

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Epysqli 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 30 ml injektionsflaska innehåller 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

Efter spädning är slutkoncentrationen av den lösning som ska användas för infusion 5 mg/ml.

Ekulizumab är en humaniserad monoklonal (IgG_{2/4k}) antikropp som produceras i en cellinje från äggstockar på kinesisk hamster (CHO-celler) med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös vätska, pH 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Epysqli är avsett för vuxna och barn för behandling av:

- Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH).
Den kliniska nyttan av Epysqli har visats hos patienter med hemolys med ett eller flera kliniska symtom som indikerar hög sjukdomsaktivitet, oavsett tidigare transfusioner (se avsnitt 5.1).
- Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Epysqli måste administreras av vårdpersonal och under överinseende av en läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hematologiska sjukdomar eller njursjukdomar.

Infusioner i hemmet kan övervägas för patienter som har tolererat infusionerna på kliniken väl. För att en patient ska kunna få heminfusioner krävs utvärdering och rekommendation av behandlande läkare. Heminfusioner ska utföras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal.

Dosering

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) hos vuxna

Doseringsregimen för vuxna PNH-patienter (≥ 18 år) består av en 4 veckor lång initial fas som följs av en underhållsfas.

- Initialfas: 600 mg Epysqli administreras som en 25–45 minuters (35 minuter ± 10 minuter) intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna.

- Underhållsfas: 900 mg Epysqli administreras som en 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion den femte veckan, följt av 900 mg Epysqli som 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion var 14:e dag ($\pm$ 2 dagar) (se avsnitt 5.1).

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) hos vuxna

Doseringsregimen för vuxna patienter ($\geq$ 18 år) med aHUS består av en 4-veckors initial fas följt av en underhållsfas:

- Initial fas: 900 mg Epysqli administreras som en 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna
- Underhållsfas: 1 200 mg Epysqli administreras som en 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion den femte veckan, följt av 1 200 mg Epysqli som 25–45 minuters (35 minuter $\pm$ 10 minuter) intravenös infusion var 14:e dag ($\pm$ 2 dagar) (se avsnitt 5.1).

Pediatrika patienter med PNH eller aHUS

Pediatrika PNH- eller aHUS-patienter med en kroppsvikt $\geq$ 40 kg behandlas enligt doseringsregimen för vuxna patienter.

Hos pediatrika PNH- eller aHUS-patienter med en kroppsvikt under 40 kg, är doseringsregimen för Epysqli följande:

Tabell 1: Dosering av Epysqli för pediatrika patienter

Patients vikt	Initialfas	Underhållsfas
30 - < 40 kg	600 mg varje vecka under de 2 första veckorna	900 mg vecka 3; sedan 900 mg varannan vecka
20 - < 30 kg	600 mg varje vecka under de 2 första veckorna	600 mg vecka 3; sedan 600 mg varannan vecka
10 - < 20 kg	600 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; sedan 300 mg varannan vecka
5 - < 10 kg	300 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; sedan 300 mg var tredje vecka

Epysqli har inte studerats hos patienter med PNH som väger under 40 kg. Doseringen av Epysqli som ska användas för pediatrika patienter med PNH som väger under 40 kg är identisk med den viktbaseade dosrekommendation som anges för pediatrika patienter med aHUS. Baserat på tillgängliga farmakokinetiska (PK)/farmakodynamiska (PD) data från patienter med aHUS eller PNH som behandlats med ekulizumab, förväntas denna kroppsviktbaseade dosregim för pediatrika patienter resultera i en effekt- och säkerhetsprofil som motsvarar den för vuxna.

Kompletterande dosering av Epysqli krävs vid samtidig plasmaferes (PF), plasmautbyte (PE) eller infusion av färskfrusen plasma (PI) enligt beskrivningen nedan:

Typ av plasma-behandling	Senaste Epysqli-dos	Kompletterande Epysqli-dos för varje PF/PE/PI-behandling	Tid för kompletterande Epysqli-dos
Plasmaferes eller plasmautbyte	300 mg	300 mg för varje plasmaferes eller plasmautbytes tillfälle	Inom 60 minuter efter varje plasmaferes eller plasmautbyte
	$\geq$ 600 mg	600 mg för varje plasmaferes eller plasmautbytes tillfälle	

Typ av plasma-behandling	Senaste Epysqli-dos	Kompletterande Epysqli-dos för varje PF/PE/PI-behandling	Tid för kompletterande Epysqli-dos
Infusion av färskfrusen plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusion av färskfrusen plasma	60 minuter före varje infusion av färskfrusen plasma

Förkortningar: PF/PE/PI = plasmaferes/plasmautbyte/plasmainfusion

En kompletterande Epysqli-dos krävs vid samtidig behandling med intravenöst immunglobulin (IVIg) enligt beskrivningen nedan (se även avsnitt 4.5):

Senaste Epysqli-dos	Kompletterande Epysqli-dos	Tid för kompletterande Epysqli-dos
≥ 900 mg	600 mg per IVIg-cykel	Så snart som möjligt efter IVIg-cykel
≥ 600 mg	300 mg per IVIg-cykel	

Förkortning: IVIg = intravenöst immunglobulin

Övervakning av behandling

aHUS-patienter ska följas med avseende på tecken och symtom på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se avsnitt 4.4 aHUS laboratorieövervakning).

Behandling med Epysqli rekommenderas vara livslång, om inte avbrytande av behandlingen är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Epysqli kan administreras till patienter som är 65 år och äldre. Inga rön tyder på att några särskilda försiktighetsåtgärder är nödvändiga vid behandling av äldre – även om erfarenheten av ekulizumabbehandling av denna patientpopulation ännu är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt av ekulizumab har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringssätt

Epysqli ska inte administreras som en intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion. Epysqli ska endast administreras via intravenös infusion enligt beskrivningen nedan.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den spädda lösningen av Epysqli ska administreras som intravenös infusion under 25 – 45 minuter (35 minuter ± 10 minuter) till vuxna och 1–4 timmar till pediatrika patienter under 18 år genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump.

Patienterna bör övervakas under en timme efter infusionen. Om en oönskad händelse inträffar under administreringen av Epysqli kan behandlande läkare avgöra om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks får den totala infusionstiden inte överstiga två timmar hos vuxna och fyra timmar hos pediatrika patienter under 18 år.

Det finns begränsade säkerhetsdata som stödjer infusioner i hemmet. Ytterligare försiktighetsåtgärder i hemmet så som tillgänglig akutbehandling för infusionsreaktioner eller anafylaxi rekommenderas.

Infusionsreaktioner beskrivs i produktresuméns avsnitt 4.4 och 4.8.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, CHO-cellprodukter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ekulizumabbehandling får inte påbörjas hos patienter (se avsnitt 4.4):

- med pågående *Neisseria meningitidis*-infektion
- som vid tidpunkten i fråga inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis*, om de inte får profylaktisk behandling med lämplig antibiotika tills 2 veckor efter vaccinationen.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Ekulizumab förväntas inte påverka den aplastiska komponenten av anemin hos patienter med PNH.

Meningokockinfektion

På grund av ekulizumabs verkningsmekanism ökar patientens mottaglighet för meningokockinfektion (*Neisseria meningitidis*). Meningokocksjukdom orsakad av vilken serogrupp som helst kan uppstå. För att minska risken för infektion måste alla patienter vaccineras minst 2 veckor innan de får ekulizumab, såvida inte risken med att fördröja behandlingen med ekulizumab överväger riskerna med att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som påbörjar behandling med ekulizumab mindre än 2 veckor efter att ha fått tetravalent meningokockvaccin, måste behandlas med lämpligt antibiotika-profylax tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot alla tillgängliga serogrupper, inklusive grupp A, C, Y, W 135 och B, rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker. Patienter måste vaccineras och omvaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering.

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare. Detta medför att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH och aHUS, kan uppleva ökade tecken och symtom av sin underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH) eller TMA (aHUS). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Det finns risk för att vaccinering inte räcker för att förhindra meningokockinfektion. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella agens. Fall av allvarlig eller livshotande meningokockinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med ekulizumab. Sepsis är ett vanligt tecken på meningokockinfektioner hos patienter som behandlas med ekulizumab (se avsnitt 4.8). Alla patienter ska följas med avseende på tidiga tecken på meningokockinfektion, bedömas omedelbart om misstanke föreligger om infektion och behandlas med lämpliga antibiotika vid behov. Patienterna ska informeras om dessa symtom och de åtgärder som ska vidtas för att omedelbart söka vård. Läkaren måste diskutera fördelar och risker med ekulizumabbehandlingen med patienterna och ge dem en patientguide och ett patientkort. (Se bipacksedeln för en beskrivning.)

Andra systemiska infektioner

På grund av ekulizumabs verkningsmekanism ska ekulizumab administreras med försiktighet till patienter med aktiva systemiska infektioner. Patienternas infektionskänslighet kan öka, särskilt för *Neisseria* och kapslade bakterier. Det har inrapporterats allvarliga infektioner orsakade av *Neisseria*-arter (andra än *Neisseria meningitidis*), inklusive disseminerade gonokockinfektioner. Patienterna ska få information från bipacksedeln för att öka deras medvetenhet om potentiellt allvarliga infektioner och tecken och symtom på sådana. Läkaren ska ge patienterna råd om förebyggande av gonorré.

Infusionsreaktioner

Ekulizumab kan vid administrering ge upphov till infusionsreaktioner eller immunogenicitet som kan leda till allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi). I kliniska studier av

referensläkemedlet fick 1 (0,9 %) patient med refraktär generaliserad myasthenia gravis (gMG) en infusionsreaktion som ledde till att ekulizumabbehandlingen måste avbrytas. Inga PNH- eller aHUS-patienter har drabbats av någon infusionsreaktion som har inneburit att ekulizumabbehandlingen måste avbrytas. Ekulizumabadministrering ska avbrytas för alla patienter som upplever allvarliga infusionsreaktioner och lämplig medicinsk behandling ska sättas in.

Immunogenicitet

Antikroppar mot ekulizumab kan utvecklas under behandling med ekulizumab. Ingen uppenbar korrelation har observerats mellan antikroppsutveckling och klinisk respons eller biverkningar.

Immunisering

Innan ekulizumabbehandling inleds rekommenderas det att patienter påbörjar immuniseringar enligt gällande immuniseringsriktlinjer. Dessutom måste alla patienter vaccineras mot meningokockinfektioner minst 2 veckor innan de får ekulizumab om inte risken med att fördröja behandlingen med ekulizumab överväger riskerna av att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som påbörjar behandling med ekulizumab mindre än 2 veckor efter att ha fått tetravalent meningokockvaccin måste få behandling med lämpliga antibiotika profylaktiskt tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot alla tillgängliga serogrupper, inklusive grupp A, C, Y, W 135 och B, rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker. Patienter måste vaccineras och omvaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering (se meningokockinfektion).

Patienter yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner och strikt följa det nationella vaccinationsprogrammets rekommendationer för varje åldersgrupp.

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare och resultera i att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH och aHUS, kan uppleva ökade tecken och symtom av sin underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH) eller TMA (aHUS). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Behandling med antikoagulantia

Behandling med ekulizumab ska inte påverka användning av antikoagulantia.

PNH laboratorieövervakning

PNH-patienter ska följas med avseende på tecken och symtom på intravaskulär hemolys, inbegripet kontroll av laktatdehydrogenashalter (LDH-halter) i serum. PNH-patienter som får ekulizumabbehandling ska på motsvarande sätt följas för tecken på intravaskulär hemolys genom mätning av LDH-halterna. De kan behöva dosjustering inom ramen för det rekommenderade 14±2-dagars doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

aHUS laboratorieövervakning

aHUS-patienter som får ekulizumab-behandling ska följas med avseende på trombotisk mikroangiopati (TMA) genom att mäta trombocyter, serum LDH och serumkreatinin och kan behöva dosjustering inom ramen för det rekommenderade 14±2-dagars doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

Behandlingsavbrott för PNH

Ifall patienter avbryter behandlingen med ekulizumab ska de följas noga med avseende på tecken och symtom på allvarlig intravaskulär hemolys. Allvarlig hemolys identifieras genom LDH-halter i serum som överstiger halten före behandling tillsammans med något av följande: en minskning i absoluta tal som överstiger 25 % av PNH-klonens storlek (utan utspädning på grund av transfusion) på en vecka eller mindre; en hemoglobinkoncentration på <5 g/dl eller en minskning på >4 g/dl på en vecka eller mindre; angina; förändringar av patientens mentala status; en ökning av serumkreatinin på 50 %; trombos. Alla patienter som avbryter ekulizumabbehandling ska följas i minst 8 veckor med avseende på svår hemolys och andra reaktioner.

Om svår hemolys uppträder efter det att en patient har avbrutit behandling med ekulizumab ska följande förfaranden/behandlingar övervägas: blodtransfusion (koncentrerade röda blodkroppar) eller

utbytestransfusion om PNH-blodkropparna utgör > 50 % av alla röda blodkroppar enligt flödescytometri; antikoagulationsbehandling; kortikosteroider; återinsättning av ekulizumab. I kliniska PNH-prövningar avbröt 16 patienter behandlingen med ekulizumab. Ingen allvarlig hemolys observerades.

Behandlingsavbrott för aHUS

Trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer har observerats så tidigt som 4 veckor och upp till 127 veckor efter avbrytande av behandlingen med ekulizumab hos vissa patienter.

Behandlingsavbrott ska endast övervägas om det är medicinskt motiverat.

I kliniska aHUS-studier avbröt 61 patienter (21 pediatrika patienter) behandlingen med ekulizumab med en medianuppföljningsperiod på 24 veckor. Femton allvarliga trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer observerades hos 12 patienter efter behandlingsavbrott och 2 allvarliga TMA-komplikationer förekom hos ytterligare 2 patienter som fick en reducerad dosering av ekulizumab som gick utanför det godkända doseringsintervallet (se avsnitt 4.2). Allvarliga TMA-komplikationer förekom hos patienter oavsett om de hade en identifierad genetisk mutation, högrisk polymorfism eller auto-antikroppar. Ytterligare allvarliga medicinska komplikationer förekom hos dessa patienter inklusive allvarlig försämring av njurfunktionen, sjukdomsrelaterad sjukhusvistelse och progression till terminal njursjukdom som kräver dialys. Trots återinsättning av ekulizumab efter utsättandet uppstod progression till terminal njursjukdom hos en patient.

Om aHUS-patienter avbryter behandlingen med ekulizumab ska de följas noga för tecken och symtom på allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer. Övervakning kan vara otillräckligt för att förutsäga eller förhindra allvarliga trombotiska mikroangiopati-komplikationer hos patienter med aHUS efter utsättande av ekulizumab.

Svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer efter utsättande kan identifieras genom (i) två eller upprepade mätningar av något av följande: en minskning i trombocytantal på 25 % eller mer jämfört med antingen baslinjevärdet eller högsta trombocyttallet vid ekulizumabbehandlingen; en ökning av serumkreatinin med 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta nivå under behandling med ekulizumab, eller en ökning av serum LDH på 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta nivå under ekulizumabbehandlingen, eller (ii) något av följande: en förändring i mental status eller kramper, kärlkramp eller dyspné, eller trombos.

Om allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer uppstår efter utsättande av ekulizumab, överväg återinsättande av behandling med ekulizumab, understödjande behandling med plasmaterapi (PE/PI), eller lämpliga organspecifika stödjande åtgärder, inklusive njurunderstödjande behandling med dialys, andningshjälp med mekanisk ventilation eller antikoagulantia.

Utbildningsmaterial

Alla läkare som avser att förskriva ekulizumab måste vara insatta i förskrivningsguiden för hälso- och sjukvårdspersonal. Läkaren måste diskutera fördelar och risker med ekulizumabbehandlingen med patienterna och ge dem en patientguide och ett patientkort.

Patienterna ska informeras att om de får feber, huvudvärk tillsammans med feber och/eller nackstelhet eller ljuskänslighet, ska de omedelbart söka vård eftersom dessa tecken kan tyda på meningokockinfektion.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska innehåller det 0,47 g natrium per 240 ml vid den högsta dosen, motsvarande 23,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska innehåller det 0,26 g natrium per 240 ml vid den högsta dosen, motsvarande 12,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 6,6 mg polysorbat 80 per flaska (30 ml-flaska) vilket motsvarar 0,66 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för vuxna patienter och pediatrika patienter med en kroppsvikt över 10 kg. Detta motsvarar 1,32 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för pediatrika patienter med en kroppsvikt på 5 till < 10 kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Beroende på den potentiella hämmande effekten av ekulizumab på rituximabs komplementberoende cytotoxicitet, kan ekulizumab eventuellt minska rituximabs förväntade farmakodynamiska effekter.

Plasmautbyte (PE), plasmaferes (PP), infusion av färskfrusen plasma (PI) och intravenöst immunglobulin (IVIg) har visat sig minska ekulizumabnivåerna i serum. En kompletterande dos av ekulizumab krävs i dessa fall. Se avsnitt 4.2 för vägledning vid samtidig behandling med PE, PF, PI eller IVIg.

Samtidig användning av ekulizumab och intravenöst immunglobulin (IVIg) kan minska effekten av ekulizumab. Övervaka patienten noga avseende eventuell minskad effekt av ekulizumab.

Samtidig användning av ekulizumab och neonatala Fc-receptorblockerare (FcRn) kan sänka den systemiska exponeringen och minska effekten av ekulizumab. Övervaka patienten noga avseende eventuell minskad effekt av ekulizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Användning av tillförlitlig preventivmetod för att förhindra graviditet under behandlingen och upp till 5 månader efter avslutad behandling med ekulizumab bör övervägas till fertila kvinnor.

Graviditet

Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor som behandlas med ekulizumab. Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som exponerats för ekulizumab (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon ökad risk för fostermissbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. På grund av avsaknaden av välkontrollerade studier kvarstår dock osäkerheter. Därför rekommenderas en individuell riskanalys före och under behandling med ekulizumab till gravida kvinnor. Om sådan behandling anses nödvändig under graviditet rekommenderas noggrann övervakning av moder och foster enligt lokala riktlinjer.

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med ekulizumab (se avsnitt 5.3).

Det är känt att humana IgG passerar placentabarriären, vilket innebär att ekulizumab potentiellt kan orsaka hämning av terminalt komplement i fostercirkulationen. Därför ska ekulizumab endast ges till gravida kvinnor om det finns ett klart behov.

Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn, eftersom begränsade tillgängliga data tyder på att ekulizumab inte utsöndras i bröstmjolk. På grund av begränsningarna i tillgängliga data bör utvecklings- och hälsomässiga fördelar med amning beaktas, tillsammans med moderns kliniska behov av ekulizumab samt eventuella oönskade händelser som påverkar det ammade barnet relaterade till ekulizumab eller till det underliggande tillståndet hos modern.

Fertilitet

Ingen specifik studie på ekulizumab kring fertilitet har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ekulizumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Stödande säkerhetsdata erhöles från 33 avslutade kliniska prövningar som inkluderade 1 555 patienter exponerade för ekulizumab i populationer med komplementmedierad sjukdom, inklusive PNH, aHUS, gMG och neuromyelitis optica spektrumtillstånd (NMOSD). Den vanligaste biverkningen var huvudvärk (förekom huvudsakligen under den första behandlingstiden) och den allvarligaste biverkningen var meningokockinfektion.

Tabell över biverkningar

Tabell 2 visar de biverkningar som observerats vid spontanrapportering och vid avslutade kliniska prövningar med ekulizumab, inklusive studier av PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD. Biverkningar som rapporterades med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) eller sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) är listade efter organsystem och föredragen term. Inom varje frekvensgrupp listas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 2: Rapporterade biverkningar i kliniska prövningar med ekulizumab, vilka inkluderat patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD, samt från erfarenheter efter marknadsföring

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer		Lunginflammation, övre luftvägsinfektion, bronkit, nasofaryngit, urinvägsinfektion, oral herpes	Meningokockinfektion ^b , sepsis, septisk chock, peritonit, nedre luftvägsinfektion, svampinfektion, virusinfektion, abscess ^a , cellulit, influensa, gastrointestinal infektion, cystit, infektion, sinuit, gingivit	Aspergillusinfektion ^c , bakteriell artrit ^c , urogenital gonockinfektion, <i>Haemophilus</i> -- infektion, impetigo
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cyster och polyper)				Malignt melanom, myelodysplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet		Leukopeni, anemi	Trombocytopeni, lymfopeni	Hemolys*, onormal koagulationsfaktor, agglutination av röda blodkroppar, koagulopati
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, överkänslighetsreaktioner	
Endokrina systemet				Graves sjukdom
Metabolism och nutrition			Nedsatt aptit	
Psykiska störningar		Insomni	Depression, oro, humörsvängningar, sömnstörningar	Onormala drömmar
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	Parestesi, tremor, dysgeusi, synkope	

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Ögon			Dimsyn	Konjunktival irritation
Öron och balansorgan			Tinnitus, yrsel	
Hjärtat			Palpitationer	
Blodkärlet		Hypertoni	Accelererad hypertoni, hypotoni, värmevallningar, kärlproblem	Hematom
Andningsvägar, bröstorga och mediastinum		Hosta, orofaryngeal smärta	Dyspné, epistaxis, halsirritation, nästäppa, rinorré	
Magtarmkanalen		Diarré, kräkning, illamående, buksmärta	Förstoppning, dyspepsi, utspänd buk	Gastroesofagal refluxsjukdom, gingival smärta
Lever och gallvägar				Gulsot
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda, alopeci	Urtikaria, erytem, petekier, hyperhidros, torr hud, dermatit	Depigmentering
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi, myalgi, smärta i extremiteter	Muskelspasmer, skelettsmärta, ryggsmärta, nacksmärta	Trismus, ledsvullnad
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion, dysuri, hematuri	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Spontan penil erektion	Menstruationsrubbnings
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering sstället		Pyrexia, trötthet, influensa-liknande sjukdomsbesvär	Ödem, obehagskänsla i bröstet, asteni, bröstsmärtor, smärta vid infusionsstället, frossa	Extravasering, parestesi vid infusionsstället, värmekänsla
Undersökningar			Förhöjt ALAT och ASAT, förhöjt gammaglutamyl-transpeptidas, minskning av hematokrit, minskning av hemoglobin	Positivt Coombs test ^c
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterade reaktioner		

Följande studier är inkluderade: Astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refraktär gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica spektrumtillstånd (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA version 26.1.

*Se avsnittet "Beskrivning av vissa biverkningar".

^aAbscess inkluderar följande grupper av rekommenderade termer: abscess i extremitet, kolonabscess, njurabscess, subkutan abscess, tandabscess, lever abscess, perirektal abscess, rektal abscess.

^bMeningokockinfektion inkluderar följande grupper av rekommenderade termer: meningokockinfektion, meningokocksepsis, meningokockmeningit.

^cBiverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning.

Beskrivning av vissa biverkningar

I alla kliniska prövningar var den allvarligaste biverkningen meningokocksepsis, som är en vanlig presentation av meningokockinfektion hos patienter som behandlas med ekulizumab (se avsnitt 4.4). Andra fall med *Neisseria*-arter har rapporterats inklusive sepsis orsakad av *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, ospecifierad *Neisseria*-spp.

Antikroppar mot ekulizumab upptäcktes hos patienter. Liksom för alla proteiner finns en risk för immunogenicitet.

Fall av hemolys har rapporterats vid missad eller försenad dos av ekulizumab i kliniska prövningar med PNH-patienter (se även avsnitt 4.4).

Fall av trombotiska mikroangiopati-komplikationer har rapporterats vid behandling i kliniska prövningar med aHUS-patienter där ekulizumabdosen hoppats över eller givits för sent.

Pediatrik population

Hos barn och tonåringar (i åldern 11 år till yngre än 18 år) med PNH som inkluderades i den pediatrika PNH-studien M07-005, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna patienter. Den vanligaste biverkan som rapporterades hos pediatrika patienter var huvudvärk.

Hos pediatrika patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) som inkluderades i aHUS-studier C08-002, C08-003, C09-001r och C10-003, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna med aHUS. Säkerhetsprofilen hos olika pediatrika åldersundergrupper verkade vara lika.

Andra särskilda populationer

Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerhet rapporterades mellan äldre (> 65 år) och yngre patienter med refraktär gMG (< 65 år) i en ekulizumabstudie.

Patienter med andra sjukdomar

Säkerhetsdata från andra kliniska prövningar

Stödande säkerhetsdata erhöles från 12 avslutade kliniska prövningar som inkluderade 934 patienter som exponerades för ekulizumab i andra sjukdomspopulationer än PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD. En ovaccinerad patient med diagnosen idiopatisk membranös glomerulonefropati ingick som drabbades av meningokockmeningit. Biverkningar som rapporterats hos patienter med andra sjukdomar än PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD var liknande de som rapporterats hos patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD (se tabell 2 ovan). Inga specifika biverkningar har framkommit i dessa kliniska prövningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats i någon av de kliniska studierna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, komplementhämmare, ATC-kod: L04AJ01

Ekulizumab är en rekombinant humaniserad monoklonal IgG_{2/4k}-antikropp som binder till humant C5-komplementprotein och hämmar aktiveringen av terminalt komplement. Ekulizumab-antikroppen innehåller humana konstanta regioner och murina komplementaritetsbestämmande regioner som är ympade på det humana ramverket av variabla regioner från lätta och tunga kedjor. Ekulizumab består av två tunga kedjor med 448 aminosyror och två lätta kedjor med 214 aminosyror och har en molekylvikt på cirka 148 kDa.

Epysqli framställs i ett expressionssystem för CHO-cellinje och renas genom affinitets- och jonbyteskromatografi. Tillverkningsprocessen för den aktiva substansen i bulk inbegriper också specifik virusinaktivering och borttagningssteg.

Epysqli tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Verkningsmekanism

Ekulizumab, den aktiva substansen i Epysqli, är en hämmare av terminalt komplement som binder specifikt till komplementprotein C5 med hög affinitet och därigenom blockerar dess klyvning till C5a och C5b, vilket förhindrar att det terminala komplementkomplexet C5b-9 bildas. Ekulizumab bevarar de tidiga komponenter i komplementaktiveringen som är nödvändiga för opsonisering av mikroorganismer och clearance av immunkomplex.

Hos PNH-patienter blockeras den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed den komplement-medierade intravaskulära hemolysen vid behandling med ekulizumab.

Hos de flesta PNH-patienter är serumkoncentrationer av ekulizumab på omkring 35 mikrogram/ml tillräckligt för en i princip fullständig hämning av terminal komplement-medierad intravaskulär hemolys.

Vid PNH gav kronisk administrering av ekulizumab en snabb och ihållande minskning av den komplementmedierade hemolysaktiviteten.

Hos aHUS-patienter blockeras med ekulizumab-behandling den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed komplement-medierad trombotisk mikroangiopati.

Alla patienter som behandlats med ekulizumab enligt rekommendationerna visade på snabb och varaktig minskning av terminal komplementaktivitet. Hos alla aHUS patienter var serumkoncentration av ekulizumab på cirka 50–100 mikrogram/ml tillräcklig för i princip fullständig hämning av terminal komplementaktivitet.

Hos aHUS-patienter resulterade kronisk administrering av ekulizumab i en snabb och varaktig minskning av komplement-medierad trombotisk mikroangiopati.

Klinisk effekt och säkerhet

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Ekulizumabs säkerhet och effekt vid behandling av PNH-patienter med hemolys undersöktes i en 26 veckor lång, randomiserad, placebokontrollerad dubbelblindstudie (C04-001). PNH-patienter behandlades också med ekulizumab i en 52 veckor lång enarmad studie (C04-002), samt i en långtidsstudie som var en förlängningsstudie (E05-001). Patienterna fick meningokockvaccin innan de fick ekulizumab. I alla studierna var dosen av ekulizumab 600 mg var 7:e dag $\pm$ 2 dagar i 4 veckor, följt av 900 mg 7 $\pm$ 2 dagar senare och därefter med 900 mg var 14:e dag $\pm$ 2 dagar under hela studiens gång. Ekulizumab administrerades som en intravenös infusion under 25–45 minuter (35 minuter $\pm$ 10 minuter). En icke-interventionell observationsregistrering hos patienter med PNH (M07-001)

initierades även för att karakterisera det naturliga förloppet av PNH hos obehandlade patienter och det kliniska utfallet under behandling med ekulizumab.

I studien C04-001 (TRIUMPH) randomiserades PNH-patienter med minst 4 transfusioner under de föregående 12 månaderna, med minst 10 % PNH-celler (verifierat med flödescytometri) och med ett trombocytvärde på minst 100 000/mikroliter till antingen ekulizumab (n = 43) eller placebo (n = 44). Före randomiseringen genomgick alla patienter en initial observationsperiod för att bekräfta behovet av transfusion med röda blodkroppar och för att identifiera den hemoglobinkoncentration ("börvärdet") som skulle definiera varje patients hemoglobinstabilisering och transfusionsutfall. Hemoglobinbörvärdet var lägre än eller lika med 9 g/dl hos patienter med symtom och mindre än eller lika med 7 g/dl hos patienter utan symtom. Primära ändpunkter för effekt var hemoglobinstabilisering (patienter som bibehöll en hemoglobinkoncentration över hemoglobinbörvärdet och inte fick några transfusioner av röda blodkroppar under hela 26-veckorsperioden) och behovet av blodtransfusioner. Trötthet och hälsorelaterad livskvalitet var relevanta sekundära ändpunkter. Hemolysen övervakades i huvudsak genom mätning av LDH-serumhalter, och andelen PNH-blodkroppar följdes genom flödescytometri. Patienter som fick antikoagulantia och systemiska kortikosteroider vid baslinjen fick fortsätta denna medicinering. Huvudbaslinjeegenskaper balanserades (se tabell 3).

I C04-002-studien utan kontroll (SHEPHERD) fick PNH-patienter med minst en transfusion under de föregående 24 månaderna och minst 30 000 trombocyter/mikroliter ekulizumab under en 52-veckorsperiod. Samtidig medicinering inbegrep läkemedel mot trombos hos 63 % av patienterna och systemiska kortikosteroider hos 40 % av patienterna. Baslineegenskaperna visas i tabell 3.

Tabell 3: Patientdemografi och patientegenskaper i C04-001 och C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	Ekulizumab N = 97
Medelålder (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kön – kvinnor (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Historik för aplastisk anemi eller MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidig behandling med antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidig behandling med steroider/immunosuppressorer (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Avbruten behandling	10	2	1
Enheter röda blodkroppar under föregående 12 månader (median (kv1, kv3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Medel-Hgb-halt (g/dl) vid börvärde (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
LDH-halter före behandling (median, E/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Fritt hemoglobin vid baslinjen (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH-studien hade patienter som behandlades med ekulizumab signifikant lägre ($p < 0,001$) hemolys, vilket gav en förbättring av anemin som visade sig som ökad hemoglobinstabilisering och minskat behov av transfusioner med röda blodkroppar jämfört med placebobehandlade patienter (se tabell 4). Dessa effekter observerades hos patienter i var och en av de tre transfusionsstrata för röda blodkroppar som fastställdes före studien (4–14 enheter, 15–25 enheter, >25 enheter). Efter 3 veckors behandling med ekulizumab rapporterade patienterna minskad trötthet och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet. På grund av studiens storlek och varaktighet kunde ekulizumabs effekt på tromboshändelser inte bestämmas. I SHEPHERD-studien fullföljde 96 av 97 rekryterade patienter studien (en patient dog efter en tromboshändelse). En minskning av den intravaskulära hemolysen, mätt som LDH-serumhalter, bibehölls under behandlingsperioden och resulterade i att transfusion kunde undvikas i större utsträckning, samt ett minskat behov av transfusion med röda blodkroppar och minskad trötthet. Se tabell 4.

Tabell 4: Effektutfall i C04-001 och C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	P-värde	Ekulizumab N = 97	P-värde
Procentandel patienter med stabiliserade hemoglobinhalter vid studiens slut	0	49	< 0,001	Inte tillgängligt	
Enheter röda blodkroppar för transfusion under behandling (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Ingen transfusion under behandlingen (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-halter vid studiens slut (median, E/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC för LDH vid studiens slut (median, E/l x dag)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Fritt hemoglobin vid studiens slut (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (effektstorlek)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Resultat från studien C04-002 hänför sig till jämförelser före och efter studien.

Av de 195 patienter som kom från C04-001, C04-002 och andra inledande studier rekryterades ekulizumabbehandlade PNH-patienter till en långtidsförlängningsstudie (E05-001). Alla patienter bibehöll en minskad intravaskulär hemolys under en sammanlagd exponeringstid för ekulizumab på från 10 till 54 månader. Färre tromboshändelser inträffade med ekulizumabbehandling än under samma tidsperiod före behandling. Detta visades dock i kliniska studier utan kontroll.

PNH-registret (M07-001) användes för att utvärdera effekten av ekulizumab hos PNH-patienter utan tidigare RBC-transfusion. Dessa patienter hade en hög sjukdomsaktivitet som definierades av ökad hemolys ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) samt förekomst av ett eller flera relaterade kliniska symtom: trötthet, hemoglobinuri, buksmärta, andnöd (dyspné), anemi (hemoglobin <100 g/l), allvarlig vaskulär händelse (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion.

I PNH-registret sågs patienter som behandlades med ekulizumab ha en reducerad hemolys samt associerade symtom. Vid 6 månader hade patienter som behandlades med ekulizumab utan tidigare RBC-transfusioner signifikant ($p < 0,001$) reducerade LDH-nivåer (median LDH 305 U/l; tabell 5). Vidare erhöll 74 % av patienterna som inte fått transfusion tidigare och som behandlades med ekulizumab kliniskt meningsfulla förbättringar av FACIT-Fatiguepoäng (dvs. en ökning med 4 poäng eller mer) och 84 % av EORTC-Fatiguepoäng (dvs. en minskning med 10 poäng eller mer).

Tabell 5: Effektivitetsmått (LDH-nivå och FACIT-Fatigue) hos patienter med PNH utan tidigare transfusion i M07-001

	M07-001
Parameter	Ekulizumab Utan transfusion
LDH-nivå vid baslinje (median, U/l)	N = 43 1 447
LDH-nivå vid 6 månader (median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatiguepoäng vid baslinje (median)	N = 25 32
FACIT-Fatiguepoäng vid senaste tillgängliga mätningen (median)	N = 31 44

FACIT-Fatigue mäts i skalan 0-52, där högre värden indikerar mindre trötthet

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Data från 100 patienter i fyra prospektiva kontrollerade studier, tre hos vuxna och ungdomar (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), en hos pediatrika patienter och ungdomar (C10-003) och 30 patienter i en retrospektiv studie (C09-001r) användes för att utvärdera effekten av ekulizumab vid behandling av aHUS.

Studie C08-002A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter i den tidiga fasen av aHUS med tecken på klinisk trombotisk mikroangiopati påvisad med trombocytantal $\leq 150 \times 10^9/l$ trots plasmaterapi (PT), och LDH och serumkreatinin över övre normalgränsen. Studie C08-003A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter som en längre tid haft aHUS utan synbara tecken på klinisk trombotisk mikroangiopatisk manifestation och behandlas med kronisk plasmaterapi (≥ 1 PT-behandling varannan vecka och inte mer än 3 PT-behandlingar/vecka under minst 8 veckor innan den första dosen). Patienter i båda prospektiva studierna behandlades med ekulizumab i 26 veckor och de flesta patienterna ingick i en långtids, öppen förlängningsstudie. Alla patienterna som inkluderades i båda prospektiva studierna hade en ADAMTS-13 nivå över 5 %.

Patienterna fick antingen vaccinering mot meningokocker före ekulizumab-behandlingen eller förebyggande behandling med lämplig antibiotika i 2 veckor efter vaccinationen. I samtliga studier var dosen av ekulizumab till vuxna och ungdomar med aHUS 900 mg var 7 ± 2 dagar i 4 veckor, följt av 1 200 mg 7 ± 2 dagar senare, därefter 1 200 mg var 14 ± 2 dagar så länge studien pågick. Ekulizumab administrerades som en intravenös infusion under 35 minuter. Doseringsregimen hos barn och ungdomar som vägde mindre än 40 kg baserades på farmakokinetisk (PK) simulering, som identifierade rekommenderad dos och baserades på kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Primärt effektmått var förändringen av antalet trombocyter från utgångsvärdet i studien C08-002A/B och frihet från trombotisk mikroangiopatisk (TMA) händelse i studien C08-003A/B. Ytterligare effektmått var antal TMA-behandlingar, hematologisk normalisering, komplett TMA svar, förändringar i LDH, njurfunktion och livskvalitet. Frihet från TMA-händelser definierades som frånvaro under minst 12 veckor av följande: minskning i trombocytantal på > 25 % från baslinjen, PT och ny dialys. TMA-behandlingar definierades som PT eller ny dialys. Hematologisk normalisering definierades som normalisering av trombocytantalet och LDH-nivåer som kvarstod i ≥ 2 på varandra följande mätningar i ≥ 4 veckor. Komplet TMA svar definierades som hematologisk normalisering och en ≥ 25 % minskning av serumkreatinin som kvarstod i ≥ 2 på varandra följande mätningar i ≥ 4 veckor.

Baslinjevärden visas i tabell 5.

Tabell 6: Demografiska patientdata och egenskaper ifrån C08-002A/B och C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ekulizumab N = 17	Ekulizumab N = 20
Tid från första diagnos till screening angivet i månader, median (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tid från pågående klinisk TMA-manifestation till screening angivet i månader, median (min, max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Antal PT behandlingstillfällen för pågående klinisk TMA manifestation, median (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Antal PT behandlingstillfällen inom 7 dagar innan första dosen av ekulizumab, median (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Baslinje trombocyter ($\times 10^9/l$), medeltal (SD)	109 (32)	228 (78)
Baslinje LDH (E/l), medeltal (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienter utan identifierad mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patienter i aHUS-studien C08-002A/B fick ekulizumab i minst 26 veckor. Efter att den inledande 26 veckor långa behandlingsperioden avslutats, fortsatte de flesta patienterna att få ekulizumab genom att anmäla sig till en förlängningsstudie. I aHUS-studien C08-002A/B, var mediantiden för ekulizumab-behandlingen cirka 100 veckor (intervall: 2 veckor till 145 veckor).

En minskning av terminal komplementaktivitet och en ökning av trombocyterna i förhållande till utgångsläget observerades efter insättande av ekulizumab-behandlingen. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos samtliga patienter efter påbörjandet av ekulizumab-behandlingen. Tabell 7 sammanfattar effektresultaten från aHUS Studien C08-002A/B. Alla effektmåttsvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare två patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av normalisering av LDH (1 patient) och sänkt serumkreatinin (2 patienter), när behandlingen pågått i mer än 26 veckor.

Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades och bibehölls under ekulizumab-behandling. Fyra av fem patienter som behövde dialys vid inträdet i studien kunde avbryta sin dialys under hela ekulizumab-behandlingen och en patient utvecklade nytt dialysbehov. Patienterna rapporterade förbättrad hälsorelaterad livskvalitet (QoL).

I aHUS-studien C08-002A/B, sågs liknande effekter med ekulizumab-behandling som hos patienter med eller utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner.

Patienterna i aHUS-studien C08-003A/B fick ekulizumab i minst 26 veckor. Efter slutförandet av den inledande 26 veckor långa behandlingsperioden fortsatte de flesta patienter att få ekulizumab genom att anmäla sig till en fortsättningsstudie. I aHUS-studien C08-003A/B var mediandurationen av ekulizumab-behandling cirka 114 veckor (intervall: 26 till 129 veckor). Tabell 7 sammanfattar effektresultaten för aHUS studien C08-003A/B.

I aHUS-studien C08-003A/B observerades liknande effekter med ekulizumab-behandlingen som hos patienter med och utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos samtliga patienter efter påbörjande av ekulizumab-behandling. Alla effektmåttsvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare sex patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av sänkt serumkreatinin, när behandlingen pågått i mer än 26 veckor. Ingen patient behövde ny dialys med ekulizumab. Njurfunktionen, mätt som median eGFR, ökade under ekulizumab-behandlingen.

Tabell 7: Effekresultat från prospektiva aHUSstudier C08-002A/B och C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹
Normalisering av trombocytantalet	14 (82)	15 (88)	18 (90)	18 (90)

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹	Vid 26 veckor	Vid 2 år ¹
Alla patienter, n (%) (95 % CI)	(57–96)	(64–99)	(68–99)	(68–99)
Patienter med avvikande baslinje, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
TMA händelsefri, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
TMA-intervention				
Dagligen före-ekulizumab, median (min, max)	0,88 (0,04; 1,59)	0,88 (0,04; 1,59)	0,23 (0,05; 1,09)	0,23 (0,05; 1,09)
Dagligen under-ekulizumab, median (min, max)	0 (0; 0,31)	0 (0; 0,31)	0	0
P-värde	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001	<i>P</i> <0,0001
CKD-förbättring av ≥1 steg, n (%) (95 % CI)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFR-förändring ml/min/1,73 m ² : median (intervall)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
eGFR-förbättring ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95 % CI)	8 (47) (23–72)	10 (59) (33–82)	1 (5) (0–25)	8 (40) (19–64)
Förändring av Hb >20 g/L, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Hematologisk normalisering, n (%) (95 % CI)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Fullständigt TMA-svar, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11 (55) (32–77)

¹ Vid data cut-off (20 april 2012)

² Studie C08-002: 3 patienter fick ESA som avbröts efter insättning av ekulizumab

³ Studie C08-003: 8 patienter fick ESA som avbröts hos 3 patienter vid ekulizumabterapi

aHUS-studie C10-004 omfattade 41 patienter som uppvisade tecken på trombotiska mikroangiopati-komplikationer (TMA). För att kvalificeras för rekrytering, skulle patienterna ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum och serumkreatinin över högsta gränsen för normalvärdet, utan behov av kronisk dialys. Medianpatientens ålder var 35 (intervall: 18 till 80 år). Alla rekryterade patienter i aHUS-studie C10-004 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtioen procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 35 patienter fick PE/PI före ekulizumab. Tabell 8 sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen hos patienter rekryterade till aHUS C10-004.

Tabell 8: Egenskaper vid baslinjen hos patienter inregistrerade i aHUS-studie C10-004

Parameter	aHUS-studie C10-004 N = 41
Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Trombocytantal vid baslinjen ($\times 10^9/L$), median (min, max)	125 (16; 332)
LDH (U/L) vid baslinjen, median (min, max)	375 (131; 3318)
eGFR (ml/min/1,73m ²) vid baslinjen, median (min, max)	10 (6; 53)

Patienter i aHUS-studie C10-004 fick ekulizumab under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats, valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling.

Minskning av terminal komplementaktivitet och förhöjda trombocyter i förhållande till baslinjen observerades efter behandlingsstart med ekulizumab. Ekulizumab minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visas genom en ökning i medelvärdet för trombocytantalet från baseline till

26 veckor. I aHUS C10-004 ökade medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet från $119 \pm 66 \times 10^9/L$ vid baseline till $200 \pm 84 \times 10^9/L$ på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet vid vecka 26: $252 \pm 70 \times 10^9/L$). Njurfunktion, mätt som eGFR, förbättrades under ekulizumab-behandling. 20 av de 24 patienterna som fick dialys vid baslinjen kunde avbryta dialysen under behandling med ekulizumab. Tabell 9 sammanfattar effektsresultaten för aHUS- studie C10-004.

Tabell 9: Effektsresultat för prospektiva aHUS-studie C10-004

Effektparameter	aHUS-studie C10-004 (N = 41) Vid 26 veckor
Förändring i trombocytantal vid vecka 26 ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematologisk normalisering, n (%)	36 (88)
Medianvaraktighet av hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	46 (10, 74)
Fullständigt TMA-svar, n (%)	23 (56)
Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹	42 (6, 74)
TMA-händelsefri status, n (%) 95 % CI	37 (90) 77; 97
Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall) Före ekulizumab	0,63 (0, 1,38)
Under ekulizumabbehandling	0 (0, 0,58)

¹ Till data cut-off (4 september 2012), med en median-varaktighet av ekulizumab-behandling på 50 veckor (intervall: 13 veckor till 86 veckor).

Längre tids behandling med ekulizumab (median 52 veckor med ett intervall från 15 till 126 veckor) associerades med en ökad grad av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos vuxna patienter med aHUS. När ekulizumab-behandlingen fortsatte i mer än 26 veckor fick ytterligare tre patienter (63 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och ytterligare fyra patienter (98 % av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 25 av 41 patienter (61 %) förbättrat eGFR till $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ från baslinjen.

Pediatrik population

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Totalt 7 pediatrika PNH-patienter, med en medianvikt på 57,2 kg (i intervallet 48,6 till 69,8 kg) i åldern 11 till 17 år (medianålder 15,6 år) fick ekulizumab i studie M07-005.

Behandling med ekulizumab enligt föreslagen doseringsregim i pediatrik population förknippades med en minskning av intravaskulär hemolys, mätt som LDH-halt i serum. Det resulterade också i en markant minskning eller elimination av blodtransfusioner, och en trend mot generell förbättring av allmänna funktioner. Effekten av ekulizumab-behandling hos pediatrika PNH-patienter verkar vara överensstämmande med den som observerats i vuxna PNH-patienter som deltagit i de pivotala kliniska PNH-studierna (C04-001 och C04-002) (tabell 4 och 10).

Tabell 10: Effektförändring från den pediatrika PNH-studien M07-005

	Medelvärde (SD)	P-värde	
		Wilcoxon Signed Rank	Parade t-test
Förändring från baslinjen av LDH-halt vid 12 veckor (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC för LDH (E/l x dag)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Förändring från baslinjen av fritt hemoglobin vid 12 veckor (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Förändring från baslinjen på storleken av typ III RBC-klonen (Procent avvikande celler av totalantalet)	1,80 (358,1)		
Förändring från baslinjen av PedsQL™4.0 generic core scale vid 12 veckor (patienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Förändring från baslinjen av PedsQL™4.0 generic core scale vid 12 veckor (föräldrar)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Förändring från baslinjen av PedsQL™ multidimensional fatigue vid 12 veckor (patienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Förändring från baslinjen av PedsQL™ multidimensional fatigue vid 12 veckor (föräldrar)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Totalt 15 pediatrika patienter (i åldern 2 månader till 12 år) fick ekulizumab i aHUS-studien C09-001r. 47 % av patienterna hade en identifierad komplementreglerande faktormutation eller autoantikroppar. Mediantiden från aHUS diagnos till första dosen av ekulizumab var 14 månader (intervall <1 till 110 månader). Mediantiden från nuvarande trombotisk mikroangiopati manifestation till första dosen av ekulizumab var 1 månad (intervall < 1 till 16 månader). Mediantiden för ekulizumab-behandling var 16 veckor (variationsvidd 4–70 veckor) för barn < 2 år (n = 5) och 31 veckor (intervall 19 till 63 veckor) för barn 2 till < 12 år (n = 10).

Effektförändring tycktes generellt överensstämma för dessa barn med vad som observerades hos patienter inskrivna i de pivotala aHUS-studierna C08-002 och C08-003 (tabell 7). Inga pediatrika patienter behövde ny dialys under behandlingen med ekulizumab.

Tabell 11: Effektförändring hos pediatrika patienter i studie C09-001r

Effektparameter	< 2 år (n=5)	2 till < 12 år (n=10)	< 12 år (n=15)
Patienter med normalisering av trombocytantal, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Fullständigt TMA-svar, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dagliga TMA-behandlingar, median (intervall) Innan ekulizumab Vid ekulizumab-behandling	1 (0; 2) < 1 (0; <1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	< 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Patienter med eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hos pediatrika patienter med kortvarig pågående svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA), som bekräftats före ekulizumabbehandling, kontrollerades TMA och njurfunktionen förbättrades

(tabell 11).

Hos pediatriiska patienter som under länge tid haft svår klinisk TMA som bekräftats före ekulizumabbehandlingen kontrollerades TMA. Njurfunktionen hade dock inte förändrats på grund av tidigare förekomst av obotliga njurskador (tabell 12).

Tabell 12: Effektnesultat hos pediatriiska patienter i studie C09-001r efter duration av aktuell svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA)

	Duration av pågående svår klinisk TMA manifestation	
	< 2 månader N = 10 (%)	> 2 månader N = 5 (%)
Normalisering av trombocytantalet	9 (90)	5 (100)
TMA händelsefri, status	8 (80)	3 (60)
Fullständigt TMA-svar	7 (70)	0
eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*En patient visade eGFR förbättring efter njurtransplantation

Totalt 22 pediatriiska patienter och ungdomar (i åldern 5 månader till 17 år) fick ekulizumab under aHUS- studie C10-003.

I studie C10-003 skulle patienterna som ingick i studien ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum över högsta gränsen för normalvärdet och serumkreatininnivå ≥ 97 percentil för ålder, utan behov av kronisk dialys.

Medianpatientens ålder var 6,5 år (intervall: 5 månader till 17 år). Patienter som var inregistrerade i aHUS C10-003 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtio procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 10 patienter fick PE/PI före ekulizumab. Tabell 13 sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen hos patienter rekryterade till aHUS C10-003.

Tabell 13: Egenskaper vid baseline hos pediatriiska patienter och ungdomar inregistrerade i aHUS-studie C10-003

Parameter	1 månad till < 12 år (N= 18)	Alla patienter (N = 22)
Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Trombocytantal vid baslinjen ($\times 10^9/L$), median (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH vid baslinjen (U/L), median (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR vid baslinjen (ml/min/1,73 m ²), median (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patienter i aHUS C10-003 fick ekulizumab under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats, valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos alla patienter efter behandlingsstart med ekulizumab. Ekulizumab minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visades genom en ökning i medelvärdet för trombocytantalet vid baslinjen till 26 veckor. Medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet ökade från $88 \pm 42 \times 10^9/L$ vid baslinjen till $281 \pm 123 \times 10^9/L$ på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet ($\pm$ SD) för trombocytantalet vid vecka 26: $293 \pm 106 \times 10^9/L$). Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades under ekulizumab-

behandling. Nio av de 11 patienterna som fick dialys vid baslinjen behövde inte längre dialys vid studiedag 15 med ekulizumab behandling. Svaren var liknande över alla åldrar från 5 månader till 17 år. Svaren på ekulizumab i aHUS C10-003 var liknande hos patienter med eller utan identifierade genmutationer som kodar komplementära regulatorfaktorproteiner eller autoantikroppar för faktor H.

Tabell 14 sammanfattar effektresultaten för aHUS C10-003.

Tabell 14: Effektergebnat för prospektiva aHUS-studie C10-003

Effektparameter	1 månad till < 12 år (N = 18) Vid 26 veckor	Alla patienter (N = 22) Vid 26 veckor
Fullständig hematologisk normalisering, n (%) Medianvaraktighet av fullständig hematologisk normalisering, veckor (intervall) ¹	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Fullständigt TMA-svar, n (%) Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) ¹	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
TMA-händelsefri status, n (%) 95 % CI	17 (94) Inte tillgängligt	21 (96) 77; 99
Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall) Före ekulizumabbehandling, median Under ekulizumabbehandling, median	Inte tillgängligt Inte tillgängligt	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
Förändring i eGFR (≥ 15 ml/min/ $1,73 \cdot m^2$) vid 26 veckor, median (intervall)	64 (0,146)	58 (0; 146)
CKD-förbättring med ≥ 1 steg, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI-händelsefri status, n (%) Ny dialyshändelsefri status, n (%) 95 % CI	16 (89) 18 (100) Inte tillgängligt	20 (91) 22 (100) 85;100

¹ Vid data cut-off (12 oktober 2012), med en median-varaktighet av ekulizumab-behandling på 44 veckor (intervall: 1 dos till 88 veckor).

Längre tids behandling med ekulizumab (median 55 veckor med ett intervall från 1 dag till 107 veckor) associerades med en ökad hastighet av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos pediatrika patienter och ungdomar med aHUS. När ekulizumab-behandling pågick i mer än 26 veckor fick ytterligare en patient (68 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och ytterligare två patienter (91 % av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 19 av 22 patienter (86 %) förbättrat eGFR till ≥ 15 ml/min/ $1,73 m^2$ från baslinjen. Ingen patient behövde ny dialys med ekulizumab.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik och metabolism av aktiv substans

Metabolism

Humana antikroppar genomgår endocytotisk nedbrytning i cellerna i det retikuloendoteliala systemet. Ekulizumab innehåller endast naturligt förekommande aminosyror och har inga kända aktiva metaboliter. Humana antikroppar kataboliseras huvudsakligen av lysosomala enzymer till små peptider och aminosyror.

Eliminering

Inga specifika studier har gjorts för att klarlägga utsöndrings-/elimineringsvägarna för ekulizumab via lever, njurar, lungor eller mag-tarmsystem. Antikroppar utsöndras inte i normala njurar och kan inte filtreras av njurarna på grund av sin storlek.

Farmakokinetiska parametrar

Hos 40 patienter med PNH användes en 1-kompartimentmodell för att uppskatta de farmakokinetiska parametrarna efter flera doser. Medelvärde för clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/timme/kg, medelvärdet för distributionsvolymen var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg och medelvärdet för halveringstiden för eliminering var $11,3 \pm 3,4$ dagar. Jämviktsläget (steady state) uppnås efter 4 veckor med doseringsregimen för vuxna med PNH.

Hos PNH-patienter korrelerar farmakodynamisk aktivitet direkt med serumkoncentrationerna av ekulizumab och upprätthållande av tröskelvärden ≥ 35 mikrogram/ml ger i princip fullständig blockering av den hemolytiska aktiviteten hos huvuddelen av PNH-patienterna.

En andra populationsfarmakokinetisk analys med standard 1-kompartiment-modell genomfördes med flerdos PK-data från 37 aHUS-patienter som fick den rekommenderade Ekulizumab-behandlingen från studierna C08-002A/B och C08-003A/B. I den modellen var clearance för Ekulizumab för en standard aHUS-patient som väger 70 kg $0,0139$ l/timme och distributionsvolymen var $5,6$ l. Eliminationshalveringstiden var 297 timmar (ca 12,4 dagar).

Den andra populationens PK-modell tillämpades på PK-data för flera doser från 22 pediatrika patienter med aHUS som fick den rekommenderade regimen med Ekulizumab i aHUS C10-003. Clearance och volymfördelning av Ekulizumab är viktberoende, vilket ligger till grund för en viktbestämd dosregim hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Clearancevärden för Ekulizumab hos pediatrika patienter med aHUS var $10,4$, $5,3$ och $2,2$ ml/h med en kroppsvikt på 70, 30 och 10 kg och de motsvarande värdena för volymfördelning var $5,23$, $2,76$ och $1,21$ l. Den motsvarande halveringstiden för eliminering var nästan oförändrad inom ett intervall på 349 till 378 h (cirka 14,5 till 15,8 dagar).

Clearance och halveringstiden för ekulizumab utvärderades också under plasmautbytesinterventioner. Plasmautbyte resulterade i en ca 50 % nedgång i ekulizumabkoncentrationer efter en 1 timmes intervention och eliminationshalveringstiden av ekulizumab reducerades till 52,4 timmar. Kompletterande dosering rekommenderas när Ekulizumab ges till aHUS-patienter som får plasmainfusion eller utbyte (se avsnitt 4.2).

Alla aHUS-patienter behandlade med Ekulizumab enligt rekommendationerna visade snabb och varaktig minskning av terminal komplement-aktivitet. Hos aHUS-patienter korrelerar den farmakodynamiska aktiviteten direkt med ekulizumabs serumkoncentrationer och vidmakthållande av dalvärden på över 50 mikrogram/ml resulterar i princip i fullständig blockering av terminal komplementaktivitet hos alla aHUS-patienter.

PK-parametrarna är enhetliga för PNH- och aHUS-populationerna.

Farmakodynamisk aktivitet som uppmätts vid fria C5-koncentrationer på $< 0,5$ mikrogram/ml korrelerar med väsentligen fullständig blockad av terminal komplementaktivitet hos patienter med PNH och aHUS.

Särskilda populationer

Inga dedikerade studier har gjorts för att klarlägga farmakokinetiken för ekulizumab till speciella patientpopulationer definierade utifrån kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Populationsfarmakokinetiska (PopPK-) analyser av data som samlats in i studier av PNH- och aHUS-patienter visade att kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion inte påverkar PK för ekulizumab.

Pediatrisk population

Ekulizumabs farmakokinetik utvärderades i studie M07-005 hos pediatrika PNH patienter (i åldrarna 11 till yngre än 18 år) och C08-002, C08-003, C09-001r and C10-003 hos pediatrika patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) visade PopPK-analys att för PNH och aHUS var kroppsvikt en signifikant kovariabel som krävde kroppsviktsbaserad dosering för pediatrika patienter..

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ekulizumabs specificitet för C5 i humant serum bedömdes i två *in vitro*-studier.

Ekulizumabs vävnadskorsreaktivitet bedömdes genom bestämning av bindningen till en panel med 38 humana vävnader. C5-expressionen i den humana vävnadspanel som testades i denna studie överensstämmer med publicerade rapporter om C5-expression, eftersom C5 har rapporterats i glatt muskulatur, tvärstrimmig muskulatur och proximalt tubulärt njurepitel. Ingen oväntad vävnadskorsreaktivitet observerades.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med ekulizumab på grund av avsaknad av farmakologisk aktivitet hos icke-humana arter.

I en 26-veckors toxicitetsstudie som genomfördes på mus med en surrogatantikropp riktad mot murint C5 påverkade behandlingen ingen av de toxicitetsparametrar som mättes. Under studien blockerades den hemolytiska aktiviteten effektivt i både hon- och hanmöss.

Inga tydligt behandlingsrelaterade effekter eller biverkningar observerades under reproduktionstoxikologiska studier på möss med en surrogatantikropp för hämning av terminalt komplement, som användes för att bedöma reproduktionssäkerheten för C5-blockad. Dessa studier inkluderade bedömning av fertilitet och tidig embryonal utveckling, utvecklingstoxicitet samt pre- och postnatal utveckling.

Då modern exponerades för antikroppen under organogenesen observerades två fall av retinal dysplasi och ett fall av navelbräck hos 230 avkommor födda av mödrar som hade exponerats för den högre antikropps-dosen (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade humana dosen av ekulizumab, baserat på en jämförelse av kroppsvikt). Exponeringen ökade dock inte missfallsfrekvensen eller neonataldödligheten.

Inga djurstudier har gjorts för att utvärdera ekulizumabs gentoxiska och carcinogena potential.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatmonohydrat
Dinatriumvätefosfatheptahydrat
Trehalosdihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Före spädning

3 år vid 2 °C–8 °C.

Epysqli kan förvaras vid en temperatur upp till högst 30 °C vid ett enstaka tillfälle som varar upp till 2 månader, men inte längre än det ursprungliga utgångsdatumet. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av den spädda lösningen har visats för varje spädningsvätska enligt följande:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning, som spädningsvätska: 3 månader vid 2 °C–8 °C följt av upp till 72 timmar vid rumstemperatur (upp till 30 °C)
- 5 % glukos i vatten som spädningsvätska: 24 timmar vid 2 °C–8 °C och vid rumstemperatur (upp till 30 °C) efter att den tagits ut ur kylskåpet

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska infusionslösningen administreras omedelbart. Om den inte används omedelbart, är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet upp till 30 °C före spädning finns i avsnitt 6.3.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml koncentrat i injektionsflaska (typ I-glas) med gummipropp (belagd med klorerat butylgummi) och en försegling (aluminium) med snäpplock (polypropylen).

Förpackningsstorleken är en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före administrering ska Epysqli-lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Läkemedlet får inte användas om det innehåller partiklar eller är missfärgat.

Instruktioner

Rekonstituering och spädning ska göras i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik.

Dra upp den totala mängden Epysqli ur injektionsflaskan eller flaskorna med en steril spruta.

Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.

Späd Epysqli till en slutkoncentration på 5 mg/ml genom tillsats till infusionspåsen med användning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska eller 5 % glukos i vatten som spädningsvätska.

Slutvolymen för en lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för dosen 300 mg, 120 ml för dosen 600 mg, 180 ml för dosen 900 mg och 240 ml för dosen 1 200 mg. Lösningen ska vara klar och färglös.

Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda lösningen för att säkerställa att produkten och spädningsvätskan blandas ordentligt.

Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur (upp till 30 °C) före administrering.

Kasta eventuella rester i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1735/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 maj 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med nationell behörig myndighet om detaljerna för utbildningsmaterial, inklusive ett patientkort, samt genomföra sådana program nationellt för att säkerställa följande:

All vårdpersonal som kan komma att förskriva ekulizumab erhåller lämpligt utbildningsmaterial.

Alla patienter som behandlas med ekulizumab erhåller ett patientkort. Påminnelser om vaccinations skickas ut till förskrivare eller apotekspersonal som avser att förskriva/lämna ut Epysqli.

Utbildningsmaterialet ska vara överenskommet med nationell behörig myndighet och ska innehålla följande:

- Produktresumé
- Bipacksedel
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal
- Guide för patient/förälder/vårdgivare
- Patientkort
- Vaccinationspåminnelser skickas till förskrivare eller apotekspersonal som avser att förskriva/lämna ut Epysqli

Utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal ska inkludera:

- Produktresumé
- Guide för hälso- och sjukvårdspersonal

Guiden för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med ekulizumab ökar risken för svår infektion och sepsis, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis* och andra *Neisseria*-arter, inklusive disseminerad gonorré.
- Alla patienter måste följas med avseende på tecken på meningokockinfektion.
- Kravet att patienter ska vara vaccinerade mot *Neisseria meningitidis* två veckor innan insättande av ekulizumab och/eller behandlas med antibiotika-profylax. Patienter måste vaccineras och omvaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering.
- Behovet att förklara följande för patienter/föräldrar/vårdgivare och försäkra sig om att de förstått:
 - riskerna med behandling med ekulizumab
 - tecken och symtom på sepsis/svår infektion och vad man ska göra
 - informationsbroschyrer till patienter/föräldrar/vårdgivare och innehållet i dessa
 - behovet av att alltid bära med sig patientkortet och att tala om för all vårdpersonal att man behandlas med ekulizumab
 - kravet på vaccinationer och antibiotika-profylax samt omvaccination enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering.

Utbildningsmaterialet för patienter/föräldrar/vårdgivare ska inkludera:

- Bipacksedel
- Guide för patienter/föräldrar/vårdgivare
- Patientkort

Guide för patienter/föräldrar/vårdgivare ska innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med ekulizumab ökar risken för svåra infektioner, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis* och andra *Neisseria*-arter, inklusive disseminerad gonorré.
- Tecken och symtom på svår infektion och behovet av att omedelbart söka medicinsk vård.
- Patientkortet och behovet att bära med sig detta och berätta för all vårdpersonal som man kommer i kontakt med att man behandlas med ekulizumab.
- Vikten av att vaccineras mot meningokock-infektioner innan behandling med ekulizumab påbörjas och/eller behandlas med antibiotika-profylax.
- Patienter måste vaccineras och omvaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering.
- Behovet av att barn vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner innan behandling med ekulizumab påbörjas.
- Risk för svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer (vid aHUS) efter avslutad behandling/uppskjutande av ekulizumab-administrering, dess tecken och symtom och

rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av eculizumab).

Patientkortet ska innehålla:

- Tecken och symtom på infektion och sepsis
- Uppmaning att omedelbart söka medicinsk vård om ovanstående uppträder
- Information om att patienten behandlas med eculizumab
- Information om att patienten måste vaccineras eller omvaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering
- Vaccinations- och omvaccinationsdatum ska finnas med på patientkortet
- Information om vart vårdpersonal kan vända sig för att få ytterligare upplysningar

*Innehavaren av godkännandet för försäljning ska årligen skicka påminnelser till förskrivare eller apotekspersonal som förskrivit/lämnat ut eculizumab, för att påminna förskrivare/apotekspersonal om att kontrollera om (åter-) vaccination mot *Neisseria meningitidis* behövs hos dennes patienter som står på eculizumab.*

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Epysqli 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ekulizumab

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).
Efter spädning är slutkoncentrationen i lösningen för infusion 5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, trehalosdihydrat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Mera information finns i bipacksedeln.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med 30 ml (10 mg/ml)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Läs bipacksedeln för information om det spädda läkemedlets hållbarhet.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1735/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Epysqli 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ekulizumab
För intravenös användning efter spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

30 ml (10 mg/ml)

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Epysqli 300 mg, koncentrat till infusionsvätska, lösning ekulizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Epysqli är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Epysqli
3. Hur du använder Epysqli
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Epysqli ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Epysqli är och vad det används för

Vad är Epysqli

Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Epysqli innehåller det aktiva innehållsämnet ekulizumab och det hör till en läkemedelsklass som kallas monoklonala antikroppar. Ekulizumab binder till och hämmar ett visst protein i kroppen som orsakar inflammation och förhindrar på så sätt kroppen från att angripa och förstöra känsliga blodkroppar, njurar, muskel- och synnerv samt ryggmärg.

Vad används Epysqli för

Epysqli används för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och som kallas paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH kan de röda blodkropparna förstöras, vilket kan leda till lågt blodvärde (anemi), trötthet, funktionssvårigheter, smärta, mörkfärgad urin, andfåddhet och blodproppsbildning. Ekulizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar, och därmed kroppens förmåga att angripa och förstöra de egna känsliga PNH-blodkropparna.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Epysqli används också för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och njurarna, som kallas atypiskt Hemolytiskt Uremiskt Syndrom (aHUS). Hos patienter med aHUS kan njurar och blodkroppar inklusive trombocyter bli inflammerade, vilket kan leda till låga blodvärden (trombocytopeni och anemi), nedsatt eller förlorad njurfunktion, blodpropp, trötthet och funktionssvårigheter. Ekulizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar och dess förmåga att angripa och förstöra de egna känsliga blodkropparna och njurcellerna.

2. Vad du behöver veta innan du använder Epysqli

Använd inte Epysqli

- om du är allergisk mot ekulizumab, musproteiner, andra monoklonala antikroppar eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion såvida du inte tar antibiotika 2 veckor efter vaccinationen för att minska risken för infektion.
- om du har en meningokockinfektion.

Varningar och försiktighet

Varning gällande meningokock- och andra *Neisseria*-infektioner

Epysqli-behandlingen kan försämra din naturliga motståndskraft mot infektioner, särskilt mot vissa organismer som orsakar meningokockinfektion (allvarlig hjärnhinneinflammation och sepsis) och andra *Neisseria*-infektioner, inklusive disseminerad gonorré.

Kontakta din läkare innan du tar Epysqli för att vara säker på att du vaccineras mot *Neisseria meningitidis*, en organism som orsakar meningokockinfektion, minst 2 veckor innan du börjar behandlingen, eller att du tar antibiotika för att minska risken för infektion tills att 2 veckor har passerat efter vaccinationen. Försäkra dig om att din senaste meningokockvaccination fortfarande skyddar mot infektion. Du bör också vara medveten om att vaccination inte alltid förhindrar den här typen av infektion. I enlighet med nationella rekommendationer kan din läkare överväga om det i ditt fall behövs ytterligare åtgärder för att förhindra infektion.

Om du löper risk för gonorré, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Symtom på meningokockinfektion

Eftersom det är viktigt att snabbt identifiera och behandla vissa typer av infektioner hos patienter som får Epysqli kommer du att få ett kort som du ska bära med dig, med en lista på särskilt viktiga symtom. Detta kort är märkt "Patientkort".

Om du upplever något av följande symtom bör du omedelbart informera din läkare:

- huvudvärk med illamående och kräkningar
- huvudvärk tillsammans med stelhet i nacke eller rygg
- feber
- hudutslag
- förvirring
- svår muskelsmärta i kombination med influensaliknande symtom
- ljuskänslighet

Behandling av meningokockinfektion i samband med resor

Om du är på resa i otillgängliga områden där du inte kan kontakta läkare eller där du inte kan få snabb medicinsk behandling kan din läkare som en förebyggande åtgärd skriva ut ett recept på ett antibiotikapreparat mot *Neisseria meningitidis* som du kan ha med dig. Om du upplever något av de symtom som listas ovan ska du ta antibiotikamedicinen enligt anvisningarna. Du bör tänka på att kontakta en läkare så snart som möjligt, även om du känner dig bättre efter att ha tagit antibiotika.

Infektioner

Innan du tar Epysqli, informera din läkare om du lider av några infektioner.

Allergiska reaktioner

Epysqli innehåller ett protein, och proteiner kan ge allergiska reaktioner hos vissa människor.

Barn och ungdomar

Patienter som är yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner.

Äldre

Det behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder för behandling av patienter som är 65 år och äldre.

Andra läkemedel och Epysqli

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Kvinnor som kan bli gravida

Användning av säkra preventivmedel under behandlingen och upp till 5 månader efter behandlingen bör övervägas för kvinnor som kan bli gravida.

Graviditet/amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Epysqli har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Epysqli innehåller natrium

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska innehåller det 0,47 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 240 ml vid den högsta dosen. Detta motsvarar 23,4 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta ska beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

När detta läkemedel har späts med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska innehåller det 0,26 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 240 ml vid den högsta dosen. Detta motsvarar 12,8 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta ska beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

Epysqli innehåller polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 6,6 mg polysorbat 80 per flaska (30 ml-flaska) vilket motsvarar 0,66 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för vuxna patienter och pediatrika patienter med en kroppsvikt över 10 kg. Detta motsvarar 1,32 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för pediatrika patienter med en kroppsvikt på 5 till < 10 kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du/ditt barn har några kända allergier.

3. Hur du använder Epysqli

Minst 2 veckor innan du påbörjar behandlingen med Epysqli kommer din läkare att vaccinera dig mot meningokockinfektion om du inte är vaccinerad sedan tidigare eller om din tidigare vaccination inte längre skyddar. Om ditt barn är under åldersgränsen för vaccination eller om du inte har vaccinerats minst 2 veckor innan du påbörjar behandling med Epysqli, kommer din läkare att förskriva antibiotika för att minska risken för infektion tills 2 veckor efter att du har vaccinerats.

Din läkare kommer att vaccinera barn under 18 år mot *Haemophilus influenzae* och pneumokocker enligt nationella rekommendationer för varje åldersgrupp.

Anvisningar för rätt användning

Läkare eller annan vårdpersonal kommer att behandla dig med Epysqli. Epysqli ges som en intravenös infusion (dropp). Enligt rekommendationen ska den inledande fasen av behandlingen, den så kallade initialfasen, pågå i 4 veckor och sedan följas av en underhållsfas.

Vid behandling av PNH

För vuxna

- Initialfas:
Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd Epysqli. Varje infusion består av en dos på 600 mg (2 flaskor à 30 ml) och tar cirka 25 – 45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).
- Underhållsfas:
 - Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd Epysqli med en dos på 900 mg (3 flaskor à 30 ml) under 25 – 45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).
 - Efter den femte veckan kommer du att få 900 mg spädd Epysqli varannan vecka som långtidsbehandling.

Vid behandling mot aHUS

För vuxna:

- Initial fas:
Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd Epysqli. Varje infusion består av en dos på 900 mg (3 flaskor à 30 ml) och tar cirka 25-45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).
- Underhållsfas:
 - Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd Epysqli med en dos på 1 200 mg (4 flaskor à 30 ml) under 25-45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).
 - Efter den femte veckan kommer du att få upp till 1 200 mg spädd Epysqli varannan vecka som långtidsbehandling.

För barn och ungdomar

Barn och ungdomar med PNH eller aHUS som väger 40 kg eller mer får samma dos som vuxna.

Barn och ungdomar med PNH eller aHUS som väger mindre än 40 kg behöver en lägre dos baserat på deras kroppsvikt. Din läkare räknar ut den.

För barn och ungdomar med PNH eller aHUS som är under 18 år:

Kroppsvikt	Initialfas	Underhållsfas
30 till < 40 kg	600 mg per vecka under de 2 första veckorna	900 mg vecka 3; därefter 900 mg varannan vecka
20 till < 30 kg	600 mg per vecka under de 2 första veckorna	600 mg vecka 3; därefter 600 mg varannan vecka
10 till < 20 kg	600 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; därefter 300 mg varannan vecka
5 till < 10 kg	300 mg som engångsdos vecka 1	300 mg vecka 2; därefter 300 mg var tredje vecka

Efter varje infusion kommer du att övervakas under cirka en timme. Följ noga läkarens instruktioner.

Om du har fått för stor mängd av Epysqli

Om du misstänker att du av misstag har fått en högre dos Epysqli än den rekommenderade, ska du kontakta din läkare för rådgivning.

Om du glömmer en tid när du ska få Epysqli

Om du glömmer en tid ska du omedelbart kontakta din läkare för rådgivning och läsa avsnittet nedan ”Om du slutar att använda Epysqli”.

Om du slutar att använda Epysqli vid behandling av PNH

Om du avbryter eller slutar med Epysqli-behandlingen kan dina PNH-symtom komma tillbaka och vara allvarligare. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant under minst 8 veckor.

Riskerna med att sluta ta Epysqli är bland annat en ökad nedbrytning av dina röda blodkroppar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- Bröstmärta eller kärlkramp
- En ökning av kreatininnivån i serum (njurproblem)
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symtom ska du kontakta läkare.

Om du slutar att använda Epysqli vid behandling av aHUS

Om du avbryter eller slutar med Epysqli-behandlingen kan dina aHUS-symtom komma tillbaka. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant.

Riskerna med att sluta ta Epysqli är bland annat en ökad risk för inflammation i dina blodplättar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- En väsentlig ökning av förstörelse av röda blodkroppar
- Minskad urinmängd (problem med njurarna)
- En ökning av serumkreatininnivån (njurproblem)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- Bröstmärta eller kärlkramp
- Andnöd eller
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symtom ska du kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna och nyttan med Epysqli, innan du börjar med behandlingen.

Den mest allvarliga biverkningen som rapporterats är meningokock-sepsis (men frekvensen är okänd).

Kontakta omedelbart läkare om du upplever några symtom på meningokockinfektion (se avsnitt 2, ”Varning gällande meningokock- och andra *Neisseria*-infektioner”).

Om du är osäker på vad biverkningarna nedan innebär ska du be din läkare förklara.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- huvudvärk.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- lunginflammation (pneumoni), förkylning (nasofaryngit), urinvägsinfektion
- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni), minskning av röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka svaghet och andnöd
- oförmåga att sova

- yrsel, högt blodtryck
- infektion i övre luftvägarna, hosta, smärta i halsen, bronkit, munsår (herpes simplex)
- diarré, kräkningar, illamående, smärta i buken, hudutslag, hårfall (alopeci), klåda (pruritus)
- ledsmärtor (armar och ben), smärta i armar och ben
- feber, trötthetskänsla, influensaliknande sjukdomsbesvär
- infusionsrelaterad reaktion.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allvarlig infektion (meningokockinfektion), sepsis, septisk chock, virusinfektion, nedre luftvägsinfektion, maginfluensa (magtarminfektion), blåskatarr
- infektion, svampinfektion, ansamling av var (varböld), hudinfektion (cellulit), influensa, bihåleinflammation, tandinfektion (abscess), infektion i tandköttet
- relativt få trombocyter i blodet (trombocytopeni), låg halt av lymfocyter (en viss sorts vita blodkroppar, lymfopeni), hjärtklappning
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svårigheter med andning eller yrsel (anafylaktisk reaktion), överkänslighet
- aptitlöshet
- depression, oro, humörsvängningar, sömnstörning
- stickningar i delar av kroppen, skakningar, smakstörningar, svimning
- dimsyn
- öronsusningar, yrsel
- plötslig och snabb utveckling av extremt högt blodtryck, lågt blodtryck, värmevallningar, kärlsjukdomar
- dyspné (svårigheter att andas), näsblödning, nästäppa, halsirritation, rinnsnuva (rinorré)
- bukhinneinflammation (peritonit), förstoppning, obehagskänsla i magen efter måltid (dyspepsi) utspänd buk
- nässelfeber, rodnad, torr hud, röda eller lila fläckar under huden, ökad svettning, hudinflammation
- muskelkramper, muskelsmärta, smärta i rygg och nacke, skelettsmärta
- njursjukdom, svårigheter eller smärta vid urinering, blod i urinen
- spontan erektion
- svullnad (ödem), obehagskänsla i bröstet, svaghetskänsla (asteni), bröstsmärta, smärta vid infusionsstället, frossbrytningar
- förhöjning av leverenzymvärden, låg andel röda blodkroppar av blodets totala volym, minskning av syretransporterande protein i röda blodkropparna

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- svampinfektion (Aspergillus-infektion), infektion i lederna (bakteriell artrit), *Haemophilus* infektion, svinkoppor, bakteriellt överförbar sexuell sjukdom (gonorré)
- hudtumör (melanom), benmärgssjukdom
- minskning i antalet röda blodkroppar, cellansamling, onormal blodkoaguleringsfaktor, onormal blodkoagulering
- sjukdom orsakad av överproduktion hos sköldkörteln (Graves sjukdom)
- onormala drömmar
- ögonirritation
- blåmärken
- sura uppstötningar, smärta i tandköttet
- gulfärgning av hud och/eller ögon (gulsot)
- missfärgning av hud
- kramp i ansiktets muskler, ledsvullnad
- menstruationsrubbnings
- onormalt läckage av infusionsläkemedel från ven, onormal känsla vid infusionsstället, värmekänsla.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar

direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Epysqli ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Flaskor med Epysqli i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring och förvaras vid rumstemperatur (upp till 30 °C) **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 2 månader** (såvida inte det ursprungliga utgångsdatumet passerar). Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter spädning ska produkten användas inom 24 timmar vid förvaring i kylskåp (2 °C–8 °C) eller vid rumstemperatur (upp till 30 °C). Om lösningen bereds under aseptiska (bakteriefria) förhållanden kan den dock förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C upp till 3 månader och i ytterligare 72 timmar vid rumstemperatur (upp till 30 °C) när den späds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ekulizumab 10 mg/ml (300 mg/30 ml i en injektionsflaska).
 - Övriga innehållsämnen är
 - natriumdivätefosfatmonohydrat (se avsnitt 2 ”Epysqli innehåller natrium”)
 - dinatriumvätefosfatheptahydrat (se avsnitt 2 ”Epysqli innehåller natrium”)
 - trehalosdihydrat
 - polysorbat 80
- Spädningsvätska: Vatten för injektionsvätskor
- Epysqli innehåller natrium och polysorbat 80. Se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Epysqli är ett koncentrat för injektionsvätska (30 ml i en injektionsflaska – förpackningsstorleken är 1 injektionsflaska).

Epysqli är en klar och färglös lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nederländerna

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Anvisningar för vårdpersonal som handhar Epysqli

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

1 – Hur levereras Epysqli

Varje injektionsflaska med Epysqli innehåller 300 mg aktiv substans i 30 ml produktlösning.

2 – Före administrering

Rekonstituering och spädning ska göras enligt god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik. Epysqli ska beredas för administrering av kvalificerad vårdpersonal som använder aseptisk teknik.

- Kontrollera att Epysqli-lösningen inte innehåller partiklar eller är missfärgad.
- Dra upp rätt mängd Epysqli ur injektionsflaskan eller -flaskorna med en steril spruta.
- Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.
- Späd Epysqli till en slutkoncentration på 5 mg/ml (ursprungskoncentrationen dividerat med 2) genom att tillsätta lämplig mängd spädningsvätska till infusionspåsen. 300 mg-doser bereds med 30 ml Epysqli (10 mg/ml) och 30 ml spädningsvätska. 600 mg-doser bereds med 60 ml Epysqli och tillsats av 60 ml spädningsvätska. 900 mg-doser bereds med 90 ml Epysqli och tillsats av 90 ml spädningsvätska. 1 200 mg-doser bereds med 120 ml Epysqli och tillsats av 120 ml spädningsvätska. Slutvolymen av en Epysqli-lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för 300 mg, 120 ml för 600 mg-doser, 180 ml för 900 mg-doser eller 240 ml för 1 200-doser.
- Spädningsvätska är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 % injektionsvätska) eller 5 % glukos i vatten.
- Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda Epysqli-lösningen så att läkemedlet och spädningsvätska blandas ordentligt.
- Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur (upp till 30°C) före administrering.
- Den spädda lösningen får inte värmas i en mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla än rummets temperatur
- Kasta eventuella rester i injektionsflaskan.
- Spädda lösningar av Epysqli kan förvaras vid 2°C–8°C eller vid rumstemperatur (upp till 30°C) i upp till 24 timmar efter att de har tagits ut ur kylskåpet. Om lösningen bereds under aseptiska (bakteriefria) förhållanden kan den dock förvaras i kylskåp vid 2°C–8°C upp till 3 månader och i ytterligare 72 timmar vid rumstemperatur (upp till 30°C) när den späds med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning eller natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska, lösning.

3 – Administrering

- Administrera inte Epysqli som intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.
- Epysqli ska endast administreras genom intravenös infusion.
- Den spädda Epysqli-lösningen ska administreras genom intravenös infusion under 25 till 45 minuter (35 minuter $\pm$ 10 minuter) hos vuxna och 1–4 timmar hos pediatrika patienter under 18 år genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump. Den spädda Epysqli-lösningen behöver inte skyddas mot ljus under administreringen till patienten.

Patienten ska övervakas under en timme efter infusionen. Om biverkan inträffar under administrering av Epysqli kan den behandlande läkaren välja om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks, får den totala infusionstiden inte överstiga 2 timmar hos vuxna och 4 timmar för pediatrika patienter under 18 år.

4 – Särskilt handhavande och förvaring

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Flaskor med Epysqli i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring och förvaras vid rumstemperatur (upp till 30°C) vid ett enstaka tillfälle som varar högst 2 månader (såvida inte det ursprungliga utgångsdatumet passerar). Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Använd inte produkten efter det utgångsdatum som finns stämplat på ytterförpackningen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.