuje zápal a inhibuje ho a tak zabraňuje systémom tela atakovať a ničiť zraniteľné krvné bunky, obličky, svaly alebo očné nervy a miechu.

**Na čo sa používa Epysqli**

**Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria**
Epysqli sa používa na liečbu dospelých a detských pacientov s určitým typom ochorenia, ktoré postihuje krvný systém a ktoré sa nazýva paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH). Pacienti s PNH môžu mať zničené červené krvinky, čo môže viesť k nízkemu počtu krviniek (anémia), únave, problémom s výkonnosťou, bolesti, tmavému moču, skrátenému dychu a tvorbe krvných zrazenín. Ekulizumab môže blokovať zápalovú odpoveď tela a jeho schopnosť zaútočiť na vlastné citlivé PNH krvinky a zničiť ich.

**Atypický hemolyticko-uremický syndróm**
Epysqlil sa tiež používa na liečbu dospelých a detských pacientov s určitým typom ochorenia postihujúceho krvný systém a obličky, ktoré sa nazýva atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS). U pacientov s aHUS obličky a krvné bunky, vrátane krvných doštičiek, môžu byť zapálené, čo môže viesť k nízkemu počtu krvných buniek (trombocytopénia a anémia), zníženej alebo chýbajúcej funkcii obličiek, krvným zrazeninám, únave a ťažkostiam vo fungovaní. Ekulizumab môže blokovať zápalovú odpoveď tela a jeho schopnosť napadnúť a zničiť jeho vlastné citlivé krvné a obličkové bunky.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Epysqli

### Nepoužívajte Epysqli

- ak ste alergický na ekulizumab, na proteíny odvodené z myších produktov, na iné monoklonálne protilátky alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii, pokiaľ neužívate antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní.
- ak máte meningokokovú infekciu.

### Upozornenia a opatrenia

**Upozornenie na meningokokové a iné infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria***
Liečba Epysqliom môže znižovať vašu prirodzenú odolnosť proti infekciám, predovšetkým proti určitým organizmom spôsobujúcim meningokokovú infekciu (závažnú infekciu mozgových blán a sepsu) a iné infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria,* vrátane diseminovanej gonorey (kvapavky).

Pred použitím Epysqlia sa poraďte s lekárom a presvedčte sa, že najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby ste boli zaočkovaný proti *Neisseria meningitidis*, organizmu, ktorý zapríčiňuje meningokokovú infekciu, alebo že užívate antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní. Uistite sa, že vaše súčasné očkovanie proti meningokokom je ešte účinné. Takisto je treba vedieť, že očkovanie nemusí zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár v súlade s národnými odporúčaniami môže dospieť k záveru, že potrebujete ďalšie opatrenia na prevenciu infekcie.

Ak u vás existuje riziko gonorey (kvapavky), pred použitím tohto lieku sa poraďte s lekárom alebo lekárnikom.

<u>Príznaky meningokokovej infekcie</u>

S ohľadom na dôležitosť rýchleho zistenia a liečby určitých druhov infekcií u pacientov, ktorí dostávajú Epysqli, dostanete kartu, ktorú budete nosiť so sebou, s prehľadom špecifických spúšťacích príznakov. Táto karta sa nazýva: „Bezpečnostná karta pacienta“.

Ak budete pociťovať niektorý z nasledovných príznakov, okamžite informujte svojho lekára:
- bolesti hlavy s nevoľnosťou alebo vracaním;
- bolesti hlavy so stuhnutým krkom alebo stuhnutým chrbtom;
- horúčka,
- vyrážka,
- zmätenosť,
- silné bolesti svalov v kombinácii s chrípkovými príznakmi,
- citlivosť na svetlo.

<u>Liečba meningokokovej infekcie počas cestovania</u>

Ak cestujete do vzdialeného regiónu, kde sa nemôžete spojiť so svojím lekárom alebo kde dočasne nemôžete získať lekársku terapiu, váš lekár vám preventívne môže vydať predpis na antibiotikum proti *Neisseria meningitidis*, ktoré si zoberiete so sebou. Ak pocítite niektorý spomedzi uvedených príznakov, máte užiť antibiotiká tak, ako vám predpísal lekár. Pripomíname, že čo najskôr máte vyhľadať lekára, aj keď sa po užití antibiotík cítite lepšie.

**Infekcie**
Ak máte nejaké infekcie, informujte o tom svojho lekára skôr ako začnete liečbu Epysqliom.

**Alergické reakcie**
Epysqli obsahuje proteín a proteíny môžu u niektorých ľudí spôsobovať alergické reakcie.

**Deti a dospievajúci**
Pacienti vo veku menej ako 18 rokov musia byť zaočkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám.

**Starší pacienti**
Neexistujú žiadne osobitné opatrenia potrebné pri liečbe osôb vo veku 65 rokov a starších.

**Iné lieky a Epysqli**
Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

*Ženy v plodnom veku*
U žien, ktoré môžu otehotnieť, je potrebné zvážiť použitie účinnej antikoncepcie počas liečby a 5 mesiacov po liečbe.

*Tehotenstvo/dojčenie*
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**
Epysqli nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**Epysqli obsahuje sodík**
Po zriedení 0,9 % (9 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,47 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 240 ml pri maximálnej dávke. To sa rovná 23,4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Máte to vziať do úvahy, ak máte diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

Po zriedení 0,45 % (4,5 mg/ml) injekčným roztokom chloridu sodného tento liek obsahuje 0,26 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 240 ml pri maximálnej dávke. To sa rovná 12,8 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Máte to vziať do úvahy, ak máte diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

**Epysqli obsahuje polysorbát 80**
Tento liek obsahuje 6,6 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke (30 ml injekčná liekovka), čo zodpovedá 0,66 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 10 kg a čo zodpovedá 1,32 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 5 až < 10 kg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

## 3. Ako používať Epysqli

Najmenej 2 týždne pred začiatkom vašej liečby Epysqliom vám váš lekár podá vakcínu proti meningokokovej infekcii, ak vám v minulosti ešte nebola podaná, alebo ak je zaočkovanie už neúčinné. Ak je vaše dieťa v nižšom veku ako je vek pre očkovanie alebo ak nie ste očkovaný aspoň 2 týždne pred začiatkom liečby Epysqliom, predpíše vám váš lekár antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní.

Váš lekár podá vášmu dieťaťu vo veku menej ako 18 rokov vakcínu proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám podľa národných odporúčaní pre očkovanie pre každú vekovú skupinu.

**Pokyny na správne použitie**
Liečbu vám bude podávať váš lekár alebo iný poskytovateľ zdravotnej starostlivosti infúziou zriedeného roztoku Epysqlia z injekčnej liekovky pomocou infúzneho vaku cez hadičku priamo do žily. Odporúča sa, aby začiatok vašej liečby, nazývaný úvodná fáza, trval 4 týždne a aby po ňom nasledovala udržiavacia fáza.

Ak používate tento liek na liečbu PNH
Pre dospelých:

- Úvodná fáza:
  V prvých štyroch týždňoch vám lekár každý týždeň podá intravenóznu infúziu zriedeného Epysqlia. Každá infúzia bude pozostávať z dávky 600 mg (2 injekčné liekovky po 30 ml) a bude trvať 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút).

- Udržiavacia fáza:
  - V piatom týždni vám lekár podá intravenóznu infúziu zriedeného Epysqlia v dávke 900 mg (3 injekčné liekovky po 30 ml) a s dĺžkou trvania 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút).
  - Po piatom týždni vám lekár bude podávať 900 mg zriedeného Epysqlia každé dva týždne ako dlhodobú liečbu.

Ak používate tento liek na liečbu aHUS
Pre dospelých:

- Úvodná fáza:
  Každý týždeň počas prvých štyroch týždňov vám váš lekár podá intravenóznu infúziu zriedeného Epysqlia. Každá infúzia bude pozostávať z dávky 900 mg (3 injekčné liekovky s objemom 30 ml) a bude trvať 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút).

- Udržiavacia fáza:
  - V piaty týždeň vám váš lekár podá intravenóznu infúziu zriedeného Epysqlia v dávke 1 200 mg (4 injekčné liekovky s objemom 30 ml) trvajúcej 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút).
  - Po piatom týždni vám váš lekár podá 1 200 mg zriedeného Epysqia každé dva týždne ako dlhodobú liečbu.

Pre detí a dospievajúcich:

Deti a dospievajúci s PNH alebo aHUS s telesnou hmotnosťou 40 kg a vyššou sa liečia podľa dávkovania pre dospelých.

Deti a dospievajúci s PNH alebo aHUS s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg si vyžadujú menšiu dávku na základe ich telesnej hmotnosti. Váš lekár ju vypočíta.

Pre deti a dospievajúcich s PNH a aHUS vo veku menej ako 18 rokov:

| Telesná hmotnosť | Úvodná fáza | Udržiavacia fáza |
|---|---|---|
| 30 - < 40 kg | 600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov | 900 mg v 3. týždni; potom 900 mg každé 2 týždne |
| 20 - < 30 kg | 600 mg týždenne počas prvých 2 týždňov | 600 mg v 3. týždni; potom 600 mg každé 2 týždne |
| 10 - < 20 kg | Jednorazová dávka 600 mg v 1. týždni | 300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 2 týždne |
| 5 - < 10 kg | Jednorazová dávka 300 mg v 1. týždni | 300 mg v 2. týždni; potom 300 mg každé 3 týždne |

Po každej infúzii budete približne jednu hodinu pozorovaný. Pokyny lekára máte starostlivo dodržiavať.

**Ak použijete viac Epysqlia, ako máte**
Ak máte podozrenie, že vám náhodne podali vyššiu ako predpísanú dávku Epysqlia, poraďte sa s lekárom.

**Ak zabudnete prísť na návštevu súvisiacu s podaním Epysqlia**
Ak zabudnete prísť, okamžite požiadajte o radu svojho lekára a pozrite si nasledujúcu časť „Ak prestanete používať Epysqli".

**Ak prestanete používať Epysqli na PNH**
Prerušenie alebo ukončenie liečby Epysqliom môže spôsobiť, že príznaky PNH sa vám vrátia a budú závažnejšie. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Váš lekár vás bude chcieť podrobne sledovať počas najmenej 8 týždňov.

Medzi riziká ukončenia liečby Epysqliom patrí zvýšený rozklad vašich červených krviniek, ktorý u vás môže spôsobiť:
- významný pokles počtu vašich červených krviniek (anémia),
- zmätenosť alebo zmenu vašej pozornosti,
- bolesti na prsiach alebo angínu,
- zvýšenie hladiny kreatinínu v sére (problémy s obličkami), alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, obráťte sa na svojho lekára.

**Ak prestanete používať Epysqli na aHUS**
Prerušenie alebo ukončenie liečby Epysqliom môže spôsobiť, že sa vaše aHUS príznaky vrátia. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Váš lekár vás bude chcieť podrobne sledovať.

Riziká ukončenia liečby Epysqliom zahŕňajú zvýšenie zápalu vašich krvných doštičiek, čo môže spôsobiť:
- významný pokles vašich krvných doštičiek (trombocytopénia),
- významné zvýšenie odumierania červených krviniek,
- znížené močenie (problémy s vašimi obličkami),
- zvýšenie vašej hladiny sérového kreatinínu (problémy s obličkami),
- zmätenosť alebo zmenu vašej pozornosti,
- bolesť na hrudi alebo angínu,
- dýchavičnosť alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, obráťte sa na svojho lekára.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Váš lekár s vami pred liečbou prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká a výhody Epysqlia.

Najzávažnejším vedľajším účinkom bola meningokoková sepsa (frekvencia neznáma (z dostupných údajov)).
Ak sa u vás objaví niektorý z príznakov meningokokovej infekcie (pozri časť 2 „Upozornenie na meningokokové a iné infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria*"), musíte okamžite informovať svojho lekára.

Ak s istotou neviete, ako sa prejavujú ďalej uvedené vedľajšie účinky, požiadajte svojho lekára o vysvetlenie.

**Veľmi časté:** môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:
- bolesť hlavy.

**Časté:** môžu postihovať až 1 z 10 osôb:
- infekcia pľúc (pneumónia), bežné prechladnutie (zápal sliznice nosohltana), infekcia močového systému (infekcia močových ciest)
- nízky počet bielych krviniek (leukopénia), zníženie počtu červených krviniek, čo môže spôsobiť bledosť kože a slabosť alebo dýchavičnosť
- nespavosť
- závrat
- vysoký krvný tlak
- infekcia horných dýchacích ciest, kašeľ, bolesť hrdla (orofaryngeálna bolesť), bronchitída, opar (herpes simplex)
- hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha, vyrážka, vypadávanie vlasov (alopécia), svrbenie kože (pruritus)
- bolesť v kĺboch (rúk a nôh), bolesť v končatinách (rukách a nohách)
- horúčka (pyrexia), pocit únavy (únava), ochorenie podobné chrípke
- reakcia súvisiaca s podaním infúzie

**Menej časté:** môžu postihovať až 1 zo 100 osôb:
- závažná infekcia (meningokoková infekcia), sepsa, septický šok, vírusová infekcia, infekcia dolných dýchacích ciest, žalúdočná chrípka (gastrointestinálna infekcia), zápal močového mechúra
- infekcia, plesňová infekcia, nahromadenie hnisu (absces), typ infekcie kože (celulitída), chrípka, zápal prinosových dutín, zubná infekcia (absces), infekcia ďasien
- relatívne málo krvných doštičiek v krvi (trombocytopénia), nízka hladina lymfocytov – špecifického typu bielych krviniek (lymfopénia), pocit tlkotu vlastného srdca
- závažná alergická reakcia spôsobujúca ťažkosti pri dýchaní alebo závraty (anafylaktická reakcia), precitlivenosť
- strata chuti do jedla
- depresia, úzkosť, kolísanie nálady, poruchy spánku
- brnenie v časti tela (parestézia), tras, poruchy chuti (dysgeúzia), mdloby
- rozmazané videnie
- zvonenie v ušiach, závrat
- náhly a rýchly rozvoj veľmi vysokého krvného tlaku, nízky krvný tlak, návaly horúčavy, ochorenie žíl
- dýchavičnosť (ťažkosti s dýchaním), krvácanie z nosa, upchatý nos (kongescia nosa), podráždenie hrdla, nádcha (vodnatý výtok z nosa),
- zápal peritonea (tkaniva, ktoré pokrýva väčšinu orgánov v bruchu), zápcha, nepríjemný pocit v žalúdku po jedle (dyspepsia), nafúknutie brucha
- žihľavka, sčervenenie kože, suchá koža, červené alebo fialové škvrny pod kožou, zvýšené potenie, zápal kože
- svalový kŕč, bolesti svalov, bolesť chrbta a krku, bolesť kostí
- poruchy obličiek, ťažkosti alebo bolesť pri močení (dyzúria), krv v moči
- spontánna erekcia penisu
- opuch (edém), mierna bolesť na hrudi, pocit slabosti (asténia), bolesť na hrudníku, bolesť v mieste infúzie, zimnica
- zvýšenie pečeňových enzýmov, zníženie podielu objemu krvi, ktorý tvoria červené krvinky, zníženie bielkovín v červených krvinkách, ktoré prenášajú kyslík

**Zriedkavé:** môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb
- plesňová infekcia (aspergilová infekcia), infekcia kĺbov (bakteriálna artritída), infekcia spôsobená baktériami rodu *Haemophilus*, impetigo, bakteriálna sexuálne prenosná choroba (gonorea – kvapavka)
- kožný nádor (melanóm), poruchy kostnej drene

- odumieranie červených krviniek (hemolýza), zhlukovanie buniek, abnormálny faktor zrážania, abnormálne zrážanie krvi
- ochorenie s hyperaktivitou štítnej žľazy (Gravesova choroba)
- abnormálne sny
- podráždenie očí
- modriny
- nezvyčajný spätný tok potravy zo žalúdka, bolesť ďasien
- zožltnutie kože a/alebo očí (žltačka)
- porucha zafarbenia kože
- kŕče svalov v ústach, opuch kĺbov
- menštruačná porucha
- nezvyčajné vytekanie podaného (infundovaného) lieku zo žily, nezvyčajné pocity v mieste podania infúzie, pocit horúčavy.

**Hlásenie vedľajších účinkov**
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Epysqli

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na štítku injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Epysqli injekčné liekovky v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky do priestoru s izbovou teplotou (do 30 °C) **len jednorazovo počas maximálne 2 mesiacov,** avšak bez prekročenia pôvodného dátumu exspirácie. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po nariedení sa má liek použiť do 24 hodín pri 2 °C – 8 °C alebo pri izbovej teplote (až 30 °C). Ak sa však roztok pripraví v aseptických podmienkach (bez prítomnosti choroboplodných zárodkov), môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C až 3 mesiace a ďalších 72 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C), ak sa zriedi injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčným roztokom chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**Čo Epysqli obsahuje**

– Liečivo je ekulizumab (300 mg/30 ml v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10 mg/ml).
– Ďalšie zložky sú:
  - dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát (pozri časť „Epysqli obsahuje sodík“)

- hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát (pozri časť „Epysqli obsahuje sodík“)
- trehalóza, dihydrát
- polysorbát 80

Rozpúšťadlo: voda na injekcie

– Epysqli obsahuje sodík a polysorbát 80. Pozri časť 2.

**Ako vyzerá Epysqli a obsah balenia**
Epysqli je koncentrát na infúzny roztok (30 ml v jednej injekčnej liekovke – veľkosť 1 balenia).
Epysqli je číry a bezfarebný roztok.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandsko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.**

**Ďalšie zdroje informácií**
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://www.ema.europa.eu/. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

---

**Pokyny na používanie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí zaobchádzajú s Epysqliom**

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov.

## 1 Ako sa Epysqli dodáva?

Každá injekčná liekovka Epysqlia obsahuje 300 mg liečiva v 30 ml roztoku.

## 2 Pred podaním

Zriedenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, zvlášť vzhľadom na asepsu. Epysqli má na podávanie pripravovať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník dodržiavajúci aseptický postup.

- Roztok Epysqlia vizuálne skontrolujte na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.
- Odsajte požadované množstvo Epysqlia z injekčnej liekovky (liekoviek) použitím sterilnej injekčnej striekačky.
- Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.
- Zrieďte Epysqli na konečnú koncentráciu 5 mg/ml (pôvodná koncentrácia vydelená dvomi) pridaním príslušného množstva riediaceho roztoku do infúzneho vaku. Pre dávky 300 mg použite 30 ml Epysqlia (10 mg/ml) a pridajte 30 ml riediaceho roztoku. Na dávky 600 mg použite 60 ml Epysqlia a pridajte 60 ml riediaceho roztoku. Na dávky 900 mg použite 90 ml Epysqlia a pridajte 90 ml riediaceho roztoku. Na dávky 1 200 mg použite 120 ml Epysqli a pridajte 120 ml riediaceho roztoku. Konečné množstvo zriedeného roztoku Epysqlia 5 mg/ml je 60 ml pre 300 mg dávky, 120 ml na 600 mg dávky, 180 ml na 900 mg dávky alebo 240 ml na 1 200 mg dávky.
- Riediace roztoky sú injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 5 % glukózy vo vode.
- Infúzny vak obsahujúci zriedený roztok Epysqlia jemne premiešavajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku a riediaceho roztoku.
- Zriedený roztok sa pred podaním môže ohriať na izbovú teplotu (do 30 °C) pôsobením okolitého vzduchu.
- Zriedený roztok sa nesmie zohrievať v mikrovlnnej rúre ani iným zdrojom tepla ako pôsobením izbovej teploty.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Zriedené roztoky Epysqlia možno uchovávať pri teplote 2°C – 8°C alebo pri izbovej teplote (do 30 °C) najdlhšie 24 hodín po vybratí z chladničky. Ak sa však roztok pripraví v aseptických podmienkach (bez prítomnosti choroboplodných zárodkov), môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C až 3 mesiace a ďalších 72 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C), ak sa zriedi injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčným roztokom chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %).

## 3 Podávanie

- Epysqli nepodávajte vo forme intravenóznej injekcie *push* alebo *bolus*.
- Epysqli sa má podávať iba vo forme intravenóznej infúzie.
- Zriedený roztok Epysqlia sa má podávať vo forme intravenóznej infúzie v priebehu 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút) u dospelých a 1 – 4 hodín u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov gravitačným injekčným čerpadlom alebo infúznym čerpadlom. Počas podávania pacientovi nie je potrebné chrániť zriedený roztok Epysqlia pred svetlom.

Pacient sa má pozorovať hodinu po infúzii. Pri výskyte nežiaducej udalosti počas podávania Epysqlia možno podľa uváženia lekára infúziu spomaliť alebo zastaviť. Ak sa infúzia spomalí, celková dĺžka infúzie nemá prekročiť dve hodiny u dospelých a štyri hodiny u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov.

## 4 Zvláštne zaobchádzanie a uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Epysqli injekčné liekovky v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky len jednorazovo počas maximálne 2 mesiacov pri izbovej teplote (do 30 °C), avšak bez prekročenia pôvodného dátumu exspirácie. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a štítku injekčnej liekovky po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.