

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Epysqli 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena 30 ml viala vsebuje 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 5 mg/ml.

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protitelo (IgG_{2/4κ}), pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične linije ovarija kitajskega hrčka (Chinese hamster ovary - CHO).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra, brezbarvna raztopina s pH 7,0.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Epysqli je indicirano pri odraslih in otrocih za zdravljenje:

- paroksizmalne nočne hemoglobinurije (PNH – paroxysmal nocturnal haemoglobinuria). Klinična korist je bila dokazana pri bolnikih s hemolizo s kliničnim(i) simptomom(i), ki nakazuje(jo) veliko aktivnost bolezni, ne glede na transfuzijsko anamnezo (glejte poglavje 5.1);
- atipičnega hemolitično-uremičnega sindroma (aHUS – atypical haemolytic uremic syndrome) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Epysqli mora dajati zdravstveni delavec pod nadzorom zdravnika z izkušnjami z zdravljenjem bolnikov s hematološkimi ali ledvičnimi motnjami.

Infuzija na domu lahko pride v poštev za bolnike, ki so dobro prenašali infuzije na kliniki. Bolnik naj sprejme odločitev, da bo prejemal infuzije na domu, po oceni in priporočilu lečečega zdravnika. Infuzije na domu naj izvede usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH) pri odraslih bolnikih

Shema odmerjanja pri odraslih bolnikih (starih ≥ 18 let) je sestavljena iz 4-tedenske začetne faze, ki ji sledi faza vzdrževanja:

- začetna faza: 600 mg zdravila Epysqli se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije enkrat na teden prve 4 tedne,
- faza vzdrževanja: 900 mg zdravila Epysqli se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije v petem tednu, čemur sledi 900 mg zdravila Epysqli v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije vsakih 14 ± 2 dni (glejte poglavje 5.1).

Atipični hemolitični uremični sindrom (aHUS) pri odraslih bolnikih

Shema odmerjanja za aHUS pri odraslih bolnikih (≥ 18 let starosti) je sestavljena iz 4-tedenske začetne faze, ki ji sledi faza vzdrževanja:

- začetna faza: 900 mg zdravila Epysqli se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije enkrat na teden prve 4 tedne,
- faza vzdrževanja: 1200 mg zdravila Epysqli se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije v petem tednu, čemur sledi 1200 mg zdravila Epysqli v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije vsakih 14 ± 2 dni (glejte poglavje 5.1).

PNH in aHUS pri pediatričnih bolnikih

Pediatrične bolnike s PNH ali aHUS s telesno maso ≥ 40 kg zdravimo po priporočilih za odmerjanje za zdravljenje odraslih.

Pri pediatričnih bolnikih s PNH ali aHUS s telesno maso manj kot 40 kg je shema odmerjanja zdravila Epysqli sestavljena iz:

Bolnikova telesna masa	Začetna faza	Faza vzdrževanja
30 do < 40 kg	600 mg tedensko prva 2 tedna	900 mg 3. teden; nato 900 mg vsaka 2 tedna
20 do < 30 kg	600 mg tedensko prva 2 tedna	600 mg 3. teden; nato 600 mg vsaka 2 tedna
10 do < 20 kg	600 mg enkratni odmerek v 1. tednu	300 mg 2. teden; nato 300 mg vsaka 2 tedna
5 do < 10 kg	300 mg enkratni odmerek v 1. tednu	300 mg 2. teden; nato 300 mg vsake 3 tedne

Zdravila Epysqli niso preučevali pri bolnikih s PNH, ki tehtajo manj kot 40 kg. Odmerjanje zdravila Epysqli pri pediatričnih bolnikih s PNH, ki tehtajo manj kot 40 kg, je enako priporočilo za odmerjanje glede na telesno maso, ki je navedeno za pediatrične bolnike z aHUS. Na podlagi razpoložljivih farmakokinetičnih (FK)/farmakodinamičnih (FD) podatkov o bolnikih z aHUS in PNH, zdravljenih z zdravilom Epysqli, je pričakovati, da bo ta režim odmerjanja za pediatrične bolnike, ki temelji na telesni masi, prinesel podoben profil učinkovitosti in varnosti kot pri odraslih.

Dodatno odmerjanje zdravila Epysqli je potrebno v primeru sočasne plazmafereze (PP), izmenjalne transfuzije s plazmo (PE) ali infuzije sveže zmrznjene plazme (PI), kot je opisano spodaj:

Vrsta intervencije s plazmo	Zadnji odmerek zdravila Epysqli	Dodaten odmerek zdravila Epysqli ob vsaki intervenciji s PP/PE/PI	Časovno usklajevanje dodatnega odmerka zdravila Epysqli
Plazmafereza ali izmenjalna transfuzija s plazmo	300 mg	300 mg na vsako plazmaferezo ali izmenjavo plazme	Znotraj 60 minut po vsaki plazmaferezi ali izmenjavi plazme

	≥ 600 mg	600 mg na vsako plazmaferezo ali izmenjavo plazme	
Infuzija sveže zmrznjene plazme	≥ 300 mg	300 mg na infuzijo sveže zmrznjene plazme	60 minut pred vsako infuzijo sveže zmrznjene plazme

Kratice: PP/PE/PI = plazmafereza/izmenjalna transfuzija s plazmo/infuzija plazme

Dodatni odmerek zdravila Epysqli je potreben ob sočasnem zdravljenju z intravenskim imunoglobulinom (i.v. Ig), kot je opisano spodaj (glejte poglavje 4.5):

Zadnji odmerek zdravila Epysqli	Dodatni odmerek zdravila Epysqli	Čas dodatnega odmerka zdravila Epysqli
≥ 900 mg	600 mg na cikel i.v. Ig	Tako ko je mogoče po ciklu i.v. Ig
≤ 600 mg	300 mg na cikel i.v. Ig	

Kratice: i.v. Ig = intravenski imunoglobulin

Spremljanje zdravljenja

Pri bolnikih z aHUS je treba spremljati znake in simptome trombotične mikroangiopatije (TMA) (glejte poglavje 4.4 Laboratorijsko spremljanje bolnikov z aHUS).

Priporočeno je, da se bolnik z zdravilom Epysqli zdravi celo življenje, razen če je prekinitev zdravljenja z zdravilom Epysqli klinično indicirana (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejši bolniki

Zdravilo Epysqli se lahko daje bolnikom, ki so stari 65 let ali več. Ni dokazov, da bi bili pri zdravljenju starejših ljudi potrebni posebni previdnostni ukrepi – čeprav so izkušnje z ekulizumabom pri tej populaciji bolnikov še vedno omejene.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.1).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost ekulizumaba pri bolnikih z okvaro jeter ni bila preučena.

Način uporabe

Zdravila Epysqli ni dovoljeno dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije. Zdravilo Epysqli se sme dajati izključno v obliki intravenske infuzije, kot je opisano v nadaljevanju.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčena raztopina zdravila Epysqli se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije pri odraslih oziroma 1–4-urne intravenske infuzije pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, s pomočjo kapalnega sistema, brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke.

Stanje bolnikov je treba spremljati eno uro po infuziji. Če pride med dajanjem zdravila Epysqli do neželene reakcije, je mogoče po presoji zdravnika infuzijo upočasniti ali ustaviti. Če se infuzija upočasni, skupni čas infuzije ne sme presegati dveh ur pri odraslih in štirih ur pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let.

Podatki o varnosti, ki podpirajo infuzije na domu, so omejeni, priporočajo se dodatni previdnostni ukrepi na domu, na primer razpoložljivost nujnega zdravljenja reakcij na infuzijo ali anafilaksije.

Reakcije na infuzijo so opisane v poglavjih 4.4 in 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, izdelke celic CHO ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravljenja z ekulizumabom ne smete uvajati pri bolnikih (glejte poglavje 4.4):

- z nezdravljeno okužbo z bakterijo *Neisseria meningitidis*,
- ki niso bili nedavno cepljeni proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, razen če prejemajo profilaktično zdravljenje z ustreznim antibiotikom, dokler ne mineta 2 tedna od cepljenja.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Ni pričakovati, da bi ekulizumab vplival na aplastično komponento anemije pri bolnikih s PNH.

Meningokokna okužba

Zaradi svojega načina delovanja ekulizumab povečuje bolnikovo dovzetnost za meningokokno okužbo (*Neisseria meningitidis*). Meningokokna bolezen je možna zaradi katerekoli serološke skupine. Za zmanjšanje tveganja okužbe morajo biti vsi bolniki cepljeni vsaj 2 tedna pred začetkom prejemanja ekulizumaba, razen če tveganje odložitve zdravljenja z ekulizumabom odtehta tveganja razvoja meningokokne okužbe. Bolniki, ki se začnejo zdraviti z ekulizumabom manj kot 2 tedna po prejemu tetravalentnega cepiva proti meningokokom, morajo prejeti ustrezno profilaktično antibiotično zdravljenje, dokler od cepljenja ne mineta 2 tedna. Cepiva proti vsem razpoložljivim seroskupinam, vključno z A, C, Y, W 135 in B, so priporočena pri preprečevanju pogosto patogenih meningokoknih serotipov. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.

Cepljenje lahko še bolj aktivira komplement. Zato se pri bolnikih z boleznimi, ki jih posreduje komplement, vključno s PNH in aHUS, lahko pojavijo močnejši znaki in simptomi njihove osnovne bolezni, na primer hemoliza (PNH) ali TMA (aHUS). Zato je treba bolnike po priporočenem cepljenju skrbno spremljati glede bolezenskih simptomov.

Cepljenje morda ne bo zadostovalo za preprečevanje meningokokne okužbe. Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z ekulizumabom, so poročali o primerih meningokokne okužbe z resnim ali s smrtnim izidom. Pri bolnikih, zdravljenih z ekulizumabom, se meningokokne okužbe pogosto začnejo s sepsa (glejte poglavje 4.8). Vse bolnike je treba nadzorovati glede zgodnjih znakov meningokokne okužbe, jih v primeru suma na okužbo nemudoma ovrednotiti ter jih po potrebi zdraviti z ustreznimi antibiotiki. Bolnike je treba obvestiti o teh znakih in simptomih ter ustreznih ukrepih, da bi lahko nemudoma poiskali medicinsko pomoč. Zdravniki se morajo z bolniki pogovoriti o koristih in tveganjih zdravljenja z ekulizumabom in jim predložiti vodnik za bolnike in kartico za bolnika (opis najdete v navodilih za uporabo).

Druge sistemske okužbe

Zaradi načina delovanja zdravila je treba pri bolnikih z aktivnimi sistemskimi okužbami zdravljenje z ekulizumabom izvajati previdno. Bolniki so lahko bolj dovzetni za okužbe, zlasti z bakterijo *Neisseria* in inkapsuliranimi bakterijami. Poročali so o resnih okužbah z vrsto *Neisseria* (poleg vrste *Neisseria meningitidis*), vključno z diseminiranimi gonokoknimi okužbami.

Bolnike je treba seznaniti z informacijami, ki so v navodilih za uporabo, da bi tako povečali njihovo pozornost za potencialno hude okužbe ter njihove znake in simptome. Zdravniki morajo svetovati bolnikom glede preprečevanja gonoreje.

Reakcije na infuzijo

Aplikacija ekulizumaba lahko privede do reakcije na infuzijo ali imunogenosti, ki lahko povzroči alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo). V kliničnih preskušanjih referenčnega zdravila je imel 1 (0,9 %) bolnik z generalizirano miastenijo gravis (gMG) reakcijo na infuzijo, ki je zahtevala prekinitev zdravljenja z ekulizumabom. Noben bolnik s PNH ali aHUS ni imel reakcije na infuzijo, ki bi zahtevala prekinitev zdravljenja z ekulizumabom. Pri vseh bolnikih s hudimi reakcijami na infuzijo je treba zdravljenje z ekulizumabom prekiniti in zagotoviti ustrezno terapijo.

Imunogenost

Med zdravljenjem z ekulizumabom se lahko razvijejo protitelesa proti ekulizumabu. Očitne korelacije med razvojem protiteles in kliničnim odzivom ali neželenimi učinki niso ugotovili.

Imunizacija

Pred začetkom zdravljenja z ekulizumabom je priporočljivo, da bolniki začnejo imunizacije v skladu z veljavnimi smernicami o imunizaciji. Poleg tega morajo biti vsi bolniki cepljeni proti meningokoknim okužbam vsaj 2 tedna pred začetkom prejemanja ekulizumaba, razen če tveganje odložitve zdravljenja z ekulizumabom odtehta tveganje razvoja meningokokne okužbe. Bolniki, ki se začnejo zdraviti z ekulizumabom manj kot 2 tedna po prejemu tetravalentnega cepiva proti meningokoku, morajo prejeti ustrezno profilaktično antibiotično zdravljenje, dokler od cepljenja ne mineta 2 tedna. Cepiva proti vsem razpoložljivim seroskupinam, vključno z A, C, Y, W 135 in B, so priporočena pri preprečevanju pogosto patogenih meningokoknih seroskupin. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje (glejte Meningokokna okužba).

Bolniki, mlajši od 18 let, morajo biti cepljeni proti *Haemophilus influenzae* in proti pnevmokoknim okužbam in dosledno upoštevati nacionalna priporočila glede cepljenja za vsako starostno skupino.

Cepljenje lahko še bolj aktivira komplement. Zato se pri bolnikih z boleznimi, ki jih posreduje komplement, vključno s PNH in aHUS, lahko pojavijo močnejši znaki in simptomi njihove osnovne bolezni, na primer hemoliza (PNH) ali TMA (aHUS). Zato je treba bolnike po priporočenem cepljenju skrbno spremljati glede bolezenskih simptomov.

Antikoagulantna terapija

Zdravljenje z ekulizumabom ne sme spremeniti antikoagulantne terapije.

Laboratorijsko spremljanje pri bolnikih s PNH

Pri bolnikih je treba spremljati znake in simptome intravaskularne hemolize, vključno z ravnmi serumske laktat dehidrogenaze (LDH). Bolnike, ki prejema ekulizumab, je treba podobno nadzirati glede intravaskularne hemolize z merjenjem ravni LDH ter po potrebi prilagoditi odmerek v okviru priporočene sheme odmerjanja 14 ± 2 dni med fazo vzdrževanja (največ vsakih 12 dni).

Laboratorijsko spremljanje pri bolnikih z aHUS

Bolnike z aHUS, ki prejema ekulizumab, je treba nadzirati glede trombotične mikroangiopatije z določanjem števila trombocitov, serumske LDH in serumskega kreatinina ter po potrebi prilagoditi odmerek v okviru priporočene sheme odmerjanja 14 ± 2 dni med fazo vzdrževanja (največ vsakih 12 dni).

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih s PNH

Pri bolnikih, ki prekinajo zdravljenje z ekulizumabom, je treba skrbno nadzirati znake in simptome resne intravaskularne hemolize. Resno hemolizo označujejo ravni LDH v serumu, višje od ravni pred zdravljenjem, v povezavi s katerikoli od naslednjih znakov: absolutno zmanjšanje velikosti klona PNH za več kot 25 % (ob odsotnosti razredčenja zaradi transfuzije) v času enega tedna ali manj; raven hemoglobina < 5 g/dl ali zmanjšanje za > 4 g/dl v času enega tedna ali manj; angina; sprememba duševnega stanja; 50 % zvišanje ravni serumskega kreatinina; ali tromboza. Vsakega bolnika, ki preneha uporabljati ekulizumab, je treba spremljati najmanj 8 tednov, da bi tako zaznali morebitno resno hemolizo in druge reakcije.

V primeru resne hemolize po prekinitvi zdravljenja z ekulizumabom razmislite o naslednjih postopkih/načinah zdravljenja: transfuzija krvi (koncentriranih eritrocitov) ali izmenjalna transfuzija, če je eritrocitov PNH > 50 % vseh eritrocitov (izmerjeno s pretočno citometrijo); antikoagulacija; kortikosteroidi; ali ponovna uvedba ekulizumaba. V kliničnih preskušanjih PNH je 16 bolnikov prekinilo shemo zdravljenja z ekulizumabom. Resna hemoliza ni bila opažena.

Prekinitiv zdravljenja pri bolnikih z aHUS

Zaplete trombotične mikroangiopatije (TMA) so pri nekaterih bolnikih opazili že 4 tedne in do 127 tednov po prekinitvi zdravljenja z ekulizumabom. Prekinitiv zdravljenja pride v poštev le, če je medicinsko upravičena.

V kliničnih študijah aHUS je 61 bolnikov (21 pediatričnih bolnikov) prekinilo zdravljenje z ekulizumabom z medianim obdobjem spremljanja 24 tednov. Po prekinitvi zdravljenja so opazili petnajst hudih zapletov trombotične mikroangiopatije (TMA) pri 12 bolnikih, 2 huda zapleta TMA pa sta se pojavila pri še dveh bolnikih, ki sta prejela shemo zmanjšane odmerjanja ekulizumaba zunaj odobrene sheme odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Hudi zapleti TMA so se pojavili pri bolnikih ne glede na to, ali so imeli identificirano genetsko mutacijo, polimorfizem z velikim tveganjem ali avtoprotitelesa. Pri teh bolnikih so se pojavili dodatni resni medicinski zapleti, ki so vključevali močno poslabšanje funkcije ledvic, hospitalizacijo zaradi bolezni in napredovanje v bolezen ledvic v končnem stadiju, zaradi katere je bila potrebna dializa. Kljub temu, da je bilo po prekinitvi zdravljenja z ekulizumabom zdravilo spet uvedeno, je pri enem bolniku bolezen napredovala v bolezen ledvic v končnem stadiju.

Pri bolnikih z aHUS, ki prekinajo zdravljenje z ekulizumabom, je treba skrbno nadzirati znake in simptome hudih zapletov trombotične mikroangiopatije. Spremljanje mogoče ne bo zadostovalo za napoved ali preprečitev težkih zapletov trombotične mikroangiopatije pri bolnikih z aHUS po ukinitvi ekulizumaba.

Hude zaplete trombotične mikroangiopatije po prekinitvi zdravljenja lahko ugotovimo z (i) dvema katerima koli ali ponavljajočimi se meritvami posameznih naslednjih parametrov: znižanje števila trombocitov za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ali najvišjo vrednostjo med zdravljenjem z ekulizumabom; zvišanje serumskega kreatinina za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ali najnižjo vrednostjo med zdravljenjem z ekulizumabom ali zvišanje serumske LDH za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščno vrednostjo ali najnižjo vrednostjo med zdravljenjem z ekulizumabom; ali (ii) s katerim koli od naslednjih: sprememba mentalnega stanja ali napadi krčev, angina ali dispneja ali tromboza.

V primeru hudih zapletov trombotične mikroangiopatije po prekinitvi zdravljenja z ekulizumabom razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z ekulizumabom, podpornem zdravljenju s PE/PI ali za ustrezen organ specifičnih podpornih ukrepov, vključno s podporo ledvic z dializo, podporo dihal z mehansko ventilacijo ali antikoagulacijo.

Izobraževalno gradivo

Vsi zdravniki, ki nameravajo predpisovati ekulizumab, morajo pred predpisovanjem zagotoviti, da so seznanjeni z vodnikom za zdravstvene delavce. Zdravniki se morajo z bolniki pogovoriti o koristih in tveganjih zdravljenja z ekulizumabom in jih oskrbeti z vodnikom za bolnike ter s kartico za bolnika.

Bolnikom je treba naročiti, da morajo v primeru, če se pojavi zvišana telesna temperatura, glavobol, ki ga spremlja zvišana telesna temperatura, in/ali otrdel vrat ali občutljivost na svetlobo, nemudoma poiskati zdravniško pomoč, saj so lahko ti znaki pokazatelji meningokokne okužbe.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, to zdravilo vsebuje 0,47 g natrija na 240 ml pri največjem odmerku, kar je enako 23,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Po redčenju s 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, to zdravilo vsebuje 0,26 g natrija na 240 ml pri največjem odmerku, kar je enako 12,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 6,6 mg polisorbata 80 v eni viali (30 ml viala), kar je enako 0,66 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso več kot 10 kg in je enako 1,32 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za pediatrične bolnike s telesno maso od 5 kg do < 10 kg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Na podlagi možnega zaviralnega učinka ekulizumaba na citotoksičnost rituksimaba, odvisno od komplementa, utegne ekulizumab zmanjšati pričakovane farmakodinamične učinke rituksimaba.

Dokazano je bilo, da izmenjalna transfuzija s plazmo (PE), plazmafereza (PP), infuzija sveže zamrznjene plazme (PI) in intravenski imunoglobulin (i.v. Ig) zmanjšujejo raven ekulizumaba v serumu. V teh primerih je potreben dodatni odmerek ekulizumaba. Za smernice v primeru sočasnega zdravljenja s PE, PP, PI ali i.v. Ig glejte poglavje 4.2.

Sočasna uporaba ekulizumaba z intravenskim imunoglobulinom (i.v. Ig) lahko zmanjša učinkovitost ekulizumaba. Skrbno spremljajte glede zmanjšane učinkovitosti ekulizumaba.

Sočasna uporaba ekulizumaba z blokatorji neonatalnih Fc receptorjev (FcRn) lahko zmanjša sistemsko izpostavljenost in učinkovitost ekulizumaba. Skrbno spremljajte glede zmanjšane učinkovitosti ekulizumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Pri ženskah v rodni dobi je treba razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije za preprečevanje nosečnosti med zdravljenjem in še za vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku zdravljenja z ekulizumabom.

Nosečnost

Ni dobro kontroliranih študij pri nosečnicah, zdravljenih z ekulizumabom. Podatki o majhnem številu ekulizumabu izpostavljenih nosečnosti (manj kot 300 izidov nosečnosti) kažejo, da tveganje fetalnih malformacij ali toksičnosti za plod in novorojenčka ni zvečano. Vendar zaradi pomanjkanja dobro kontroliranih študij negotovosti ostajajo. Zato je priporočljiva analiza tveganja in koristi pri posamezni bolnici pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem nosečnic z ekulizumabom. Če se oceni, da je takšno zdravljenje med nosečnostjo potrebno, je priporočljivo skrbno spremljanje matere in ploda v skladu z lokalnimi smernicami.

Študij razmnoževanja pri živalih z ekulizumabom niso opravili (glejte poglavje 5.3).

Znano je, da človeški IgG prečkajo placentalno bariero pri človeku, zato bi ekulizumab morda lahko povzročil zaviranje terminalnega komplemента v krvnem obtoku ploda. Zato se sme ekulizumab nosečnici dajati samo, če je to nedvomno potrebno.

Dojenje

Ne pričakujemo učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka, ker omejeni podatki, ki so na voljo, kažejo, da se ekulizumab pri človeku ne izloča v materino mleko. Ker pa je na voljo malo podatkov, je treba pretehtati razvojne in zdravstvene koristi dojenja in materino klinično potrebo po ekulizumabu ter vse možne neželene učinke na dojenega otroka zaradi ekulizumaba in zaradi materine osnovne bolezni.

Plodnost

Posebne študije o vplivu ekulizumaba na sposobnost razmnoževanja niso bile izvedene.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ekulizumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Podporne podatke o varnosti so pridobili iz 33 zaključenih kliničnih preskušanj, v katere je bilo vključenih 1555 bolnikov, ki so bili izpostavljeni ekulizumabu v skupinah bolezni, posredovanih s komplementom, vključno s PNH, atipičnim hemolitičnim uremičnim sindromom (aHUS), gMG in specifično obliko nevromielitisa vidnega živca (NMOSD). Najpogostejši neželeni učinek je bil glavobol (ki se je pojavil večinoma v začetni fazi odmerjanja), najresnejši neželeni učinek pa je bila meningokokna okužba.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Preglednica 1 navaja opazovane neželene učinke iz spontanega poročanja in iz zaključenih kliničnih preskušanj z ekulizumabom, vključno s študijami PNH, aHUS, refraktarne gMG in NMOSD. Neželeni učinki, o katerih so pri uporabi ekulizumaba poročali zelo pogosto ($\geq 1/10$), pogosto ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) ali neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov), so navedeni glede na organski sistem in priporočeni izraz. Znotraj vsake pogostnostne skupine so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki ekulizumaba v kliničnih preskušanjih, o katerih so poročali pri bolnikih s PNH, aHUS, refraktarno gMG in NMOSD in pri izkušnjah iz obdobja trženja

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		pljučnica, okužba zgornjih dihal, bronhitis, vnetje nosu in žrela, okužba sečil, oralni herpes	meningokokna okužba ^b , sepsa, septični šok, peritonitis, okužba spodnjih dihal, okužba z glivicami, virusna okužba, absces ^a , celulitis, gripa, okužba prebavil, cistitis, okužba, sinuzitis, vnetje dlesni	okužba z bakterijo <i>Aspergillus</i> ^c , bakterijski artritis ^c , gonokokna okužba genitourinarnega trakta, okužba z bakterijo <i>Haemophilus</i> , impetigo	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				maligni melanom, mielodisplastični sindrom	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, anemija	trombocitopenija, limfopenija	hemoliza*, abnormalni faktor strjevanja krvi, aglutinacija rdečih krvničk, koagulopatija	
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija, preobčutljivost		
Bolezni endokrinega sistema				Gravesova bolezen	
Presnovne in prehranske motnje			izguba teka		
Psihiatrične motnje		nespečnost	depresija, anksioznost, nihanje razpoloženja, motnje spanja	nenormalne sanje, motnje spanja	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, disgevizija	mravljinčenje, tremor, disgevizija, sinkopa	sinkopa	
Očesne bolezni			zamegljen vid	draženje veznice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, vrtoglavica		
Srčne bolezni			palpitacije		
Žilne bolezni		hipertenzija	pospešena hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, venske motnje	hematom	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, bolečina v ustih in žrelu	dispneja, epistaksa, draženje v žrelu, zamašen nos, rinoreja		

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	Občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)	Redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni prebavil		driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu	zaprtje, dispepsija, napihnjen trebuh	gastroezofagealna refluksna bolezen, boleče dlesni	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana gamaglutamil transferaza	zlatenica	poškodba jeter
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus, alopecija	urtikarija, eritem, petehije, hiperhidroza, suha koža	dermatitis, razbarvanje kože	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mialgija	mišični spazmi, kostna bolečina, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu, otekanje sklepa, bolečina v udu	trizem	
Bolezni sečil			okvara ledvic, disurija, hematurija		
Motnje reprodukcije in dojk			spontana erekcija penisa	menstrualne motnje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, utrujenost, gripi podobna bolezen	edem, nelagodje v prsnem košu, astenija, bolečina v prsnem košu, bolečina na mestu infundiranja, mrzlica	ekstravazacija, mravljinčenje na mestu infundiranja, občutek vročine	
Preiskave			znižan hematokrit, znižan hemoglobin	pozitiven Coombsov test ^c	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija, povezana z infuzijo			

Vključene študije: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozitis (C99-006), refraktarna gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (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), psoriaza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). verzija 26.1 MedDRA.

*Glejte odstavek Opis izbranih neželenih učinkov.

^a Absces vključuje naslednjo skupino prednostnih izrazov: absces uda, absces debelega črevesa, ledvični absces, podkožni absces, zobni absces, jetrni absces, perirektalni absces, rektalni absces.

^b Meningokokna infekcija vključuje naslednjo skupino prednostnih izrazov: meningokokna infekcija, meningokokna sepsa, meningokokni meningitis.

^c Neželeni učinki, ugotovljeni v poročilih po prihodu zdravila na trg.

^d Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov po prihodu zdravila na trg.

Opis izbranih neželenih učinkov

V vseh kliničnih preskušanjih je bil najbolj resen neželeni učinek meningokokna sepsa, s katero se pogosto začnejo meningokokne okužbe pri bolnikih, zdravljenih z ekulizumabom (glejte poglavje 4.4). Poročali so o drugih primerih bakterij *Neisseria species*, vključno s sepsa z bakterijo *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* nespecificirana.

Pri bolnikih so ugotovili protitelesa proti ekulizumabu. Kot pri vseh beljakovinah obstaja možnost za pojav imunogenosti.

Poročali so o primerih hemolize pri izpuščenem odmerku ali nepravočasnem dajanju odmerka ekulizumaba v kliničnih preskušanjih PNH (glejte tudi poglavje 4.4).

Poročali so o primerih zapleta trombotične mikroangiopatije pri izpuščenem odmerku ali nepravočasnem dajanju odmerka ekulizumaba v kliničnih preskušanjih aHUS (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih in mladostniških bolnikih s PNH (starih od 11 do manj kot 18 let), ki so bili vključeni v pediatrično študijo PNH M07-005, se je zdel varnostni profil podoben, kot so ga opazovali pri odraslih bolnikih. Najpogostejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri pediatričnih bolnikih, je bil glavobol.

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih z aHUS (starih od 2 meseca do manj kot 18 let), ki so bili vključeni v študije aHUS C08-002, C08-003, C09-001r in C10-003, se je zdel podoben kot tisti, ki so ga opazovali pri odraslih bolnikih z aHUS. Varnostni profili pri različnih pediatričnih starostnih podskupinah so se zdeli podobni.

Druge posebne populacije

Starejši

V študiji ekulizumaba niso poročali o splošnih razlikah v varnosti med starejšimi (≥ 65 let) in mlajšimi (< 65 let) bolniki z refraktarno gMG (glejte poglavje 5.1).

Bolniki z drugimi boleznimi

Podatki o varnosti iz drugih kliničnih preskušanj

Podporni podatki o varnosti so bili pridobljeni v 12 zaključenih kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo ekulizumabu izpostavljenih 934 bolnikov iz drugih skupin bolezni, ki niso PNH, aHUS, refraktarna gMG ali NMOSD. Pri enem necepljenem bolniku, pri katerem je bila diagnosticirana idiopatska membranska glomerulonefropatija, se je pojavil meningokokni meningitis. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z drugimi boleznimi, ki niso PNH, aHUS, refraktarna gMG ali NMOSD, so bili podobni tistim, o katerih so poročali pri bolnikih s PNH, aHUS, refraktarno gMG ali NMOSD (glejte preglednico 1). V teh kliničnih preskušanjih se niso pojavili specifični neželeni učinki.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Iz nobene od kliničnih študij ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ01

Ekulizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo IgG_{2/4k}, ki se veže na beljakovino humanega komplementa C5 in s tem zavira aktiviranje terminalnega komplementa. Protitelo ekulizumaba vsebuje humane konstantne regije in murinske komplementarnost določajoče regije, presajene na humani okvir lahkih in težkih verig z variabilnimi regijami. Ekulizumab je sestavljeno iz dveh težkih verig s 448 aminokislinami in dveh lahkih verig z 214 aminokislinami ter ima molekulsko maso približno 148 kDa.

Zdravilo Epysqli se proizvaja v ekspresijskem sistemu celične linije CHO in je prečiščeno z afinitetno in ionsko izmenjevalno kromatografijo. Proces proizvodnje učinkovine vključuje tudi specifične postopke inaktivacije in odstranitve virusov.

Zdravilo Epysqli is je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Ekulizumab, učinkovina zdravila Epysqli, je zaviralec terminalnega komplementa, ki se specifično veže na beljakovino komplementa C5 z visoko afiniteto in s tem zavira njeno cepitev na C5a in C5b ter preprečuje nastanek terminalnega kompleksa komplementa C5b-9. Ekulizumab ohrani prvotne komponente aktivacije komplementa, ki so bistvene za opsonizacijo mikroorganizmov in očistek imunskih kompleksov.

Pri bolnikih s PNH sta zaradi zdravljenja z ekulizumabom zavrti nekontrolirana aktivacija terminalnega komplementa in posledična intravaskularna hemoliza, ki je posredovana s komplementom.

Pri večini bolnikov s PNH serumske koncentracije ekulizumaba približno 35 mikrogramov/ml zadoščajo za praktično popolno zavrtje intravaskularne hemolize, posredovane s terminalnim komplementom.

Kronična uporaba ekulizumaba je pri PNH povzročila hitro in trajno zmanjšanje hemolize, pogojene s komplementom.

Pri bolnikih z aHUS sta zaradi zdravljenja z ekulizumabom zavrti nekontrolirana aktivacija terminalnega komplementa in posledična trombotična mikroangiopatija, ki je posredovana s komplementom.

Pri vseh bolnikih, ki so prejeli ekulizumab po priporočilih, je prišlo do hitrega in vztrajnega zmanjšanja aktivnosti terminalnega komplementa. Pri vseh bolnikih z aHUS serumske koncentracije ekulizumaba približno 50–100 mikrogramov/ml zadoščajo za praktično popolno zavrtje aktivnosti terminalnega komplementa.

Pri aHUS je kronična uporaba ekulizumaba povzročila hitro in trajno zmanjšanje trombotične mikroangiopatije, posredovane s komplementom.

Klinična učinkovitost in varnost

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Varnost in učinkovitost ekulizumaba pri bolnikih s PNH s hemolizo so preučevali v okviru 26-tedenske randomizirane dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije (C04-001). Bolniki s PNH so bili z ekulizumabom zdravljeni tudi v okviru 52-tedenske študije z enim krakom (C04-002) ter v okviru dolgoročne podaljšane študije (E05-001). Pred pričetkom jemanja ekulizumaba so bili bolniki cepljeni proti meningokokom. V vseh študijah je bil odmerek ekulizumaba 600 mg vsakih 7 ± 2 dni v obdobju 4 tednov, čemur je sledil odmerek 900 mg 7 ± 2 dni kasneje in nato odmerek 900 mg vsakih

14 ± 2 dni med celotnim trajanjem študije. Ekulizumab je bil apliciran v obliki 25–45-minutne (35 minut ± 10 minut) intravenske infuzije. Zasnovali so tudi opazovalni, neintervencijski register bolnikov s PNH (M07-001) za opredelitev naravnega poteka PNH pri nezdravljenih bolnikih in kliničnih izidov med zdravljenjem z ekulizumabom.

V študiji C04-001 (TRIUMPH) so bili bolniki s PNH z vsaj 4 transfuzijami v preteklih 12 mesecih, z najmanj 10 % celic PNH, kar je bilo potrjeno s pretočno citometrijo, ter najmanj 100 000 trombociti na mikroliter randomizirani bodisi na zdravljenje z ekulizumabom (n = 43) ali na prejemanje placeba (n = 44). Pred randomizacijo so bili vsi bolniki na uvodnem opazovanju, da bi tako lahko potrdili potrebo po transfuziji eritrocitov in ugotovili koncentracijo hemoglobina (»nastavitveno točko«), ki bi naj določila stabilizacijo hemoglobina pri posameznem bolniku ter izide transfuzij(e). Nastavitvena točka za hemoglobin je bila največ 9 g/dl pri bolnikih s simptomi oziroma največ 7 g/dl pri bolnikih brez simptomov. Končni stanji primarne učinkovitosti sta bili stabilizacija hemoglobina (bolniki, pri katerih se je koncentracija hemoglobina vzdrževala nad nastavitveno točko za hemoglobin ter pri katerih se transfuzija eritrocitov ni izvajala v celotnem 26-tedenskem obdobju) ter potreba po transfuziji krvi. Utrujenost in z zdravjem povezana kakovost življenja sta bili relevantni sekundarni končni stanji.

Hemolizo so nadzirali predvsem z merjenjem ravni LDH v serumu, delež eritrocitov PNH pa s pretočno citometrijo. Bolniki, ki so predhodno prejeli antikoagulate in sistemske kortikosteroide, so nadaljevali z jemanjem teh zdravil. Glavne izhodiščne karakteristike so bile uravnotežene (glejte preglednico 2).

V nekontrolirani študiji C04-002 (SHEPHERD) so bolniki s PNH, ki so prejeli najmanj eno transfuzijo v zadnjih 24 mesecih in najmanj 30 000 trombocitov na mikroliter, prejeli ekulizumab 52 tednov. Sočasno uporabljana zdravila so vključevala antitrombotike pri 63 % bolnikov in sistemske kortikosteroide pri 40 % bolnikov. Izhodiščne karakteristike so prikazane v preglednici 2.

Preglednica 2: Demografske in druge značilnosti bolnikov v študijah C04-001 in C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	Ekulizumab N = 97
Povprečna starost (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Spol – ženski (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Anamneza aplastične anemije ali MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Sočasno zdrav. z antikoagulantami (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Sočasno zdrav. s steroidi/imunosupresivi (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Prekinjeno zdravljenje	10	2	1
Koncentrirani eritrociti v preteklih 12 mesecih (mediana (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Povprečna raven Hb (g/dl) v nastavitveni točki (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Raven LDH pred zdravljenjem (mediana, enot/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Prosti hemoglobin, izhodiščna vrednost (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

V študiji TRIUMPH so imeli sodelujoči bolniki, zdravljeni z ekulizumabom, pomembno zmanjšano ($p < 0,001$) hemolizo, kar je privedlo do izboljšanja slabokrvnosti, kakor to kaže večja stabilizacija hemoglobina in zmanjšanje potrebe po transfuziji eritrocitov v primerjavi z bolniki, zdravljenimi s placebom (glejte preglednico 3). Ti učinki so bili opaženi pri bolnikih iz vseh treh plasti, opredeljenih glede na število transfuzij eritrocitov pred študijo (4–14 enot; 15–25 enot; > 25 enot). Po 3 tednih zdravljenja z ekulizumabom so bolniki poročali o manjši utrujenosti in izboljšanju z zdravjem povezane kakovosti življenja. Zaradi velikosti vzorca in trajanja študije ni bilo mogoče določiti vpliva ekulizumaba na trombotične zaplete. Pri študiji SHEPHERD je 96 od 97 vključenih bolnikov dokončalo študijo (en bolnik je umrl zaradi trombotičnega zapleta). Doseženo je bilo trajno zmanjšanje intravaskularne hemolize, merjene z ravno LDH v serumu, v času zdravljenja, kar je

privedlo do povečane nepotrebnosti transfuzije, zmanjšanja potrebe po transfuziji eritrocitov in zmanjšanja utrujenosti. Glejte preglednico 3.

Preglednica 3: Izidi učinkovitosti v študijah C04-001 in C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	P – vrednost	Ekulizumab N = 97	P – vrednost
Odstotek bolnikov s stabilizirano ravno hemoglobina ob koncu študije	0	49	< 0,001	N/A	
Koncentrirani eritrociti, prejeti s transfuzijo med zdravljenjem (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Nepotrebnost transfuzije med zdravljenjem (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Raven LDH ob koncu študije (mediana, enot/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC ob koncu študije (mediana, enot/l x dan)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Prosti hemoglobin ob koncu študije (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Utrujenost po FACIT (velikost učinka)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Rezultati za študijo C04-002 se nanašajo na primerjavo stanja pred zdravljenjem s stanjem po zdravljenju.

Od 195 bolnikov iz študij C04-001 in C04-002 ter drugih izhodiščnih študij so bili tisti bolniki s PNH, ki so bili zdravljeni z ekulizumabom, vključeni v dolgoročno podaljšano študijo (E05-001). Pri vseh bolnikih je bilo ohranjeno zmanjšanje intravaskularne hemolize v celotnem obdobju izpostavljenosti ekulizumabu, trajajočem od 10 do 54 mesecev. Pri zdravljenju z ekulizumabom je prišlo do manjšega števila trombotičnih dogodkov kot v enako dolgem obdobju pred zdravljenjem. Vendar pa se je ta ugotovitev pokazala pri nekontroliranih kliničnih preskušanjih.

Register PNH (M07-001) so uporabili za oceno učinkovitosti ekulizumaba pri bolnikih s PNH brez anamneze transfuzije eritrocitov. Ti bolniki so imeli veliko aktivnost bolezni, kar je opredeljeno z zvečano hemolizo ($LDH \geq 1,5 \times$ zgornja meja normale) in prisotnostjo povezanih kliničnih simptomov: utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, zasoplost (dispneja), anemija (hemoglobin < 100 g/l), večji neželeni žilni dogodek (vključno s trombozo), disfagija ali erektilne motnje.

V registru PNH so pri bolnikih, zdravljenih z ekulizumabom, opazili zmanjšano hemolizo in manj povezanih simptomov. Po šestih mesecih so imeli bolniki, zdravljeni z ekulizumabom, brez anamneze transfuzije eritrocitov pomembno ($p < 0,001$) znižane ravni LDH (mediana LDH 305 enot/l; preglednica 4). Poleg tega je 74 % bolnikov brez anamneze transfuzije in zdravljenih z ekulizumabom opazilo klinično pomembno izboljšanje utrujenosti po lestvici FACIT (t.j., zvišanje za 4 točke ali več) in 84 % po lestvici EORTC (t.j., znižanje za 10 točk ali več).

Preglednica 4: Izidi učinkovitosti (raven LDH in utrujenost po FACIT) pri bolnikih s PNH brez anamneze transfuzije v M07-001

M07-001	
Parameter	Ekulizumab Brez transfuzije
Raven LDH ob izhodišču (mediana, enot/l)	N = 43 1447
Raven LDH po 6 mesecih (mediana, enot/l)	N = 36 305
Utrujenost po lestvici FACIT ob izhodišču (mediana)	N = 25 32
Utrujenost po lestvici FACIT ob zadnji razpoložljivi oceni (mediana)	N = 31 44

Utrujenost po FACIT je merjena na lestvici od 0-52, višje vrednosti pomenijo manjšo utrujenost.

Atipični hemolitično uremični sindrom

Za oceno učinkovitosti zdravljenja aHUS z ekulizumabom so uporabili podatke, pridobljene pri 100 bolnikih v štirih prospektivnih kontroliranih študijah, treh pri odraslih in mladostniških bolnikih (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), eni pri pediatričnih in mladostniških bolnikih (C10-003) in pri 30 bolnikih v eni retrospektivni študiji (C09-001r).

Študija C08-002A/B je bila prospektivna, kontrolirana, odprta študija, ki je vključevala bolnike v zgodnji fazi aHUS z znaki klinično izražene trombotične mikroangiopatije s številom trombocitov $\leq 150 \times 10^9/l$ kljub PE/PI in z vrednostmi LDH in serumskega kreatinina nad normalnimi vrednostmi. Študija C08-003A/B je bila prospektivna, kontrolirana, odprta študija, ki je vključevala bolnike z dolgotrajnim aHUS brez očitnih znakov klinično izražene trombotične mikroangiopatije, ki so prejeli kronično PE/PI (≥ 1 PE/PI terapija vsake dva tedna in ne več kot 3 terapije PE/PI na teden vsaj 8 tednov pred prvim odmerkom). Bolniki iz obeh prospektivnih študij so bili 26 tednov zdravljeni z ekulizumabom in vsi bolniki so bili vključeni v dolgotrajen, odprt podaljšek študije. Vsi bolniki, ki so bili vključeni v obe prospektivni študiji, so imeli raven ADAMTS-13 nad 5 %.

Pred prejemom ekulizumaba so bili bolniki cepljeni proti meningokokom ali pa so prejeli ustrezno antibiotično profilakso z ustreznim antibiotikom, dokler nista minila 2 tedna po cepljenju. V vseh študijah je bil odmerek ekulizumaba pri odraslih in mladostnih bolnikih z aHUS 900 mg vsakih 7 ± 2 dni 4 tedne, čemur je sledil odmerek 1200 mg 7 ± 2 dni in nato 1200 mg vsakih 14 ± 2 dni ves čas trajanja študije. Ekulizumab so dobili v obliki 35-minutne intravenske infuzije. Shema odmerjanja pri pediatričnih bolnikih in mladostnikih s telesno maso manj kot 40 kg je temeljila na farmakokinetični (FK) simulaciji, ki je določila priporočeni odmerek in shemo na osnovi telesne mase (glejte poglavje 4.2).

Primarna končna cilja sta vključevala spremembo števila trombocitov od izhodišča v študiji C08-002A/B in stanje brez dogodkov trombotične mikroangiopatije v študiji C08-003A/B. Dodatni končni cilji so vključevali delež intervencij TMA, hematološko normalizacijo, popoln TMA odgovor, spremembe LDH, ledvično funkcijo in kakovost življenja. Stanje brez TMA dogodkov je bilo definirano kot odsotnost naslednjih parametrov vsaj 12 tednov: znižanje števila trombocitov za > 25 % od izhodišča, PE/PI in nova dializa. Intervencije TMA so bile definirane kot PE/PI ali nova dializa. Hematološka normalizacija je bila definirana kot normalizacija števila trombocitov in stabilna raven LDH ob ≥ 2 zaporednih meritvah v ≥ 4 tednih. Popoln TMA odgovor je bil definiran kot hematološka normalizacija in ≥ 25 % znižanje ravni serumskega kreatinina, ki je bilo stabilno ob ≥ 2 zaporednih meritvah v ≥ 4 tednih.

Izhodiščne značilnosti so prikazane v preglednici 5.

Preglednica 5: Demografske in druge značilnosti bolnikov v študijah C08-002A/B in C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B ekulizumab N = 17	C08-003A/B ekulizumab N = 20
Čas od prve diagnoze do presejalnih testov v mesecih, mediana (min, maks)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Čas od nedavno klinično izražene TMA do presejalnih testov v mesecih, mediana (min, maks)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Število terapij PE/PI za nedavno klinično izražene TMA, mediana (min, maks)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Število terapij PE/PI v 7 dneh pred prvim odmerkom ekulizumaba, mediana (min, maks)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Izhodiščno število trombocitov ($\times 10^9/l$), povprečje (SD)	109 (32)	228 (78)
Izhodiščna LDH (enot/l), povprečje (SD)	323 (138)	223 (70)
Bolniki brez identificirane mutacije, n (%)	4 (24)	6 (30)

Bolniki v študiji aHUS C08-002A/B so prejeli ekulizumab najmanj 26 tednov. Po zaključenem začetnem 26-tedenskem obdobju zdravljenja je večina bolnikov nadaljevala zdravljenje z ekulizumabom in je bila vključena v podaljšek študije. V študiji aHUS C08-002A/B je bilo mediano trajanje zdravljenja z ekulizumabom približno 100 tednov (razpon: 2 tedna do 145 tednov).

Po začetku zdravljenja z ekulizumabom so opazili znižanje aktivnosti terminalnega komplementa in zvišanje števila trombocitov glede na izhodišče. Znižanje aktivnosti terminalnega komplementa so opazili pri vseh bolnikih po začetku zdravljenja z ekulizumabom. V preglednici 6 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo aHUS C08-002A/B. Vse stopnje ciljev študije učinkovitosti so se izboljšale ali ostale nespremenjene ves čas dveletnega zdravljenja. Vsi bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, so vzdrževali popoln TMA odgovor. Ko so zdravljenje nadaljevali po 26. tednu, sta še dva dodatna bolnika dosegla in vzdrževala popoln TMA odgovor zaradi normalizacije LDH (1 bolnik) in znižanja serumskega kreatinina (2 bolnika).

Med zdravljenjem z ekulizumabom se je izboljšalo in ostalo izboljšano delovanje ledvic, ki ga merimo z eGFR. Štirje od petih bolnikov, ki so potrebovali dializo ob vstopu v študijo, so z dializo za čas zdravljenja z ekulizumabom prekinili in pri enem bolniku je bila potrebna nova dializa. Bolniki so poročali o izboljšanju kakovosti življenja (QoL).

V študiji aHUS C08-002A/B so podobne učinke zdravljenja z ekulizumabom opažali pri bolnikih z identificiranimi mutacijami genov, ki kodirajo proteine regulatornih faktorjev komplementa, ali brez njih.

Bolniki v študiji aHUS C08-003A/B so prejeli ekulizumab najmanj 26 tednov. Po zaključenem začetnem 26-tedenskem obdobju zdravljenja je večina bolnikov nadaljevala zdravljenje z ekulizumabom in je bila vključena v podaljšek študije. V študiji aHUS C08-003A/B je bilo mediano trajanje zdravljenja z ekulizumabom približno 114 tednov (razpon: od 26 do 129 tednov). V preglednici 6 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo aHUS C08-003A/B.

V študiji aHUS C08-003A/B so podobne učinke zdravljenja z ekulizumabom opažali pri bolnikih z identificiranimi mutacijami genov, ki kodirajo proteine regulatornih faktorjev komplementa, ali brez njih. Znižanje aktivnosti terminalnega komplementa so opazili pri vseh bolnikih po začetku zdravljenja z ekulizumabom. Vse stopnje ciljev študije učinkovitosti so se izboljšale ali ostale nespremenjene ves čas dveletnega zdravljenja. Vsi bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, so vzdrževali popoln TMA odgovor. Ko so zdravljenje nadaljevali po 26. tednu, je še šest dodatnih bolnikov doseglo in vzdrževalo popoln TMA odgovor zaradi znižanja serumskega kreatinina. Noben bolnik ob zdravljenju z ekulizumabom ni potreboval nove dialize. Ledvično delovanje, ki ga merimo z mediano eGFR, se je izboljšalo med zdravljenjem z ekulizumabom.

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v prospektivnih študijah aHUS C08-002A/B in C08-003A/B

	C08-002A/B		C08-003A/B	
	N = 17		N = 20	
	pri 26 tednih	pri 2 letih ¹	pri 26 tednih	pri 2 letih ¹
Normalizacija števila trombocitov Vsi bolniki, n (%) (95-% IZ) Bolniki z nenormalnim izhodiščem, n/n (%)	14 (82) (57–96) 13/15 (87)	15 (88) (64–99) 13/15 (87)	18 (90) (68–99) 1/3 (33)	18 (90) (68–99) 1/3 (33)
Stanje brez TMA dogodkov, n (%) (95-% IZ)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
Delež intervencij TMA Dnevni delež pred ekulizumabom, mediana (min, maks) Dnevni delež med ekulizumabom, mediana (min, maks) <i>p</i> -vrednost	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>p</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>p</i> < 0,0001
Izboljšanje CKD za ≥ 1 stopnjo, n (%) (95-% IZ)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
Sprememba eGFR ml/min/1,73 m ² : mediana (razpon)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Izboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95-% IZ)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Sprememba hemoglobina > 20 g/l, n (%) (95-% IZ)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Hematološka normalizacija, n (%) (95-% IZ)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Popoln TMA odgovor, n (%) (95-% IZ)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11 (55) (32–77)

¹ Ob koncu zbiranja podatkov (20. aprila 2012).² Študija C08-002: 3 bolniki so prejeli ESA, kar je bilo prekinjeno po začetku zdravljenja z ekulizumabom.³ Študija C08-003: 8 bolnikov je prejelo ESA, kar je bilo prekinjeno pri 3 med zdravljenjem z ekulizumabom.

V študijo aHUS C10-004 je bilo vključenih 41 bolnikov, ki so kazali znake trombotične mikroangiopatije (TMA). Da so bolniki izpolnili pogoje za vključitev, so morali imeti število trombocitov manjše od spodnje meje normalnega razpona (LLN - lower limit of normal range), znake hemolize, npr. zvišanje serumske LDH, in serumski kreatinin nad zgornjo mejo normalne vrednosti, brez potrebe po kronični dializi. Mediana starost bolnikov je bila 35 (razpon: od 18 do 80) let. Vsi bolniki, vključeni v študijo aHUS C10-004, so imeli raven ADAMTS-13 nad 5 %. Enainpetdeset odstotkov bolnikov je imelo identificirano mutacijo regulativnega faktorja komplementa ali avtoprotitelo. Vsega skupaj 35 bolnikov je pred ekulizumabom prejelo PE/PI. V preglednici 7 so povzete ključne izhodiščne klinične in z boleznijo povezane značilnosti bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-004.

Preglednica 7: Izhodiščne značilnosti bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-004

Parameter	Študija aHUS C10-004 N = 41
čas od diagnoze aHUS do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks)	0,79 (0,03; 311)
čas od trenutne klinične manifestacije TMA do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks)	0,52 (0,03; 19)
izhodiščno število trombocitov ($\times 10^9/l$), mediana (min, maks)	125 (16; 332)
izhodiščna LDH (enot/l), mediana (min, maks)	375 (131; 3318)
izhodiščna eGFR (ml/min/1,73 m ²), mediana (min, maks)	10 (6; 53)

Bolniki v študiji aHUS C10-004 so prejeli ekulizumab najmanj 26 tednov. Po dokončanju začetnega 26-tedenskega obdobja zdravljenja je večina bolnikov izbrala nadaljevanje zdravljenja s kroničnim odmerjanjem.

Po uvedbi ekulizumaba so opazili zmanjšanje aktivnosti terminalnega kompleksa in zvečanje števila trombocitov glede na izhodišče. Ekulizumab je zmanjšal znake aktivnosti TMA, posredovane s kompleksom, kot kaže zvečanje povprečnega števila trombocitov od izhodišča do 26. tedna. V študiji aHUS C10-004 se je povprečno število trombocitov ($\pm$ SD) zvečalo od $119 \pm 66 \times 10^9/l$ v izhodišču na $200 \pm 84 \times 10^9/l$ en teden po začetku zdravljenja; ta učinek je trajal vseh 26 tednov (povprečno število trombocitov ($\pm$ SD) v 26. tednu: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Delovanje ledvic, merjeno z mediano eGFR, se je med zdravljenjem z ekulizumabom izboljšalo. Dvajset od 24 bolnikov, pri katerih je bila v izhodišču potrebna dializa, je lahko med zdravljenjem z ekulizumabom dializo prekinilo. V preglednici 8 so povzeti rezultati učinkovitosti za študijo aHUS C10-004.

Preglednica 8: Izidi učinkovitosti v prospektivni študiji aHUS C10-004

Parameter učinkovitosti	Študija aHUS C10-004 (N = 41) pri 26 tednih
sprememba števila trombocitov do 26. tedna ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
hematološka normalizacija, n (%)	36 (88)
mediano trajanje hematološke normalizacije, tedni (razpon) ¹	46 (10; 74)
popoln TMA odgovor, n (%)	23 (56)
mediano trajanje popolnega TMA odgovora, tedni (razpon) ¹	42 (6; 74)
stanje brez TMA dogodka, n (%)	37 (90)
95-% interval zaupanja	77; 97
dnevni delež intervencij TMA, mediana (razpon) pred ekulizumabom	0,63 (0; 1,38)
ob zdravljenju z ekulizumabom	0 (0; 0,58)

¹ Do zaključka zbiranja podatkov (4. septembra 2012) z medianim trajanjem zdravljenja z ekulizumabom 50 tednov (razpon: od 13 tednov do 86 tednov).

Dolgotrajnejše zdravljenje z ekulizumabom (mediana 52 tednov, razpon od 15 do 126 tednov) je bilo povezano z zvečano pogostnostjo klinično pomembnih izboljšanj pri odraslih bolnikih z aHUS. Ko se je zdravljenje z ekulizumabom nadaljevalo več kot 26 tednov, so trije dodatni bolniki (vsega skupaj 63 % bolnikov) dosegli popoln odziv TMA, štiri dodatni bolniki (vsega skupaj 98 % bolnikov) pa so

dosegli hematološko normalizacijo. Pri zadnjem ocenjevanju je 25 od 41 bolnikov (61 %) doseglo izboljšanje eGFR za ≥ 15 ml/min/1,73 m² od izhodišča.

Pediatrična populacija

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

V študiji M07-005 je bilo z ekulizumabom skupaj zdravljenih 7 pediatričnih bolnikov s PNH, z mediano telesne mase 57,2 kg (razpon od 48,6 do 69,8 kg) in starih od 11 do 17 let (mediana starosti: 15,6 let).

Zdravljenje z ekulizumabom ob predlaganem režimu odmerjanja pri pediatričnih bolnikih je bilo povezano z zmanjšanjem intravaskularne hemolize, kar je bilo izmerjeno z nivojem serumskega LDH. Posledica zdravljenja je bilo tudi občutno zmanjšanje ali odsotnost potrebe po transfuziji krvi in trend proti celokupnemu izboljšanju splošnega stanja. Učinkovitost zdravljenja z ekulizumabom pri pediatričnih bolnikih s PNH se zdi skladna s tisto, ki so jo opazovali pri odraslih bolnikih s PNH, ki so bili vključeni v ključne študije PNH (C04-001 in C04-002) (preglednici 3 in 9).

Preglednica 9: Izidi učinkovitosti v pediatrični študiji PNH M07-005

	Povprečje (SD)	P – vrednost	
		Wilcoxonov predznačen rang	Parni t-test
Sprememba vrednosti LDH od izhodišča ob 12. tednu (enot/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
Površina pod krivuljo LDH (enot/l x dan)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Sprememba prostega plazemskega hemoglobina od izhodišča ob 12. tednu (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Sprememba velikosti klona tip III RBC od izhodišča (odstotek aberantnih celic)	1,80 (358,1)		
Sprememba na lestvici »PedsQL™4.0 generic core« od izhodišča ob 12. tednu (bolniki)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Sprememba na lestvici »PedsQL™4.0 generic core« od izhodišča ob 12. tednu (starši)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Sprememba na lestvici »PedsQL™ multidimensional fatigue« od izhodišča ob 12. tednu (bolniki)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Sprememba na lestvici »PedsQL™ multidimensional fatigue« od izhodišča ob 12. tednu (starši)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipični hemolitično uremični sindrom

V študiji aHUS C09-001r je bilo skupaj zdravljenih 15 pediatričnih bolnikov (starih od 2 meseca do 12 let) z ekulizumabom. Sedemindeset odstotkov bolnikov je imelo potrjeno mutacijo regulatornega faktorja komplementa ali avto-protitelo. Mediana časa od diagnoze aHUS do prvega odmerka ekulizumaba je bila 14 mesecev (razpon < 1 mesec, 110 mesecev). Mediana časa od nedavne manifestacije trombotične mikroangiopatije do prvega odmerka ekulizumaba je bila 1 mesec (razpon < 1 mesec do 16 mesecev). Mediana trajanja zdravljenja z ekulizumabom je bila 16 tednov (razpon od 4 do 70 tednov) v skupini otrok, starih manj kot 2 leti (n = 5), in 31 tednov (razpon od 19 do 63 tednov) v skupini otrok, starih od 2 do največ 12 let (n = 10).

V celoti so bili rezultati učinkovitosti za te otroke konsistentni s tistimi, ki so jih opazovali pri bolnikih, ki so bili vključeni v ključne študije za aHUS, C08-002 in C08-003 (preglednica 6). Noben pediatrični bolnik ni potreboval nove dialize med zdravljenjem z ekulizumabom.

Preglednica 10: Izidi učinkovitosti za pediatrične bolnike, vključene v študijo aHUS C09-001r

Parameter učinkovitosti	< 2 leti (n = 5)	od 2 do < 12 let (n = 10)	< 12 let (n = 15)
Bolniki z normalizacijo števila trombocitov, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Popoln TMA odgovor, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dnevni delež intervencij TMA, mediana (razpon) pred ekulizumabom ob zdravljenju z ekulizumabom	1 (0, 2) < 1 (0, < 1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0, < 1)	< 1 (0, 2) 0 (0, < 1)
Bolniki z izboljšanjem eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Pri pediatričnih bolnikih s krajšim trajanjem nedavne resne manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA) pred ekulizumabom je prišlo ob zdravljenju z ekulizumabom do nadzora TMA in izboljšanja ledvične funkcije (preglednica 10).

Pri pediatričnih bolnikih z daljšim trajanjem nedavne resne klinične manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA) pred ekulizumabom je prišlo ob zdravljenju z ekulizumabom do nadzora TMA. Vendar pa zaradi predhodno nastale ireverzibilne okvare ledvic ni prišlo do sprememb ledvične funkcije (preglednica 11).

Preglednica 11: Rezultati učinkovitosti pri pediatričnih bolnikih v študiji C09-001r glede na trajanje nedavne resne klinične manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA)

	Trajanje nedavne resne klinične manifestacije TMA	
	< 2 meseca N = 10 (%)	> 2 meseca N = 5 (%)
Normalizacija števila trombocitov	9 (90)	5 (100)
Stanje brez dogodka TMA	8 (80)	3 (60)
Popoln odgovor TMA	7 (70)	0
Izboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*En bolnik je dosegel izboljšanje eGFR po transplantaciji ledvice

Ekulizumab v študiji aHUS C10-003 je prejelo vsega skupaj 22 pediatričnih in mladostniških bolnikov (starih od 5 mesecev do 17 let).

V študiji C10-003 so morali bolniki, ki so bili vključeni v študijo, imeti število trombocitov < od spodnje meje normalnega razpona (LLN), znake hemolize, npr. zvišanje serumske LDH nad zgornjo mejo normalne vrednosti in raven serumskega kreatinina ≥ 97 percentilov za starost, brez potrebe po kronični dializi. Mediana starost bolnikov je bila 6,5 let (razpon: od 5 mesecev do 17 let). Bolniki, vključeni v študijo aHUS C10-003, so imeli raven ADAMTS-13 nad 5 %. Petdeset odstotkov bolnikov je imelo identificirano mutacijo regulativnega faktorja komplementa ali avtoprotitelo. Vsega skupaj 10 bolnikov je pred ekulizumabom prejelo PE/PI. V preglednici 12 so povzete ključne izhodiščne klinične in z boleznijo povezane značilnosti bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-003.

Preglednica 12: Izhodiščne značilnosti pediatričnih in mladostniških bolnikov, vključenih v študijo aHUS C10-003

Parameter	od 1 mesec do < 12 let (N = 18)	vsi bolniki (N = 22)
čas od diagnoze aHUS do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
čas od trenutne klinične manifestacije TMA do prvega odmerka v okviru študije (mesece), mediana (min, maks)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
izhodiščno število trombocitov ($\times 10^9/l$), mediana (min, maks)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
izhodiščna LDH (enot/l) mediana (min, maks)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
izhodiščna eGFR (ml/min/1,73 m ²), mediana (min, maks)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Bolniki v študiji aHUS C10-0043 so prejeli ekulizumab najmanj 26 tednov. Po dokončanju začetnega 26-tedenskega obdobja zdravljenja je večina bolnikov izbrala nadaljevanje zdravljenja s kroničnim odmerjanjem. Po uvedbi ekulizumaba so pri vseh bolnikih opazili zmanjšanje aktivnosti terminalnega komplementa. Ekulizumab je zmanjšal znake aktivnosti TMA, posredovane s komplementom, kot kaže zvečanje povprečnega števila trombocitov od izhodišča do 26. tedna. Povprečno število trombocitov ($\pm$ SD) se je zvečalo od $88 \pm 42 \times 10^9/l$ v izhodišču na $281 \pm 123 \times 10^9/l$ en teden po začetku zdravljenja; ta učinek je trajal vseh 26 tednov (povprečno število trombocitov ($\pm$ SD) v 26. tednu: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Delovanje ledvic, merjeno z eGFR, se je med zdravljenjem z ekulizumabom izboljšalo. Devet od 11 bolnikov, pri katerih je bila v izhodišču potrebna dializa, po 15. dnevu študije zdravljenja z ekulizumabom dialize ni več potrebovalo. Odziv je bil podoben pri vseh starostih od 5 mesecev do 17 let starosti. V študiji aHUS C10-003 so bili odzivi na ekulizumab podobni pri bolnikih z identificiranimi mutacijami v genih, ki kodirajo beljakovine regulativnega faktorja komplementa ali avtoprotiteles na faktor H, in pri tistih brez njih. V preglednici 13 so povzeti rezultati učinkovitosti za študijo aHUS C10-003.

Preglednica 13: Izidi učinkovitosti v prospektivni študiji aHUS C10-003

Parameter učinkovitosti	od 1 mesec do < 12 let (N = 18) pri 26 tednih	vsi bolniki (N = 22) pri 26 tednih
popolna hematološka normalizacija, n (%)	14 (78)	18 (82)
mediano trajanje popolne hematološke normalizacije, tedni (razpon) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
popoln TMA odgovor, n (%)	11 (61)	14 (64)
mediano trajanje popolnega TMA odgovora, tedni (razpon) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
stanje brez TMA dogodka, n (%) 95-% interval zaupanja	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
dnevni delež intervencij TMA, mediana (razpon)		
pred zdravljenjem z ekulizumabom, mediana	NA	0,4 (0; 1,7)
ob zdravljenju z ekulizumabom, mediana	NA	0 (0; 1,01)

Parameter učinkovitosti	od 1 mesec do < 12 let (N = 18) pri 26 tednih	vsi bolniki (N = 22) pri 26 tednih
izboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
sprememba eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) po 26 tednih, mediana (razpon)	64 (0,146)	58 (0; 146)
izboljšanje CKD za ≥ 1 stadij, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
stanje brez dogodka PE/PI, n (%) stanje brez dogodka nove dialize, n (%)	16 (89) 18 (100)	20 (91) 22 (100)
95-% interval zaupanja	NA	85; 100

¹ Ob koncu zbiranja podatkov (12. oktober 2012), mediano trajanje zdravljenja z ekulizumabom je bilo 44 tednov (razpon: 1 odmerek do 88 tednov).

Dolgotrajnejše zdravljenje z ekulizumabom (mediana 55 tednov, razpon od 1 dne do 107 tednov) je bilo povezano z zvečano pogostnostjo klinično pomembnih izboljšanj pri pediatričnih in mladostniških bolnikih z aHUS. Ko se je zdravljenje z ekulizumabom nadaljevalo več kot 26 tednov, je en dodaten bolnik (vsega skupaj 68 % bolnikov) dosegel popoln odziv TMA, dva dodatna bolnika (vsega skupaj 91 % bolnikov) pa sta dosegla hematološko normalizacijo. Pri zadnjem ocenjevanju je 19 od 22 bolnikov (86 %) doseglo izboljšanje eGFR za ≥ 15 ml/min/1,73 m² od izhodišča. Noben bolnik, ki je prejemal ekulizumab, ni potreboval dialize na novo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova učinkovine

Biotransformacija

Humana protitelesa so podvržena endocitotski presnovi v celicah retikuloendotelijskega sistema. Ekulizumab vsebuje samo naravne aminokisline in nima znanih aktivnih presnovkov. Humana protitelesa se pretežno razgrajujejo v majhne peptide in aminokisline s pomočjo lizosomskih encimov.

Izločanje

Izvedena ni bila nobena specifična študija, s katero bi ocenili poti izločanja/odstranjevanja ekulizumaba iz telesa preko jeter, ledvic, pljuč ali prebavil. V zdravih ledvicah se protitelesa ne izločajo in se zaradi svoje velikosti ne morejo filtrirati.

Farmakokinetični parametri

Pri 40 bolnikih s PNH je bil za oceno farmakokinetičnih parametrov po več odmerkih uporabljen enorazdelčni model. Povprečni očistek je bil $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, povprečni volumen porazdelitve $110,3 \pm 17,9$ ml/kg in povprečni razpolovni čas odstranjevanja iz telesa $11,3 \pm 3,4$ dni. Stanje dinamičnega ravnovesja se z uporabo sheme odmerjanja za odrasle s PNH doseže po 4 tednih.

Med farmakodinamično aktivnostjo in koncentracijami ekulizumaba v serumu pri bolnikih s PNH obstaja neposredna korelacija; vzdrževanje minimalne koncentracije nad ≥ 35 mikrogramov/ml pri večini bolnikov s PNH povzroči praktično popolno zaustavitev hemolize.

Farmakokinetična analiza druge populacije s standardnim modelom z 1 razdelkom je bila narejena na FK podatkih večkratnih odmerkov pri 37 bolnikih z aHUS, ki so prejemali priporočeno shemo zdravljenja z ekulizumabom v študijah C08-002A/B in C08-003A/B. V tem modelu je bil tipičen

očistek ekulizumaba pri tipičnem bolniku z aHUS, ki tehta 70 kg, 0,0139 l/h in volumen porazdelitve je bil 5,6 l. Razpolovni čas odstranjevanja je bil 297 h (približno 12,4 dni).

Drugi model populacijske farmakokinetike so uporabili za FK podatke večkratnih odmerkov, ki so jih pridobili pri 22 pediatričnih bolnikih z aHUS, ki so prejeli ekulizumab po priporočeni shemi v študiji aHUS C10-003. Očistek in porazdelitveni prostor ekulizumaba sta odvisna od telesne mase, ki pri pediatričnih bolnikih predstavlja podlago za shemo odmerjanja na temelju kategorij telesne mase (glejte poglavje 4.2). Vrednosti očistka ekulizumaba pri pediatričnih bolnikih z aHUS so bile 10,4; 5,3 oziroma 2,2 ml/h pri telesni masi 70, 30 oziroma 10 kg; ustrezne vrednosti porazdelitvenega prostora pa so bile 5,23; 2,76 oziroma 1,21 l. Ustrezna razpolovna doba izločanja je ostala skoraj nespremenjena v razponu 349 do 378 h (približno 14,5 do 15,8 dni).

Očistek in razpolovni čas ekulizumaba sta bila ocenjena tudi med intervencijami z izmenjavo plazme. Izmenjava plazme je imela za posledico približno 50 % padec koncentracije ekulizumaba po enurni intervenciji in razpolovni čas odstranjevanja se je zmanjšal na 52,4 ure. Priporočeni so dodatni odmerki, kadar ekulizumab dajemo bolnikom z aHUS, ki prejema infuzijo plazme ali imajo izmenjavo plazme (glejte poglavje 4.2).

Pri vseh bolnikih z aHUS, ki so bili zdravljeni z ekulizumabom po priporočilih, je prišlo do hitrega in vztrajnega znižanja aktivnosti terminalnega komplementa. Med farmakodinamično aktivnostjo in koncentracijami ekulizumaba v serumu pri bolnikih z aHUS obstaja neposredna korelacija; vzdrževanje minimalne koncentracije približno 50–100 mikrogramov/ml pri vseh bolnikih z aHUS povzroči praktično popolno zaustavitev aktivnosti terminalnega komplementa.

FK parametri se skladajo s tistimi v populacijah z bolniki s PNH in aHUS. Farmakodinamična aktivnost, izmerjena s koncentracijami prostega C5 < 0,5 mikrogramov/ml, je v korelaciji z v bistvu popolno blokado aktivnosti terminalnega komplementa pri bolnikih s PNH in aHUS.

Posebne skupine bolnikov

Namenskih študij za oceno farmakokinetike ekulizumaba pri posebnih skupinah bolnikov na podlagi spola, rase, starosti (geriatrične) ali prisotnosti okvare ledvic ali jeter niso izvedli. Populacijska FK (popFK) analiza podatkov, zbranih v študijah bolnikov s PNH in aHUS, je pokazala, da spol, rasa, starost (geriatrična) ali prisotnost okvare/funkcije ledvic ali jeter ne vplivajo na FK ekulizumaba.

Pediatrična populacija

Farmakokinetika ekulizumaba je bila ocenjena v študiji M07-005 pri pediatričnih bolnikih s PNH (starih od 11 do manj kot 18 let) in v študijah C08-002, C08-003, C09-001r in C10-003 pri pediatričnih bolnikih z aHUS (starih od 2 meseca do manj kot 18 let). PopFK analiza je pokazala, da je pri PNH in aHUS, telesna masa pomembna sopspremenljivka, ki zahteva odmerjanje glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Specifičnost ekulizumaba za C5 v humanem serumu so preučevali v okviru dveh študij *in vitro*.

Navzkrižna reaktivnost med ekulizumabom in tkivom je bila ocenjena z vrednotenjem vezave na panel 38 človeških tkiv. Izražanje C5 na panelu človeških tkiv, ki je bilo preučevano v tej študiji, je v skladu z objavljenimi poročili o izražanju C5, saj so o C5 poročali v gladkih mišicah, prečno progastih mišicah in ledvičnem proksimalnem tubulnem epiteliju. Ugotovljena ni bila nobena nepričakovana navzkrižna reaktivnost s tkivom.

Študij razmnoževanja z ekulizumabom pri živalih niso opravili zaradi odsotnosti farmakološke aktivnosti pri živalih.

V 26-tedenski toksikološki študiji na miših z nadomestnim protitelesom, usmerjenim proti mišjemu C5, zdravljenje ni imelo vpliva na preučevane toksikološke parametre. Hemoliza je bila med trajanjem študije učinkovito zaustavljena tako pri mišjih samicah kot samcih.

V okviru reproduktivnih toksikoloških študij na miših z nadomestnim protitelesom z zaviralnim učinkom na terminalni komplement, ki so ga uporabili za oceno reproduktivne varnosti blokade C5, niso opazili učinkov, nedvoumno povezanih z zdravljenjem, ali neželenih učinkov. Te študije so vključevale oceno plodnosti in zgodnjega razvoja zarodka, toksičnosti za razvoj in prenatalnega in postnatalnega razvoja.

Pri izpostavitvi matere protitelesom v času organogeneze so opazili dva primera displazije retine in en primer umbilikalne hernije med 230 potomci, rojenimi materam, izpostavljenim večjim odmerkom protiteles (enakim približno štirikratniku največjega priporočenega odmerka ekulizumaba za ljudi z ozirom na primerjavo telesne mase), vendar pa izpostavitve ni povečala izgube plodov ali neonatalne smrtnosti.

Študije na živalih, na podlagi katerih bi bilo mogoče oceniti genotoksični in karcinogeni potencial ekulizumaba, niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat
dihidrat trehaloze
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Pred redčenjem

3 leta pri 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Epysqli se lahko shranjuje pri temperaturi do največ 30 °C za samo eno obdobje do 2 meseca, a le znotraj originalnega roka uporabnosti. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Po redčenju

Kemijsko in fizikalno stabilnost razredčene raztopine med uporabo so dokazali za vsak vehikel, kot sledi:

- natrijev klorid 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje, natrijev klorid 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopina za injiciranje kot vehikel: 3 mesece pri temperaturi 2 °C–8 °C, nato še do 72 ur pri sobni temperaturi (do 30 °C);
- 5-% glukoza v vodi kot vehikel: 24 ur pri 2 °C–8 °C in pri sobni temperaturi (do 30 °C) po odstranitvi iz hladilnika.

Z mikrobiološkega stališča je treba infuzijsko raztopino uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in naj

normalno ne preseže 24 ur pri 2 °C – 8 °C, razen če je redčenje potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja pri največ 30 °C pred redčenjem zdravila glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

30 ml koncentrata v viali (steklo tipa I) z zamaškom (iz prevlečene klorirane butilne gume) in obročkom (iz aluminija) s pokrovčkom tipa »flip-off« (iz polipropilena).

Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba vizualno pregledati, ali raztopina zdravila Epysqli vsebuje delce in ali je razbarvana. Ne uporabljajte, če so vidni delci ali razbarvanje.

Navodila:

Rekonstitucijo in redčenje je treba izvajati v skladu s pravili dobre prakse, še zlasti v zvezi z asepso.

S sterilno brizgo odvezmite celotno količino zdravila Epysqli iz vial (vial).

Priporočeni odmerek prenesite v infuzijsko vrečko.

Zdravilo Epysqli razredčite do končne koncentracije 5 mg/ml z dodajanjem 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali 5-% raztopine glukoze v vodi kot vehikla za redčenje v infuzijsko vrečko.

Končni volumen 5 mg/ml razredčene raztopine je 60 ml za 300 mg odmerke, 120 ml za 600 mg odmerke, 180 ml za 900 mg odmerke ali 240 ml za 1200 mg odmerke. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Infuzijsko vrečko z razredčeno raztopino rahlo pretresite, da zagotovite temeljito mešanje zdravila in vehikla za redčenje.

Pred uporabo razredčeno raztopino izpostavite temperaturi okolice in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo (do 30 °C).

Neuporabljene ostanke v viali zavržite.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1735/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora s pristojnimi nacionalnimi organi uskladiti podrobnosti izobraževalnega gradiva, vključno s karticami za bolnika, ter na nacionalni ravni izvajati programe, ki bodo zagotovili, da:

Vsi zdravstveni delavci, ki smejo predpisovati ekulizumab, prejmejo ustrezno izobraževalno gradivo.
Vsi bolniki, ki se zdravijo z ekulizumabom, prejmejo kartico za bolnika.

Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo ali farmacevti, ki bodo izdali zdravilo Epysqli, prejmejo opomnik za cepljenje.

Izobraževalno gradivo mora biti dogovorjeno s pristojnim nacionalnim organom in mora vsebovati naslednje:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravstvene delavce,
- vodnik za bolnike/starše/skrbnike,
- kartico za bolnika,
- opomniki o cepljenju se pošljejo zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo ali farmacevtom, ki nameravajo izdati zdravilo Epysqli.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

Vodnik za zdravstvene delavce za predpisovanje mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- zdravljenje z ekulizumabom zveča tveganje za hude okužbe in sepso, zlasti z bakterijo *Neisseria meningitidis* in drugimi vrstami *Neisseria species*, vključno z diseminirano gonorejo,
- vse bolnike je treba spremljati za znake meningokoknih okužb,
- bolnike je treba dva tedna pred prejemom ekulizumaba cepiti proti bakteriji *Neisseria meningitidis* in/ali morajo prejeti ustrezno antibiotično profilakso. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje,
- bolnikom/staršem/skrbnikom je treba razložiti in se prepričati, da razumejo naslednje:
 - tveganja zdravljenja z ekulizumabom,
 - znake in simptome sepse/hude okužbe in kaj morajo storiti v takem primeru,
 - vodnike za bolnike/starše/skrbnike in njihovo vsebino,
 - kartico za bolnika morajo imeti vedno pri sebi in vse zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri njihovem zdravljenju, opozoriti, da se zdravijo z ekulizumabom,
 - zahtevo po cepljenjih in antibiotični profilaksi ter cepljenjih z obnovitvenimi odmerki v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.

Izobraževalno gradivo za bolnike/starše/skrbnike mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike/starše/skrbnike,
- kartico za bolnika.

Vodnik za bolnike/starše/skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- zdravljenje z ekulizumabom zveča tveganje za hude okužbe, zlasti z bakterijo *Neisseria meningitidis* in drugimi vrstami *Neisseria species*, vključno z diseminirano gonorejo,
- znaki in simptomi hude okužbe in potreba po nujni medicinski pomoči,
- kartico za bolnika mora imeti bolnik vedno pri sebi. Vsakega zdravstvenega delavca, ki sodeluje pri njegovem zdravljenju, mora opozoriti, da se zdravi z ekulizumabom,
- pomen cepljenja proti meningokokom in/ali antibiotične zaščite pred zdravljenjem z ekulizumabom,
- bolnik mora biti cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje,
- pred zdravljenjem z ekulizumabom je treba otroke cepiti proti pnevmokokom in *Haemophilus influenzae*,
- tveganje za resno trombotično mikroangiopatijo (pri bolnikih z aHUS) po prekinitvi/odlogu dajanja ekulizumaba, znake in simptome zapleta in priporočilo, naj se pred prekinitvijo/odlogom zdravljenja z ekulizumabom posvetujejo z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal,

Kartica za bolnika mora vsebovati:

- znake in simptome okužbe in sepse,
- opozorilo, naj nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se zgoraj naštetu pojavi,
- izjavo, da bolnik prejema ekulizumab,
- izjavo, da mora biti bolnik cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje,
- datumi cepljenja in ponovnega cepljenja morajo biti zabeleženi na kartici za bolnika,
- kontaktne podatke, kamor se lahko zdravstveni delavec obrne za dodatne informacije.

*Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, ali farmacevtom, ki izdajajo ekulizumab, pošiljati letne opomnike z namenom, da bo zdravnik, ki zdravilo predpisuje/farmacevt preveril, ali obstaja potreba po cepljenju/ponovnem cepljenju proti bakteriji *Neisseria meningitidis* bolnikov, ki se zdravijo z ekulizumabom.*

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Epysqli 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ekulizumab

2. NAVEDBA UČINKOVINE

Ena 30 ml viala vsebuje 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).
Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat, dihidrat trehaloze, polisorbit 80 in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala s 30 ml (10 mg/ml)

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Za rok uporabnosti razredčenega zdravila preberite navodilo za uporabo.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/23/1735/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Epysqli 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ekulizumab
za intravensko uporabo po razredčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

30 ml (10 mg/ml)

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Epysqli 300 mg koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje ekulizumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Epysqli in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Epysqli
3. Kako uporabljati zdravilo Epysqli
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Epysqli
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Epysqli in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Epysqli

Zdravilo Epysqli vsebuje učinkovino ekulizumab in spada v skupino zdravil, imenovano monoklonska protitelesa. Ekulizumab se veže na specifično beljakovino v telesu, ki povzroča vnetje, in jo zavira ter tako prepreči, da bi vaše telo napadlo in uničilo občutljive krvne celice, ledvice, mišice ali očne živce in hrbtenjačo.

Za kaj se zdravilo Epysqli uporablja **Paroksizmalna nočna hemoglobinurija**

Zdravilo Epysqli se uporablja za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov z določeno vrsto bolezni, ki prizadene krvni sistem, imenovano paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH). Pri bolnikih s PNH utegne priti do razgradnje njihovih rdečih krvničk, kar lahko privede do nizkega števila rdečih krvničk v krvi (slabokrvnosti), utrujenosti, težav pri delovanju, bolečin, temnega urina, oteženega dihanja in krvnih strdkov. Ekulizumab lahko blokira vnetni odziv telesa in njegovo zmožnost, da napada in uničuje svoje lastne občutljive krvne celice PNH.

Atipični hemolitično uremični sindrom

Zdravilo Epysqli se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov z določeno vrsto bolezni, ki prizadene krvni sistem in ledvice, in jo imenujemo atipični hemolitični uremični sindrom (aHUS). Pri bolnikih z aHUS so lahko njihove ledvice in krvne celice, vključno s trombociti, vneti, kar lahko povzroči nizko število krvnih celic (trombocitopenijo in anemijo), zmanjšano ali odsotno delovanje ledvic, krvne strdke, utrujenost in zmanjšano zmogljivost. Ekulizumab lahko blokira vnetni odziv telesa in njegovo zmožnost, da napada in uničuje svoje lastne občutljive krvne in ledvične celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Epysqli

Ne uporabljajte zdravila Epysqli,

- če ste alergični na ekulizumab, beljakovine, pridobljene iz mišjih produktov, druga monoklonska protitelesa ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če niste bili cepljeni proti meningokokni okužbi, razen če jemljete antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju;
- če imate meningokokno okužbo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorilo v zvezi z meningokoknimi okužbami in drugimi okužbami z bakterijami *Neisseria*

Zdravljenje z zdravilom Epysqli lahko zmanjša vašo naravno odpornost proti okužbam, še posebno proti določenim organizmom, ki povzročajo meningokokno okužbo (huda okužba možganskih ovojnic in sepsa) in druge okužbe z bakterijami *Neisseria*, vključno z diseminirano gonorejo.

Pred jemanjem zdravila Epysqli se posvetujte z zdravnikom, da bi tako najmanj dva tedna pred začetkom zdravljenja zanesljivo prejeli cepivo proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, t.j. organizmu, ki povzroča meningokokno okužbo, ali da bi jemali antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju. Prepričajte se, da je vaše cepljenje proti meningokokni okužbi še učinkovito. Vendar pa se morate zavedati dejstva, da cepljenje morda ne bo preprečilo tovrstne okužbe. V skladu z nacionalnimi priporočili utegne vaš zdravnik presoditi, da potrebujete dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe.

Če pri vas obstaja tveganje gonoreje, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Simptomi meningokokne okužbe

Zaradi pomembnosti hitre identifikacije in zdravljenja določenih vrst okužb pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Epysqli, boste prejeli kartico, ki jo boste nosili s seboj in na kateri bodo navedeni specifični simptomi, ki jih zdravilo lahko sproži. Ta kartica se imenuje: »kartica za bolnika«.

Če se vam pojavi kateri od spodaj navedenih simptomov, takoj obvestite zdravnika:

- glavobol s slabostjo ali bruhanjem;
- glavobol z otrdelim vratom ali hrbtom;
- zvišana telesna temperatura;
- izpuščaji;
- zmedenost;
- hude bolečine v mišicah v kombinaciji z gripi podobnimi simptomi;
- občutljivost za svetlobo.

Zdravljenje meningokokne okužbe med potovanjem

Če potujete na odročno območje, kjer se ne boste mogli posvetovati s svojim zdravnikom ali kjer začasno ne boste imeli možnosti zdravljenja, vam lahko zdravnik kot preventivni ukrep izda recept za antibiotik proti meningokoku *Neisseria meningitidis*, ki ga imejte ves čas pri sebi. Če se pri vas pojavi kateri od zgoraj navedenih simptomov, vzemite antibiotike, kot vam je bilo predpisano. Vendar pojdite čim prej k zdravniku, tudi če se po zaužitju antibiotikov počutite bolje.

Okužbe

Pred začetkom jemanja zdravila Epysqli obvestite zdravnika, če imate katerokoli okužbo.

Alergijske reakcije

Zdravilo Epysqli vsebuje beljakovino, beljakovine pa lahko pri nekaterih ljudeh povzročijo alergijske reakcije.

Otroci in mladostniki

Bolniki, mlajši od 18 let, morajo biti cepljeni proti okužbam s *Haemophilus influenzae* in pnevmokokom.

Starejše osebe

Za zdravljenje starejših bolnikov, starih 65 let in več, niso potrebni posebni previdnostni ukrepi.

Druga zdravila in zdravilo Epysqli

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Ženske v rodni dobi

Pri ženskah, ki lahko zanosijo, je treba razmisliti o uporabi učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in do 5 mesecev po zdravljenju.

Nosečnost/dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Epysqli nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Epysqli vsebuje natrij

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, to zdravilo vsebuje 0,47 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 240 ml pri največjem odmerku. To je enako 23,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Po redčenju s 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje, to zdravilo vsebuje 0,26 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 240 ml pri največjem odmerku. To je enako 12,8 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Epysqli vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 6,6 mg polisorbata 80 v eni viali (30 ml viala), kar je enako 0,66 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso več kot 10 kg in je enako 1,32 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za pediatrične bolnike s telesno maso od 5 kg do < 10 kg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi/vaš otrok kakršne koli poznane alergije.

3. Kako uporabljati zdravilo Epysqli

Vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Epysqli vas bo zdravnik cepil proti meningokokni okužbi, če še niste bili cepljeni ali če cepljenje ne učinkuje več. Če je vaš otrok premlad za cepljenje oziroma če niste cepljeni vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Epysqli, vam bo vaš zdravnik predpisal antibiotike za zmanjševanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju.

Vaš zdravnik bo vašega otroka, starega manj kot 18 let, cepil proti *Haemophilus influenzae* in proti pnevmokoknim okužbam skladno z nacionalnimi priporočili glede cepljenja za vsako starostno skupino.

Navodila za pravilno uporabo

Zdravilo vam bo dajal zdravnik ali drug zdravstveni delavec z infundiranjem razredčene vsebine vial zdravila Epysqli iz infuzijske vrečke skozi cevko neposredno v eno od ven. Priporočljivo je, da traja začetek zdravljenja, imenovan začetna faza, 4 tedne, tej fazi pa sledi faza vzdrževanja.

Če jemljete to zdravilo za zdravljenje PNH

Za odrasle

- **Začetna faza:**
Prve štiri tedne vam bo zdravnik vsak teden dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Epysqli. Vsaka infuzija bo vsebovala odmerek 600 mg (2 viali po 30 ml) in bo trajala 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
- **Faza vzdrževanja:**
 - Peti teden vam bo zdravnik dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Epysqli v odmerku 900 mg (3 vial po 30 ml), ki bo trajala 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
 - Od petega tedna dalje vam bo zdravnik vsaka dva tedna dal 900 mg razredčenega zdravila Epysqli kot dolgoročno zdravljenje.

Če jemljete to zdravilo za zdravljenje aHUS

Za odrasle:

- **Začetna faza:**
Prve štiri tedne vam bo zdravnik vsak teden dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Epysqli. Vsaka infuzija bo vsebovala odmerek 900 mg (3 vial po 30 ml) in bo trajala 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
- **Faza vzdrževanja:**
 - Peti teden vam bo zdravnik dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila Epysqli v odmerku 1200 mg (4 vial po 30 ml), ki bo trajala 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
 - Od petega tedna dalje vam bo zdravnik vsaka dva tedna dal 1 200 mg razredčenega zdravila Epysqli, kot dolgoročno zdravljenje.

Za otroke in mladostnike

Otroci in mladostniki s PNH ali aHUS s telesno maso 40 kg ali več se zdravijo z odmerki za odrasle.

Otroci in mladostniki s PNH ali aHUS s telesno maso manj kot 40 kg potrebujejo manjše odmerke, ki so izračunani na osnovi njihove telesne mase. To bo izračunal vaš zdravnik.

Za otroke in mladostnike s PNH in aHUS, mlajše od 18 let:

Telesna masa	Začetna faza	Faza vzdrževanja
30 do < 40 kg	600 mg tedensko prva 2 tedna	900 mg 3. teden; nato 900 mg vsaka 2 tedna
20 do < 30 kg	600 mg tedensko prva 2 tedna	600 mg 3. teden; nato 600 mg vsaka 2 tedna
10 do < 20 kg	600 mg tedensko enkratni odmerek v 1. tednu	300 mg 2. teden; nato 300 mg vsaka 2 tedna
5 do < 10 kg	300 mg tedensko enkratni odmerek v 1. tednu	300 mg 2. teden; nato 300 mg vsake 3 tedne

Po vsaki infuziji bodo vaše stanje spremljali približno eno uro. Navodila zdravnika pozorno upoštevajte.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Epysqli, kot bi smeli

Če domnevate, da ste po pomoti prejeli večji odmerek zdravila Epysqli od predpisanega, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili na termin za zdravljenje z zdravilom Epysqli

Če ste pozabili na termin, se takoj posvetujte z zdravnikom in si oglejte spodnje poglavje »Če ste prenehali uporabljati zdravilo Epysqli«.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Epysqli za PNH

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Epysqli lahko povzroči, da se simptomi PNH znova kmalu pojavijo v resnejši obliki. Vaš zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik bo želel vsaj 8 tednov podrobneje spremljati vaše stanje.

Med tveganja zaradi prenehanja jemanja zdravila Epysqli sodi povečana razgradnja rdečih krvničk, kar lahko povzroči:

- bistven upad števila rdečih krvničk (slabokrvnost),
- zmedenost ali spremembo pozornosti,
- bolečine v prsnem košu ali angino,
- zvišanje ravni serumskega kreatinina (težave z ledvicami) ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Epysqli za aHUS

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Epysqli lahko povzroči, da se simptomi aHUS znova pojavijo. Vaš zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik bo želel podrobneje spremljati vaše stanje.

Med tveganja zaradi prenehanja jemanja zdravila Epysqli sodi povečano vnetje trombocitov, kar lahko povzroči:

- bistven upad števila trombocitov (trombocitopenija),
- bistven porast uničenja rdečih krvnih celic,
- zmanjšano uriniranje (težave z ledvicami),
- zvišanje ravni serumskega kreatinina (težave z ledvicami),
- zmedenost ali spremembo pozornosti,
- bolečine v prsnem košu ali angino,
- zasoplost ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pred zdravljenjem vam bo zdravnik razložil morebitne neželene učinke ter tveganja in koristi zdravila Epysqli.

Najbolj resen neželeni učinek je bila meningokokna sepsa (neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)).

Če opazite kakšne simptome meningokokne okužbe (glejte poglavje 2 "Opozorilo v zvezi z meningokoknimi okužbami in drugimi okužbami z bakterijami *Neisseria*"), morate nemudoma obvestiti zdravnika.

Če ne poznate spodaj navedenih neželenih učinkov, prosite zdravnika za razlago.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- glavobol.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 do 10 bolnikov:

- okužba pljuč (pljučnica), navaden prehlad (nazofaringitis), okužba sečil,
- nizko število belih krvničk (levkopenija), znižanje števila rdečih krvničk, zaradi česar je lahko koža bleda in kar povzroči oslabelost ali zasoplost,
- nespečnost,
- omotica, motnje okušanja (disgevizija), visok krvni tlak,
- okužba zgornjih dihal, kašelj, bolečina v žrelu (orofaringealna bolečina), bronhitis, mehurčki na ustnicah (herpes simpleks),
- driska, bruhanje, slabost (navzea), bolečine v trebuhu, izpuščaj, izpadanje las (alopecija), srbenje kože (pruritus),
- bolečine v sklepih (rokah in nogah), bolečine v okončinah (rokah in nogah),
- zvišana telesna temperatura (pireksija), občutek utrujenosti (utrujenost), gripi podobna bolezen,
- reakcija v povezavi z infuzijo.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- huda okužba (meningokokna okužba), sepsa, septični šok, virusna okužba, okužba spodnjih dihal, trebušna gripa (okužba prebavil), cistitis (vnetje sečnega mehurja),
- okužba, glivična okužba, kopičenje gnoja (absces), vrsta okužbe kože (celulitis), gripa, sinusitis, okužba zoba (absces), okužba dlesni,
- relativno malo krvnih ploščic v krvi (trombocitopenija), nizko število limfocitov, posebne vrste belih krvnih celic (limfopenija), občutenje bitja srca,
- resna alergijska reakcija, ki lahko povzroči težko dihanje ali omotico (anafilaktična reakcija), preobčutljivost,
- slab tek,
- depresija, tesnoba, nihanje razpoloženja, motnje spanja,
- mravljinčenje v delu telesa (parestezije), tresenje, motnje okušanja (disgevizija), omedlevica,
- zamegljen vid,
- zvonjenje v ušesih, vrtoglavica,
- nenaden in hiter nastanek izjemno visokega krvnega tlaka, nizek krvni tlak, vročinski oblivi, bolezní ven,
- dispneja (oteženo dihanje), krvavenje iz nosu, zamašen nos (kongestija nosu), draženje v žrelu, nahod (rinoreja),
- vnetje peritoneja (tkiva, ki obdaja večino organov v trebuhu), zaprtje, nelagodje v želodcu po obrokih (dispepsija), napihnjenost trebuha,
- zvišanje jetrnih encimov,
- koprivnica, rdečina kože, suha koža, rdeči ali vijolični podkožni madeži, povečano potenje, vnetje kože,
- mišični krči, bolečine v mišicah, bolečina v križu in vratu, kostna bolečina,
- bolezní ledvic, težave ali bolečine pri uriniranju (disurija), kri v urinu,
- spontana erekcija penisa,
- otekanje (edem), nelagodje v prsnem košu, občutek šibkosti (astenija), bolečine v prsnem košu, bolečina na mestu infundiranja, mrzlica,
- zmanjšanje deleža krvnega volumna, ki ga zasedajo rdeče krvne celice, znižanje beljakovine v rdečih krvnih celicah, ki prenaša kisik.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov:

- glivična okužba (okužba z glivico *Aspergillus*), okužba sklepa (bakterijski artritis), okužba z bakterijo *Haemophilus*, impetigo, bakterijska spolno prenosljiva bolezen (gonoreja ali kapavica),
- kožni tumor (melanom), bolezen kostnega mozga,
- razkroj rdečih krvničk (hemoliza), zlepljanje celic, nenormalni faktorji strjevanja krvi, nenormalno strjevanje krvi,
- bolezen z zvečanim delovanjem ščitnice (Gravesova bolezen),
- neobičajne sanje,
- razdraženost oči,
- modrice,

- neobičajno vračanje hrane iz želodca, boleče dlesni,
- porumenelost kože in/ali oči (zlatenica),
- sprememba barve kože,
- spazem ustnih mišic, otekanje sklepov,
- menstrualne motnje,
- nenormalno uhajanje infundiranega zdravila iz vene, nenormalni občutki na mestu infuzije, občutek vročine.

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov:

- poškodba jeter.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Epysqli

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in etiketi vial poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Viale zdravila Epysqli v originalni ovojnini lahko vzamete iz hladilnika **samo enkrat za največ 2 meseca** pri sobni temperaturi (do 30 °C), a le znotraj originalnega roka uporabnosti. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po razredčenju je treba zdravilo uporabiti v roku 24 ur pri 2 °C–8 °C ali pri sobni temperaturi (do 30 °C). Če je raztopina pripravljena v aseptičnih pogojih (brez mikrobov), je lahko shranjena v hladilniku pri 2 °C–8 °C do 3 mesece in nato dodatno še do 72 ur pri sobni temperaturi (do 30 °C), kadar je razredčena z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Epysqli

- Učinkovina je ekulizumab (300 mg/ 30 ml v viali, kar ustreza 10 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila (pomožne snovi) so:
 - natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (glejte poglavje 2 “Zdravilo Epysqli vsebuje natrij”)
 - dinatrijev hidrogenfosfat heptahidrat (glejte poglavje 2 “Zdravilo Epysqli vsebuje natrij”)
 - dihidrat trehaloze
 - polisorbat 80

- Vehikel: voda za injekcije
- Zdravilo Epysqli vsebuje natrij in polisorbit 80. Glejte poglavje 2.

Izgled zdravila Epysqli in vsebina pakiranja

Zdravilo Epysqli je na voljo kot koncentrat za pripravo raztopine za infundiranje (30 ml v viali – pakiranje po 1 vialo).

Zdravilo Epysqli je bistra in brezbarvna raztopina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Samsung Bioepis NL B.V.

Tél/Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Lietuva

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

България

Samsung Bioepis NL B.V.

Тел.: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Luxembourg/Luxemburg

Samsung Bioepis NL B.V.

Tél/Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Česká republika

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Magyarország

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel.: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Danmark

Samsung Bioepis NL B.V.

Tlf.: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Malta

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Deutschland

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Nederland

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Eesti

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Norge

Samsung Bioepis NL B.V.

Tlf: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

Ελλάδα

Pharmachim S.A.

Τηλ: +30 210 330 3985

Österreich

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122

css.sbeu@samsung.com

España

Samsung Bioepis NL B.V.

Polska

Samsung Bioepis NL B.V.

Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Tel.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Navodila za uporabo za zdravstveno osebje, ki ravna z zdravilom Epysqli

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1- Kako se zdravilo Epysqli dobavlja?

Ena viala zdravila Epysqli vsebuje 300 mg učinkovine v 30 ml raztopine.

2- Pred uporabo

Rekonstitucijo in redčenje je treba izvajati v skladu s pravili dobre prakse, še zlasti v zvezi z asepso. Zdravilo Epysqli mora z aseptično tehniko za uporabo pripraviti strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

- Vizualno preverite, ali raztopina zdravila Epysqli vsebuje delce in ali je razbarvana.
- S sterilno brizgo odzemetite zahtevano količino zdravila Epysqli iz vial (vial).
- Priporočeni odmerek prenesite v infuzijsko vrečko.
- Zdravilo Epysqli razredčite do končne koncentracije 5 mg/ml (začetna koncentracija, deljena z dva) z dodajanjem ustrezne količine vehikla za redčenje v infuzijsko vrečko. Za 300 mg odmerke uporabite 30 ml zdravila Epysqli (10 mg/ml) in dodajte 30 ml vehikla za redčenje. Za 600 mg odmerke uporabite 60 ml zdravila Epysqli in dodajte 60 ml vehikla za redčenje. Za 900 mg odmerke uporabite 90 ml zdravila Epysqli in dodajte 90 ml vehikla za redčenje. Za 1200 mg odmerke uporabite 120 ml zdravila Epysqli in dodajte 120 ml vehikla za redčenje. Končni volumen 5 mg/ml razredčene raztopine zdravila Epysqli je 60 ml za 300 mg odmerke, 120 ml za 600 mg odmerke, 180 ml za 900 mg odmerke ali 240 ml za 1200 mg odmerke.
- Vehikli za redčenje so 9 mg/ml (0,9-%) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopina glukoze v vodi.
- Infuzijsko vrečko z razredčenim zdravilom Epysqli rahlo pretresite, da zagotovite temeljito mešanje zdravila in vehikla za redčenje.
- Pred uporabo razredčeno raztopino izpostavite temperaturi v okolici (do 30 °C) in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo.
- Razredčene raztopine ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali z drugim virom toplote, ogreti se sme samo s toploto zraka pri temperaturi okolice.
- Neuporabljene ostanke v viali zavržite.
- Razredčeno raztopino zdravila Epysqli lahko hranite pri temperaturi 2 °C – 8 °C ali pri sobni temperaturi (do 30 °C) za 24 ur po odstranitvi iz hladilnika. Če je raztopina pripravljena v aseptičnih pogojih (brez mikrobov), je lahko shranjena v hladilniku pri 2 °C–8 °C do 3 mesece in nato dodatno še do 72 ur pri sobni temperaturi (do 30 °C), kadar je razredčena z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

3- Uporaba

- Zdravila Epysqli ni dovoljeno dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.
- Zdravilo Epysqli se daje samo kot intravenska infuzija.
- Razredčena raztopina zdravila Epysqli se daje v obliki intravenske infuzije, ki naj traja 25 do 45 minut (35 minut ± 10 minut) pri odraslih in 1-4 ure pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, s pomočjo kapalnega sistema, brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke. Razredčene raztopine zdravila Epysqli med dajanjem bolniku ni treba zaščititi pred svetlobo.

Bolnikovo stanje je treba spremljati eno uro po infuziji. Če pride med dajanjem zdravila Epysqli do neželenega dogodka, je mogoče po presoji zdravnika infuzijo upočasniti ali ustaviti. Če se infuzija upočasni, skupni čas infuzije ne sme presegati dveh ur pri odraslih in štirih ur pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let.

4- Posebno ravnanje in shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Viala zdravila Epysqli v originalni ovojnini lahko vzamete iz hladilnika samo enkrat za največ 2 meseca pri sobni temperaturi (do 30 °C), a le znotraj originalnega roka uporabnosti. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in nalepki vial poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.