▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Epysqli 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler ($IgG_{2/4κ}$)Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie aus einer Ovarialzelllinie des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung aller Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, pH-Wert 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epysqli wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit

- Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (siehe Abschnitt 5.1)
- Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) (siehe Abschnitt 5.1)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Epysqli muss von einer medizinischen Fachkraft und unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen oder renalen Erkrankungen verabreicht werden.

Für Patienten, welche die Infusionen im Krankenhaus bzw. in der ambulanten ärztlichen Versorgung gut vertragen haben, kann eine Heiminfusion in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Heiminfusionen erhalten kann, sollte nach entsprechender Prüfung auf Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen. Heiminfusionen müssen von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft verabreicht werden.

Dosierung

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bei Erwachsenen

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg Epysqli als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird
- Erhaltungsphase: 900 mg Epysqli als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 900 mg Epysqli als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS) bei Erwachsenen

Das Dosierungsschema zur Behandlung von aHUS bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 900 mg Epysqli als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird.
  Erhaltungsphase: 1.200 mg Epysqli als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 1.200 mg Epysqli als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird (siehe Abschnitt 5.1)

Kinder und Jugendliche mit PNH oder aHUS

Kinder und Jugendliche mit PNH oder aHUS und einem Körpergewicht von 40 kg und darüber werden mit der Dosierung für Erwachsene behandelt.

Bei Kindern und Jugendlichen mit PNH oder aHUS und einem Körpergewicht von unter 40 kg wird Epysqli folgendermaßen dosiert:

Siehe Tabelle 1

Epysqli wurde bei Patienten mit PNH, die weniger als 40 kg wiegen, nicht untersucht. Die Dosierung für Epysqli bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und einem Körpergewicht unter 40 kg entspricht der gewichtsbasierten Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche mit aHUS. Auf der Grundlage der pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Daten, die bei mit Eculizumab behandelten Patienten mit aHUS oder PNH vorliegen, wird erwartet, dass dieses körpergewichtsbasierte Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen zu einem ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen führt.

Bei gleichzeitiger Plasmapherese (PP), gleichzeitigem Plasmaaustausch (PE) oder Infusion mit Fresh Frozen Plasma (PI) ist eine zusätzliche Gabe von Epysqli erforderlich, wie unten beschrieben:

Siehe Tabelle 2

Bei gleichzeitiger Behandlung mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) ist eine zusätzliche Gabe von Epysqli erforderlich, wie unten beschrieben (siehe Abschnitt 4.5):

Siehe Tabelle 3 auf Seite 2

Tabelle 1:

Körpergewicht des Patienten	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30 bis < 40 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 bis < 30 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 bis < 20 kg	600 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 bis < 10 kg	300 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

Tabelle 2:

Art der Plasmaintervention	Letzte Epysqli-Dosis	Zusätzliche Epysqli-Dosis nach jeder Intervention mit PP/PE/PI	Zeitpunkt der zusätzlichen Epysqli-Dosis
Plasmapherese oder Plasmaaustausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung
	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	
Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion	60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion

Abkürzungen: PP/PE/PI = Plasmapherese/Plasmaaustausch/Plasmainfusion

Tabelle 3:

Letzte Epysqli-Dosis	Zusätzliche Epysqli-Dosis	Zeitpunkt der zusätzlichen Epysqli-Dosis
≥ 900 mg	600 mg pro IVIg-Zyklus	So bald wie möglich nach dem IVIg-Zyklus
≤ 600 mg	300 mg pro IVIg-Zyklus	

Abkürzung: IVIg = intravenöses Immunglobulin

Überwachung der Behandlung

Patienten mit aHUS sollen hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Labormedizinische Überwachung bei aHUS).
Die Epysqli-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen von Epysqli ist aus medizinischen Gründen indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Menschen
Epysqli kann Patienten im Alter von 65 Jahren und älter verabreicht werden. Es gibt keine Hinweise, die darauf hindeuten, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung älterer Menschen erforderlich sind. Die Erfahrungen mit Eculizumab in dieser Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung
Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Leberfunktionsstörung
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht.

Art der Anwendung

Epysqli sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Epysqli sollte nur als intravenöse Infusion verabreicht werden, wie nachstehend beschrieben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte Epysqli-Lösung soll als intravenöse Infusion über 25 – 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) bei erwachsenen und 1 – 4 Stunden bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden.
Die Patienten sollten nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Verabreichung von Epysqli eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen zwei Stunden und bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

Es liegen begrenzte unterstützende Sicherheitsdaten zu Infusionen im häuslichen Umfeld vor. Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen im häuslichen Umfeld, wie z. B. die Verfügbarkeit einer Notfallversorgung bei Infusionsreaktionen oder Anaphylaxie, werden empfohlen.

Infusionsreaktionen werden in den Abschnitten 4.4 und 4.8 der Fachinformation beschrieben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen CHO-Zellprodukte oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Therapie mit Eculizumab darf nicht eingeleitet werden bei Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

- mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis*
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich Eculizumab bei PNH-Patienten auf die aplastische Komponente der Anämie auswirkt.

Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Eculizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung von Eculizumab geimpft werden, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Eculizumab-Therapie überwiegt das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab früher als 2 Wochen nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen alle verfügbaren Serogruppen einschließlich A, C, Y, W 135 und B werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken Serogruppen zu verhindern. Die Patienten müssen gemäß den nationalen Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH) oder TMA (aHUS). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet. Sepsis ist eine häufige Form einer Meningokokkeninfektion bei Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten auf Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome sowie die für eine sofortige ärztliche Behandlung einzuleitenden Schritte informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der Eculizumab-Behandlung sprechen und ihnen einen Patienten-Leitfaden und die Patientenkarte aushändigen (Beschreibung siehe Packungsbeilage).

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkungsmechanismus sollte die Therapie mit Eculizumab bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Patienten könnten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, insbesondere mit *Neisseria* und bekapselten Bakterien, aufweisen. Es wurden schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen berichtet. Die Patienten sollen auf die Hinweise in der Packungsbeilage aufmerksam gemacht werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwerwiegende Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollten die Patienten dahingehend beraten, wie man einer Gonorrhoe vorbeugen kann.

Infusionsreaktionen

Die Verabreichung von Eculizumab kann zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen könnten. In klinischen Studien mit dem Vergleichsarzneimittel kam es bei 1 (0,9 %) Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Eculizumab erforderte. Bei keinem PNH- oder aHUS-Patienten kam es zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Eculizumab erforderte. Bei allen Patienten mit schweren Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion soll die Verabreichung von Eculizumab unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Eculizumab können sich Antikörper gegen Eculizumab entwickeln. Es war keine Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen zu beobachten.

Immunisierung

Vor Beginn der Therapie mit Eculizumab wird empfohlen, dass die Patienten die gemäß den geltenden Impfrichtlinien empfohlenen Impfungen erhalten. Darüber hinaus müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Verabreichung von Eculizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Eculizumab-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit Eculizumab früher als 2 Wochen nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen alle verfügbaren Serogruppen einschließlich A, C, Y, W 135 und B werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden (siehe Abschnitt Meningokokkeninfektion).

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden. Dabei müssen die nationalen Impfempfehlungen für die jeweiligen Altersgruppen strikt eingehalten werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH) oder TMA (aHUS). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Therapie mit Antikoagulanzien

Die Behandlung mit Eculizumab sollte die Therapie mit Antikoagulanzien nicht verändern.

Labormedizinische Überwachung bei PNH

Die PNH-Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer intravaskulären Hämolyse, einschließlich der Laktatdehydrogenase (LDH)-Serumspiegel, überwacht werden. Mit Eculizumab behandelte PNH-Patienten sollten ebenfalls durch Messung der Serum-LDH-Spiegel auf eine intravaskuläre Hämolyse überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14 +/– 2 Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Labormedizinische Überwachung bei aHUS

aHUS-Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden, sollten durch Messung der Thrombozytenzahl, der Serum-LDH-Spiegel und der Serum-Kreatinin-Spiegel auf Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Gegebenenfalls kann während der Erhaltungsphase eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14 +/– 2 Tagen (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn PNH-Patienten die Behandlung mit Eculizumab abbrechen, sollen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist durch Serum-LDH-Werte über dem Ausgangswert zusammen mit Folgendem erkennbar: absolute Abnahme der Größe des PNH-Klons um mehr als 25 % (nicht eingerechnet Verdünnungseffekte aufgrund von Transfusionen) in einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von < 5 g/dl oder eine Abnahme von > 4 g/dl in einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderung des Geisteszustandes; Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels um 50 % oder Thrombose. Überwachen Sie jeden Patienten, der Eculizumab absetzt für mindestens 8 Wochen, um eine schwere Hämolyse oder andere Reaktionen zu erkennen.
Wenn nach dem Absetzen von Eculizumab eine schwere Hämolyse auftritt, ziehen Sie folgende Verfahren/Therapien in Erwägung: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat) oder Austauschtransfusion, falls mittels Durchflusszytometrie festgestellt wird, dass die PNH-Erythrozyten > 50 % der Gesamt-Erythrozyten ausmachen; Antikoagulanzien; Kortikosteroide oder erneute Anwendung von Eculizumab. In klinischen PNH-Studien brachen 16 Patienten die Behandlung mit Eculizumab ab. Eine schwere Hämolyse wurde nicht beobachtet.

Behandlungsabbruch bei aHUS

Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wurden bei einigen Patienten frühestens nach 4 bis zu 127 Wochen nach Unterbrechung der Eculizumab-Therapie beobachtet. Eine Unterbrechung der Therapie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn diese medizinisch begründet ist.

In klinischen Studien bei aHUS unterbrachen 61 Patienten (21 pädiatrische Patienten) die Behandlung mit Eculizumab, mit einer anschließenden Folgeüberwachung von im Median 24 Wochen.
Bei 12 Patienten konnten 15 schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. Bei weiteren 2 Patienten, die eine geringere Dosierung außerhalb des zugelassenen Dosierungsschemas erhielten (siehe Abschnitt 4.2), traten 2 schwere TMA Komplikationen auf. Schwere TMA-Komplikationen traten bei Patienten unabhängig davon auf, ob sie eine identifizierte genetische Mutation, hoch riskante Polymorphismen oder Autoantikörper, aufwiesen. Bei diesen Patienten traten weitere schwerwiegende medizinische Komplikationen auf, darunter eine starke Verschlechterung der Nierenfunktion, krankheitsbedingte Krankenhauseinweisungen und das Fortschreiten der Erkrankung bis zum terminalen Nierenversagen mit Dialysepflicht. Trotz Wiederaufnahme der Eculizumab-Therapie nach der Unterbrechung kam es bei einem Patienten zum terminalen Nierenversagen.

Wenn aHUS-Patienten die Behandlung mit Eculizumab abbrechen, sollen sie daher engmaschig auf Anzeichen und Symptome von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Die Überwachung kann zur Prognose oder Verhütung von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie bei aHUS Patienten nach Absetzen von Eculizumab nicht ausreichend sein.
Schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie nach Absetzen sind zu erkennen (i) am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter:
Verringerung der Thrombozytenzahl um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Eculizumab-Behandlung oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der Eculizumab-Behandlung; Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Eculizumab-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Eculizumab-Behandlung; Anstieg der Serum-LDH um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Eculizumab-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Eculizumab-Behandlung oder (ii) am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Veränderung des Geisteszustands oder Krampfanfälle; Angina pectoris oder Dyspnoe oder Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von Eculizumab schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie auftreten, sollten eine Fortsetzung der Eculizumab-Behandlung, unterstützende Maßnahmen durch Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder geeignete organspezifische supportive Maßnahmen wie eine Dialyse zur Unterstützung der Nierenfunktion, eine mechanische Beatmung zur Unterstützung der Atemfunktion oder eine Behandlung mit Antikoagulanzien in Betracht gezogen werden.

Schulungsmaterial

Alle Ärzte, die beabsichtigen, Eculizumab zu verschreiben, müssen mit dem Leitfaden für Ärzte vertraut sein. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken einer Eculizumab-Behandlung mit den Patienten besprechen und ihnen den Leitfaden für Patienten und die Patientenkarte aushändigen.
Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie bei Fieber, Kopfschmerzen in Verbindung mit Fieber und/oder Nackensteifigkeit oder Lichtempfindlichkeit umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten wenden müssen, da diese Anzeichen für eine Meningokokkeninfektion sein können.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natrium
Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, enthält dieses Arzneimittel 0,47 g Natrium pro 240 ml bei maximaler Dosierung, entsprechend 23,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Injektionslösung, enthält dieses Arzneimittel 0,26 g Natrium pro 240 ml bei maximaler Dosierung, entsprechend 12,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat 80
Dieses Arzneimittel enthält 6,6 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche (30-ml-Durchstechflasche). Dies entspricht 0,66 mg/kg

oder weniger bei der Höchstdosis für erwachsene Patienten und pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 10 kg und 1,32 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis < 10 kg. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Eculizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Eculizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern.

Es wurde gezeigt, dass Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP), Infusion von Fresh Frozen Plasma (PI) und intravenösem Immunglobulin (IVIg) die Eculizumab-Serumspiegel senken. In diesen Fällen ist eine zusätzliche Dosis Eculizumab erforderlich. Hinweise zur gleichzeitigen Behandlung mit PE, PP, PI oder IVIg finden Sie in Abschnitt 4.2.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) kann zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Eculizumab führen. Es ist genau auf eine verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit neonatalen Fc-Rezeptorblockern (FcRn) kann die systemische Exposition verringern und die Wirksamkeit von Eculizumab reduzieren. Es ist genau auf eine verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode zur Verhinderung einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Eculizumab-Dosis in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor, die mit Eculizumab behandelt wurden. Daten zu einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften, die Eculizumab ausgesetzt waren (Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) deuten darauf hin, dass kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität besteht. Aufgrund des Fehlens gut kontrollierter Studien bestehen jedoch Unsicherheiten. Daher wird, vor Beginn und während der Behandlung mit Eculizumab bei Schwangeren eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse empfohlen. Sollte diese Behandlung während einer Schwangerschaft für notwendig erachtet werden, wird eine enge Überwachung von Mutter und Fetus entsprechend den lokalen Leitlinien empfohlen.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Eculizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Deshalb sollte Eculizumab einer Schwangeren nur dann gegeben werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten, da aus den verfügbaren begrenzten Daten hervorgeht, dass Eculizumab nicht in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Einschränkungen der verfügbaren Daten sollte jedoch der Nutzen des Stillens für die Entwicklung und Gesundheit des Kindes zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter für Eculizumab und potenziellen unerwünschten Ereignissen beim gestillten Kind durch Eculizumab oder die Grunderkrankung der Mutter in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität mit Eculizumab durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eculizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 33 abgeschlossenen klinischen Studien erhoben, in denen 1.555 Patienten mit komplement-vermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, gMG und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD), mit Eculizumab behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerz (trat am häufigsten in der Induktionsphase der Behandlung auf). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokken-Infektion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 4 enthält Nebenwirkungen aus Spontanberichten und abgeschlossenen klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich Studien bei PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD. Sehr häufige (≥ 1/10), häufige (≥ 1/100, < 1/10), gelegentliche (≥ 1/1 000, < 1/100) seltene (≥ 1/10 000, < 1/1 000) oder unbekannte (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden) Nebenwirkungen von Eculizumab sind geordnet nach Organklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Schwere gelistet.

Siehe Tabelle 4

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung in allen klinischen Studien war das Auftreten einer Meningokokken-Sepsis, welche eine häufige Form einer Meningokokkeninfektion bei Patienten ist, die mit Eculizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).
Andere Fälle von *Neisseria*-Arten wurden berichtet, einschließlich Sepsis durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, und unspezifizierten *Neisseria spp*.

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die aus den klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG, NMOSD und seit der Markteinführung berichtet wurden

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 to < 1/1000)	Unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, oraler Herpes	Meningokokken-Infektion[b], Sepsis, septischer Schock, Peritonitis, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Virusinfektion, Abszess[a], Zellulitis, Influenza, Gastrointestinalinfektion, Zystitis, Infektion, Sinusitis, Gingivitis	Aspergillusinfektion[c], Arthritis bakteriell[c], Gonokokken-Infektion des Urogenitaltrakts, *Haemophilus*-Infektion, Impetigo,	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA System-organklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 to < 1/1000)	Unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				bösartiges Melanom, Myelodysplastisches Syndrom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Anämie	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Hämolyse*, anomaler Gerinnungsfaktor, Erythrozytenagglutination, Koagulopathie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit		
Endokrine Erkrankungen				Grave-Krankheit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression, Angst, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen	Abnorme Träume	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel	Parästhesie, Tremor, Dysgeusie, Synkope		
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen	Bindehautreizung	
Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		
Herzerkrankungen			Palpitation		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Akzelerierte Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Venenerkrankung	Hämatom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Schmerzen im Oropharynx	Dyspnoe, Epistaxis, Rachenreizung, Nasenverstopfung, Rhinorrhoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz	Obstipation, Dyspepsie, Bauch aufgetrieben	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischschmerz	
Leber- und Gallenerkrankungen			Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Ikterus	Leberverletzung[d]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Pruritus, Alopezie	Urtikaria, Erythem, Petechien, Hyperhidrose, trockene Haut, Dermatitis	Hautdepigmentierung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität	Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen	Trismus, Gelenkschwellung	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Dysurie, Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Spontane Peniserektion	Menstruelle Erkrankung	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 to < 1/1000)	Unbekannt (kann anhand der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Ermüdung/ Fatigue, grippeähnliche Erkrankung	Ödeme, Brustkorbbeschwerden, Asthenie, Brustkorbschmerz, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost	Extravasat, Parästhesie an der Infusionsstelle, Wärmegefühl	
Untersuchungen			Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt	Coombs-Test positiv[c]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			

Einbezogene Studien: Asthma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), refraktäre gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (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 24.1.

* Siehe Abschnitt „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen".

[a] Abszess umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PTs): Abszess Gliedmaße, Kolonabszess, Nierenabszess, subkutaner Abszess, Zahnabszess, Leberabszess, perirektaler Abszess, Rektalabszess.

[b] Meningokokken-Infektion umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PT)[Bevorzugte Begriffe]: Meningokokken-Infektion, Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis, Neisseria-Infektion.

[c] In Berichten nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen

[d] Die Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nach der Markteinführung nicht abgeschätzt werden.

Bei Patienten wurden Antikörper gegen Eculizumab nachgewiesen. Wie bei allen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität.

Nach ausgesetzten oder verspäteten Eculizumab-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung der PNH wurden Fälle von Hämolysen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach ausgesetzten oder verspäteten Eculizumab-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung des aHUS wurden Fälle von Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie berichtet.

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen PNH-Patienten (Alter 11 bis unter 18 Jahre), die an der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen PNH-Patienten. Die häufigste Nebenwirkung bei Kindern und Jugendlichen war Kopfschmerz.

Bei pädiatrischen aHUS-Patienten (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre), die an den aHUS-Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen aHUS-Patienten. Die Sicherheitsprofile der verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen erscheinen vergleichbar.

Andere spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Eculizumab-Studie wurden insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten mit refraktärer gMG berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit anderen Erkrankungen
Sicherheitsdaten aus anderen klinischen Studien

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 12 abgeschlossenen klinischen Studien erhoben, in denen 934 Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD mit Eculizumab behandelt wurden. Bei einem ungeimpften Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulonephropathie trat eine Meningokokken-Meningitis auf. Die bei Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD gemeldeten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei Patienten mit PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD (siehe Tabelle 4 oben). Aus diesen klinischen Studien gingen keine spezifischen Nebenwirkungen hervor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut – Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In keiner der klinischen Studien wurden Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ01
Eculizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler $IgG_{2/4k}$-Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Der Eculizumab-Antikörper enthält humane konstante Regionen und murine Komplementarität-bestimmende Regionen (CDR), die auf die variablen Regionen der leichten und schweren Ketten des humanen Gerüsts (Framework) aufgesetzt sind. Eculizumab besteht aus zwei schweren Ketten mit 448 Aminosäuren und zwei leichten Ketten mit 214 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 148 kDa.

Epysqli wird in einer CHO-Zelllinie hergestellt und wird durch Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Der Herstellungsprozess des Wirkstoffs umfasst ebenfalls spezifische Virusinaktivierungs- und -abreicherungsschritte.

Epysqli ist ein Biosimilar, also ein Nachfolgemittel eines bereits vorhandenen biologischen Arzneimittels. Epysqli ist ein biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

Eculizumab, der Wirkstoff in Epysqli, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des termina-

len Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Eculizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Bei PNH-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse durch die Behandlung mit Eculizumab blockiert.

Bei den meisten PNH-Patienten reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 35 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse aus.
Die dauerhafte Anwendung von Eculizumab bei PNH führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten hämolytischen Aktivität.

Bei aHUS-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie durch die Behandlung mit Eculizumab blockiert.
Alle Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei allen aHUS-Patienten reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 50 – 100 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität aus.
Die dauerhafte Anwendung von Eculizumab bei aHUS führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten thrombotischen Mikroangiopathie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab bei PNH-Patienten mit Hämolyse wurden in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (C04-001) untersucht. PNH-Patienten wurden ebenfalls in einer 52-wöchigen einarmigen Studie (C04-002) sowie in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) mit Eculizumab behandelt. Die Patienten erhielten vor Verabreichung von Eculizumab eine Meningokokkenimpfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis 600 mg Studienmedikament alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 900 mg 7 ± 2 Tage später und anschließend 900 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Eculizumab wurde als intravenöse Infusion über 25 bis 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) verabreicht. Zusätzlich wurde ein nicht-interventionelles Beobachtungsregister (M07-001) bei PNH Patienten initiiert, um den natürlichen Verlauf der PNH bei unbehandelten Patienten, sowie die klinischen Ergebnisse unter Eculizumab-Therapie zu charakterisieren.

In die Studie C04-001 (TRIUMPH) wurden PNH-Patienten mit mindestens 4 Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, einem mittels Durchflusszytometrie bestätigten Anteil von mindestens 10 % PNH-Zellen und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100.000/Mikroliter entweder randomisiert einer Eculizumab- (n = 43) oder Placebo-Behandlung (n = 44) zugeordnet. Vor der Randomisierung durchliefen alle Patienten eine anfängliche Beobachtungsphase, um den Bedarf an Erythrozytentransfusion zu bestätigen und die Hämoglobinkonzentration (den „Sollwert“) zu ermitteln, der die Hämoglobolinstabilisierung und die Transfusionsergebnisse jedes Patienten definieren würde. Der Hämoglobinsollwert war bei Patienten mit Symptomen ≤ 9 g/dl und bei Patienten ohne Symptome ≤ 7 g/dl. Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren eine Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration (Patienten, die eine über dem Hämoglobinsollwert liegende Hämoglobinkonzentration aufrechterhielten und keine Erythrozytentransfusion während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums benötigten) und der Bedarf an Bluttransfusion. Ermüdung/Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren relevante sekundäre Endpunkte. Die Hämolyse wurde hauptsächlich durch Messung der LDH-Spiegel im Serum überwacht. Der Anteil der PNH-Erythrozyten wurde mittels Durchflusszytometrie kontrolliert. Patienten, die Antikoagulantien und systemische Kortikosteroide zu Beginn erhielten, setzten die Einnahme dieser Medikamente fort. Die wichtigsten Ausgangsparameter waren ausgeglichen (siehe Tabelle 5).

In der nicht-kontrollierten Studie C04-002 (SHEPHERD) erhielten PNH-Patienten mit mindestens einer Transfusion in den vorausgegangenen 24 Monaten und mindestens 30.000 Thrombozyten/Mikroliter Eculizumab über einen 52-wöchigen Zeitraum. Zu den Begleittherapien gehörten Antithrombotika bei 63 % der Patienten und systemische Kortikosteroide bei 40 % der Patienten. Die Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5

In der Studie TRIUMPH war die Hämolyse bei den mit Eculizumab behandelten Patienten signifikant verringert ($p < 0{,}001$), was Besserungen der Anämie bewirkte, die sich durch erhöhte Hämoglobinstabilisierung und verminderten Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten äußerten (siehe Tabelle 6). Diese Auswirkungen konnten bei den Patienten innerhalb jeder der drei vor der Studie festgelegten Straten bezüglich Erythrozyten-Transfusionen (4 – 14 Einheiten; 15 – 25 Einheiten; > 25 Einheiten) festgestellt werden. Nach 3 Wochen Behandlung mit Eculizumab berichteten die Patienten geringere Fatigue und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Aufgrund des Stichprobenumfangs und der Dauer der Studie konnten die Wirkungen von Eculizumab auf thrombotische Ereignisse nicht ermittelt werden. In der SHEPHERD-Studie beendeten 96 der 97 aufgenommenen Patienten die Studie (ein Patient starb nach einem thrombotischen Ereignis). Die Reduktion intravaskulärer Hämolyse, die anhand der LDH-Spiegel im Serum gemessen wurde, hielt während des Behandlungszeitraums an und führte zu einer erhöhten Transfusionsvermeidung, einem verringerten Bedarf an Erythrozyten-Transfusion und zu geringerer Fatigue (siehe Tabelle 6).

Siehe Tabelle 6 auf Seite 8

Von den 195 Patienten aus den Studien C04-001, C04-002 und anderen anfänglichen Studien wurden die mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten in eine Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Reduktion der intravaskulären Hämolyse während der gesamten Dauer der Eculizu-

Tabelle 5: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C04-001 und C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	**Eculizumab** N = 43	**Eculizumab** N = 97
Mittleres Alter (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geschlecht – weiblich (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastische Anämie oder MDS in der Anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Begleittherapie mit Antikoagulantien (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Begleittherapie mit Steroiden/Immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandlungsabbruch	10	2	1
Erythrozytenkonzentrate in den vorangegangenen 12 Monaten (Median (Q1/Q3))	17,0 (13,5/25,0)	18,0 (12,0/24,0)	8,0 (4,0/24,0)
Mittlerer Hb-Spiegel (g/dl) am Sollwert (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	n. a.
Prätherapeutische LDH-Spiegel (Median, U/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Freies Hämoglobin zu Beginn der Studie (Median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den Studien C04-001 und C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	**Eculizumab** N = 43	**p-Wert**	**Eculizumab** N = 97	**p-Wert**
Prozentualer Anteil von Patienten mit stabilisierten Hämoglobinspiegeln am Ende der Studie	0	49	< 0,001	n. a.	
Transfundierte Erythrozytenkonserven während der Behandlung (Median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Vermeidung von Transfusionen während der Behandlung (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-Spiegel am Ende der Studie (Median, U/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH-AUC am Ende der Studie (Median, U/l × Tag)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Freies Hämoglobin am Ende der Studie (Median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (Effektgröße)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Die Ergebnisse aus der Studie C04-002 beziehen sich auf Vergleiche vor und nach der Behandlung

mab-Exposition von 10 bis zu 54 Monaten aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit Eculizumab traten weniger thrombotische Ereignisse auf als während desselben Zeitraums vor der Behandlung.
Dieses Ergebnis wurde jedoch in nicht-kontrollierten klinischen Studien festgestellt.

Das PNH Register (M07-001) wurde genutzt, um die Wirksamkeit von Eculizumab bei PNH-Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie zu beurteilen. Diese Patienten hatten eine hohe Krankheitsaktivität, die durch eine erhöhte Hämolyse (LDH ≥ 1,5 × ONW) und das Vorhandensein eines oder mehrerer der damit verbundenen klinischen Symptome definiert ist: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 100 g/l), schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (einschließlich Thrombosen), Dysphagie oder erektile Dysfunktion.

Im PNH-Register wurde bei mit Eculizumab behandelten Patienten eine Reduktion der Hämolyse und der damit verbundenen Symptome beobachtet. Nach 6 Monaten hatten die mit Eculizumab behandelten Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie signifikant ($p < 0,001$) reduzierte LDH-Spiegel (medianer LDH-Spiegel von 305 U/l; Tabelle 7). Weiterhin erfuhren 74 % der mit Eculizumab behandelten Patienten ohne Transfusionshistorie klinisch relevante Verbesserungen im FACIT-Fatigue Score (d. h. Erhöhung um 4 oder mehr Punkte) und 84 % im EORTC Fatigue Score (d. h. Abnahme um 10 oder mehr Punkte).

Siehe Tabelle 7

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
Die Wirksamkeit von Eculizumab bei der Behandlung des aHUS wurde aus den Daten von 100 Patienten in vier prospektiven kontrollierten klinischen Studien, drei bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) und einer bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (C10- 003) sowie bei 30 Patienten in einer retrospektiven Studie (C09-001r) ermittelt.

Bei Studie C08-002A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten in der Frühphase eines aHUS mit Anzeichen einer klinisch manifestierten thrombotischen Mikroangiopathie (Thrombozytenzahl von ≤ 150 × 10^9/l trotz Plasmaaustausch/Plasmainfusion und LDH und Serum-Kreatinin oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs) eingeschlossen wurden.
Bei Studie C08-003A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten mit länger bestehendem aHUS ohne offensichtliche Hinweise auf eine klinisch manifestierte thrombotische Mikroangiopathie eingeschlossen wurden. Diese Patienten hatten über längere Zeit Plasmaaustausch/Plasmainfusionen (PA/PI) erhalten (≥ 1 PA/PI-Sitzung alle zwei Wochen und nicht mehr als 3 PA/PI-Sitzungen/Woche über mindestens 8 Wochen vor der ersten Dosis). Die Patienten wurden in beiden prospektiven Studien über 26 Wochen mit Eculizumab behandelt. Die meisten dieser Patienten wurden in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen. Alle Patienten, die in die beiden prospektiven Studien aufgenommen wurden, hatten einen ADAMTS-13-Wert über 5 %.

Vor Therapieeinleitung mit Eculizumab wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen mit aHUS 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1.200 mg 7 ± 2 Tage später, dann 1.200 mg alle 14 ± 2 Tage über die gesamte Studiendauer. Eculizumab wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten verabreicht. Das Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde mithilfe einer pharmakokinetischen Simulation festgelegt, mit der die empfohlene Dosis und das Dosierungsschema auf Basis des Körpergewichts ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den primären Endpunkten gehörte in Studie C08-002A/B die Änderung der Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert und in Studie C08-003A/B die Abwesenheit von Ereignissen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Weitere Endpunkte waren TMA-Interventionsrate, Normalisierung hämatologischer Parameter, vollständiges Ansprechen der TMA, Änderungen der LDH, Nierenfunktion und Lebensqualität. Die Abwesenheit von TMA-Ereignissen war definiert als Abwesenheit folgender Ereignisse über mindestens 12 Wochen: Abnahme der Thrombozytenzahl um > 25 % gegenüber dem Ausgangswert, Plasmaaustausch/Plasmainfusion und neu eingeleitete Dialyse. TMA-Interventionen waren definiert als Plasmaaustausch/Plasmainfusion und neu eingeleitete Dialyse. Die Normalisierung hämatologischer Parameter war definiert als Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH-Spiegel während ≥ 2 aufeinanderfolgender Messungen während ≥ 4 Wochen. Das vollständige Ansprechen der TMA war definiert als Normalisierung hämatologischer

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit (LDH-Spiegel und FACIT-Fatigue) bei PNH-Patienten ohne Transfusionshistorie im M07-001)

	M07-001
Parameter	**Eculizumab Keine Transfusion**
LDH Spiegel zu Beginn der Studie (Median, U/l)	N = 43 1.447
LDH Spiegel nach 6 Monaten (Median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatigue Score zu Beginn der Studie (Median)	N = 25 32
FACIT-Fatigue Score der letzten verfügbaren Auswertung (Median)	N = 31 44

FACIT-Fatigue wird auf einer Skala von 0 – 52 ermittelt, wobei höhere Werte auf weniger Fatigue hinweisen

Parameter und anhaltende Abnahme des Serumkreatinins um ≥ 25 % in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messungen über ≥ 4 Wochen.
Die Ausgangsparameter sind in Tabelle 8 dargestellt.

Siehe Tabelle 8

Patienten in der aHUS-Studie C08-002A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Eculizumab behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-002A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Eculizumab annähernd 100 Wochen (Spanne: 2 – 145 Wochen).
Nach Beginn der Eculizumab-Behandlung waren eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität sowie ein Anstieg der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu beobachten. Die Abnahme der terminalen Komplementaktivität war bei allen Patienten nach Beginn der Eculizumab-Behandlung zu beobachten. Daten zur Wirksamkeit bei aHUS in Studie C08-002A/B sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 2 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Senkung der LDH auf Normalwerte (bei einem Patienten) und durch Abnahme des Serumkreatinins (bei 2 Patienten) erreicht. Unter Behandlung mit Eculizumab verbesserte sich die Nierenfunktion anhaltend, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Vier der 5 Patienten, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse für die Dauer der Eculizumab-Behandlung unterbrechen. Ein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Patienten berichteten über eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL).

In der aHUS-Studie C08-002A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Eculizumab.

Patienten in der aHUS-Studie C08-003A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Eculizumab behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-003A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Eculizumab annähernd 114 Wochen (Spanne: 26-129 Wochen). Daten zur Wirksamkeit bei aHUS in Studie C08-003A/B sind in Tabelle 9 zusammengefasst.
In der aHUS-Studie C08-003A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Eculizumab. Bei allen Patienten wurde nach Beginn der Behandlung mit Eculizumab eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten mit vollständigem TMA-Ansprechen wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 6 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Abnahme des Serumkreatinins erreicht. Kein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Nierenfunktion, gemessen als mediane eGFR, verbesserte sich unter der Behandlung mit Eculizumab.

Siehe Tabelle 9

Tabelle 8: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C08-002A/B und C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	**Eculizumab** N = 20
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	10 (0,26/236)	48 (0,66/286)
Zeit von der klinischen Manifestierung der bestehenden TMA bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	< 1 (< 1/4)	9 (1/45)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion zur Behandlung einer bestehenden TMA, Median (min/max)	17 (2/37)	62 (20/230)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion innerhalb 7 Tagen vor der ersten Eculizumab-Verabreichung, Median (min/max)	6 (0/7)	2 (1/3)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9$/l), Mittelwert (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH Ausgangswert (U/l), Mittelwert (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienten ohne identifizierte Mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den prospektiven aHUS-Studien C08-002A/B und C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		**C08-003A/B N = 20**	
	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren[1]	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren[1]
Normalisierung der Thrombozytenzahl Alle Patienten, n (%) (95 %-KI) Patienten mit abnormem Ausgangswert, n/n (%)	14 (82) (57 – 96) 13/15 (87)	15 (88) (64 – 99) 13/15 (87)	18 (90) (68 – 99) 1/3/(33)	18 (90) (68 – 99) 1/3/(33)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 % KI)	15 (88) (64 – 99)	15 (88) (64 – 99)	16 (80) (56 – 94)	19 (95) (75 – 99)
Tägliche TMA Interventionsrate – prä-Eculizumab Median (min/max) – unter Eculizumab Median (min/max) *p*-Wert	 0,88 (0,04/1,59) 0 (0/0,31) *p* < 0,0001	 0,88 (0,04/1,59) 0 (0/0,31) *p* < 0,0001	 0,23 (0,05/1,09) 0 *p* < 0,0001	 0,23 (0,05/1,09) 0 *p* < 0,0001
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium n (%) (95 %-KI)	10 (59) (33 – 82)	12 (71) (44 – 90)	7 (35) (15 – 59)	12 (60) (36 – 81)
eGFR Veränderung ml/min/1,73 m^2: Median (Spanne)	20 (–1;98)	28 (3;82)	5 (–1;20)	11 (–42;30)
eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m^2; n (%) (95 %-KI)	8 (47) (23 – 72)	10 (59) (33 – 82)	1 (5) (0 – 25)	8 (40) (19 – 64)
Veränderung des Hb > 20 g/l, n (%) (95 %-KI)	11 (65) (38 – 86)[2]	13 (76) (50 – 93)	9 (45) (23 – 68)[3]	13 (65) (41 – 85)
Normalisierung der hämatologischen Parameter, n (%) (95 %-KI)	13 (76) (50 – 93)	15 (88) (64 – 99)	18 (90) (68 – 99)	18 (90) (68 – 99)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) (95 %-KI)	11 (65) (38 – 86)	13(76) (50 – 93)	5 (25) (9 – 49)	11(55) (32 – 77)

[1] Bei Cut-off (20.April 2012)
[2] Studie C008-002: 3 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die nach Beginn der Behandlung mit Eculizumab abgesetzt wurden.
[3] Studie C008-003: 8 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die bei 3 Patienten während der Behandlung mit Eculizumab abgesetzt wurden.

In die aHUS-Studie C10-004 wurden 41 Patienten mit Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie eingeschlossen. Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH, und ein Serumkreatinin über dem obersten Wert des Normalbereichs haben, ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mediane Patientenalter war 35 (Spanne: 18–80 Jahre). Alle in die aHUS-Studie C10-004 eingeschlossenen Patienten hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 51 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 35 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Eculizumab. In Tabelle 10 sind die Ausgangsparameter der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Siehe Tabelle 10

Die Patienten der aHUS-Studie C10-004 erhielten Eculizumab über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung.
Nach Behandlungsbeginn mit Eculizumab wurden eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität und eine Zunahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Eculizumab reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme der mittleren Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. In der aHUS-Studie C10-004 stieg der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) innerhalb einer Woche von 119 ± 66 × 10^9/l bei Studienbeginn auf 200 ± 84 × 10^9/l; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) nach 26 Wochen lag bei 252 ± 70 × 10^9/l). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Behandlung mit Eculizumab. 20 der 24 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse während der Behandlung mit Eculizumab absetzen. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit aus der aHUS-Studie C10-004 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 11

Eine Langzeitbehandlung mit Eculizumab (Median 52 Wochen, Bereich 15 bis 126 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei erwachsenen aHUS- Patienten verbunden. Als die Eculizumab-Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichten 3 weitere Patienten (63 % der Patienten insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen und 4 weitere Patienten (98 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 25 der 41 Patienten (61 %) eine Verbesserung der eGFR

Tabelle 10: Ausgangsparameter der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden

Parameter	**aHUS-Studie C10-004** N = 41
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Zeit von der klinischen Manifestierung der bestehenden TMA bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert (× 10^9/l), Median (min; max)	125 (16; 332)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	375 (131; 3318)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m²), Median (min; max)	10 (6; 53)

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der prospektiven aHUS Studie C10-004

Wirksamkeitsparameter	**aHUS-Studie C10-004 (N = 41) nach 26 Wochen**
Änderung der Thrombozytenzahl nach 26 Wochen (10^9/l)	111 (–122; 362)
Normalisierung hämatologischer Parameter, n (%) Mediane Dauer der Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne)[1]	36 (88) 46 (10; 74)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne)[1]	23 (56) 42 (6; 74)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) 95 %KI	37 (90) 77; 97
Tägliche TMA Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab-Behandlung unter Eculizumab-Behandlung	 0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

[1] Bei Cut-off (4. September 2012), bei medianer Dauer der Eculizumab-Therapie von 50 Wochen (Spanne: 13 bis 86 Wochen).

≥ 15 ml/min/1,73 m² im Vergleich zum Ausgangswert.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
In der Studie M07-005 wurden insgesamt 7 pädiatrische Patienten mit PNH mit einem medianen Körpergewicht von 57,2 kg (Spanne 48,6 bis 69,8 kg) und im Alter von 11 bis 17 Jahren (medianes Alter: 15,6 Jahre) mit Eculizumab behandelt.

Die Behandlung mit Eculizumab entsprechend dem Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche führte zu einer Verminderung der intravaskulären Hämolyse, gemessen anhand des Serum-LDH Spiegels. Die Behandlung führte auch zu einer deutlichen Reduktion oder Elimination des Bedarfes an Bluttransfusionen und tendenziell zu einer generellen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Eculizumab bei pädiatrischen Patienten mit PNH scheint mit der Wirksamkeit bei Erwachsenen mit PNH übereinzustimmen, die in den Zulassungsstudien (C04-001 und C04-002) behandelt wurden (Tabelle 6 und 12).

Siehe Tabelle 12 auf Seite 11

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
In Studie C09-001r wurden insgesamt 15 pädiatrische Patienten (Alter 2 Monate bis 12 Jahre) mit Eculizumab behandelt. Von diesen Patienten hatten 47 % eine nachgewiesene Mutation eines komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Die mediane Zeit von der aHUS-Diagnose bis zur ersten Dosis von Eculizumab betrug 14 Monate (Spanne < 1 bis 110 Monate). Die mediane Zeit von der Manifestation der bestehenden thrombotischen Mikroangiopathie bis zur ersten Dosis von Eculizumab betrug 1 Monat (Spanne < 1 bis 16 Monate). Die mediane Dauer der Eculizumab-Behandlung betrug in der Gruppe der Patienten unter 2 Jahren 16 Wochen (Spanne 4 bis 70 Wochen; n = 5) und in der Gruppe der 2- bis < 12-jährigen Patienten 31 Wochen (Spanne 19–63 Wochen; n = 10).

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei diesen pädiatrischen Patienten konsistent mit den Ergebnissen der Patienten in den aHUS Pivot-Studien C008-002 und C008-003 (Tabelle 9). Keiner der pädiatrischen Patienten benötigte während der Behandlung mit Eculizumab eine neue Dialyse.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 11

Bei pädiatrischen Patienten mit einer kürzeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor der Eculizumab-Behandlung wurden eine Kontrolle der TMA und eine Verbesserung der Nierenfunktion unter der Eculizumab-Behandlung erreicht (Tabelle 13).
Bei pädiatrischen Patienten mit einer längeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor der Eculizumab-

Behandlung wurde eine Kontrolle der TMA unter Eculizumab-Behandlung erreicht. Die Nierenfunktion verbesserte sich jedoch auf Grund der bereits bestehenden irreversiblen Nierenschädigung nicht (Tabelle 14).

Siehe Tabelle 14

Insgesamt erhielten 22 pädiatrische und jugendliche Patienten (im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren) Eculizumab der aHUS-Studie C10-003.
In der Studie C10-003 mussten Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH über dem obersten Wert des Normalbereichs und einen Serumkreatininspiegel von ≥ 97 Perzentil für das jeweilige Alter haben ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mittlere Patientenalter betrug 6,5 Jahre (Spanne: 5 Monate bis 17 Jahre). Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 50 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 10 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Eculizumab. In Tabelle 15 sind die Ausgangswerte der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Parameter der Patienten, die in die aHUS-Studie C-10-003 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Siehe Tabelle 15 auf Seite 12

Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 erhielten Eculizumab über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung. Nach Behandlungsbeginn mit Eculizumab wurde bei allen Patienten eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Eculizumab reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme des Mittelwerts der Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. Der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) stieg innerhalb einer Woche von 88 ± 42 × 10^9/l zu Studienbeginn auf 281 ± 123 × 10^9/l; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) nach 26 Wochen lag bei 293 ± 106 × 10^9/l). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Eculizumab-Behandlung. Neun der 11 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, waren nach Tag 15 der Studie unter Eculizumab-Therapie nicht mehr auf eine Dialyse angewiesen. Das Ansprechen auf die Eculizumab-Behandlung war vergleichbar bei allen Altersgruppen ab 5 Monaten bis 17 Jahren. In der aHUS-Studie C10-003 war das Ansprechen auf die Eculizumab-Behandlung vergleichbar bei Patienten mit und ohne nachgewiesene Mutationen in Genen, die für komplementregulierende Faktorproteine oder Autoantikörper gegen Faktor H kodieren.
In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit in der aHUS-Studie C10-003 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 16 auf Seite 12

Tabelle 12: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PNH in Studie M07-005

		P – Wert	
	Mittelwert (SD)	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	t-Test für verbundene Stichproben
Veränderung LDH-Wert nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (U/l)	–771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (U/l × Tag)	–60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Veränderung freies Hämoglobin im Plasma nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (mg/dl)	–10.3 (21,13)	0,2188	0,1232
Veränderung Typ III Erythrozyten-Klongröße gegenüber dem Ausgangswert (Prozentanteil veränderter Zellen)	1,80 (358,1)		
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Patienten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Eltern)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters “Fatigue” nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0;) (Patienten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters “Fatigue” nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™4.0;) (Eltern)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen aHUS-Patienten in Studie C09-001r

Wirksamkeits-Parameter	< 2 Jahre (n = 5)	2 bis < 12 Jahre (n = 10)	< 12 Jahre (n = 15)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tägliche TMA Interventionsrate Median (Spanne) vor-Eculizumab, Median unter Eculizumab, Median	 1 (0/2) < 1 (0/< 1)	 < 1 (0,07/1.46) 0 (0/< 1)	 < 1 (0/2) 0 (0/< 1)
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Tabelle 14: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r in Bezug auf die Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)

	Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer TMA	
	< 2 Monate (N = 10) (%)	**> 2 Monate (N = 5) (%)**
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	9 (90)	5 (100)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%)	8 (80)	3 (60)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	7 (70)	0
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m^2, n (%)	7 (70)	0*

* Ein Patient erreichte eine Verbesserung der eGFR nach Nierentransplantation

Tabelle 15: Ausgangsparameter der Kinder und jugendlichen Patienten, die in die aHUS-Studie C10-003 aufgenommen wurden

Parameter	1 Monat bis < 12 Jahre N = 18	Alle Patienten (N = 22)
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden TMA bis zur Verabreichung der ersten Studienmedikation in (Monate), Median (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert (× 10^9/l), Median (min; max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	1 510 (282; 7164)	1 244 (282; 7164)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m^2), Median (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Tabelle 16: Ergebnisse zur Wirksamkeit der prospektiven aHUS Studie C10-003

Wirksamkeitsparameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18) nach 26 Wochen	Alle Patienten (N = 22) nach 26 Wochen
Vollständige Normalisierung hämatologischer Parameter, N (%) Mediane Dauer der vollständigen Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne)[1]	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne)[1]	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 %KI)	17 (94) N. z.	21 (96) 77; 97
Tägliche TMA Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab-Behandlung, Median unter Eculizumab-Behandlung, Median	 N. z. N. z.	 0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR Verbesserung ≥ 15 ml/min/1,73 m^2, n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR Veränderung (≥ 15 ml/min/1,73 m^2) nach 26 Wochen, Median (Spanne)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Patienten ohne Bedarf für Plasmaaustausch/ Plasmainfusion, n (%) für eine neue Dialyse, n (%) (95 %-KI)	16 (89) 18 (100) N. z.	20 (91) 22 (100) 85; 100

[1] Bei Cut-off (12. Oktober 2012), bei medianer Dauer der Eculizumab-Therapie von 44 Wochen (Spanne: 1 Dosis bis 88 Wochen).

Eine Langzeitbehandlung mit Eculizumab (Median 55 Wochen, im Bereich von einem Tag bis 107 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Kindern und jugendlichen aHUS Patienten verbunden.Wenn die Eculizumab-Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichte 1 weiterer Patient (68 % der Patienten insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Weitere 2 Patienten (91 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 19 der 22 Patienten (86 %) eine Verbesserung der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 im Vergleich zum Ausgangswert. Kein Patient benötigte erneut eine Dialyse unter Eculizumab.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Wirkstoffmetabolismus

Biotransformation

Humane Antikörper werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems endozytotisch abgebaut. Eculizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metabolite. Humane Antikörper werden überwiegend durch lysosomale Enzyme zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert.

Elimination

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der hepatischen, renalen, pulmonalen oder gastrointestinalen Ausscheidungs-/Eliminationswege für Eculizumab durchgeführt. Von gesunden Nieren werden Antikörper nicht ausgeschieden. Sie sind wegen ihrer Größe von der Filtration ausgeschlossen.

Pharmakokinetische Parameter

Bei 40 Patienten mit PNH wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung mittels eines Ein-Kompartiment-Modells untersucht. Die mittlere Clearance betrug 0,31 ± 0,12 ml/h/kg, das mittlere Verteilungsvolumen 110,3 ± 17,9 ml/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit 11,3 ± 3,4 Tage. Der Steady-State wird bei Anwendung des Dosierungsschemas für erwachsene PNH-Patienten nach 4 Wochen erreicht.

Bei PNH-Patienten korreliert die pharmakodynamische Aktivität direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen, und die Aufrechterhaltung von Talspiegeln über ≥ 35 Mikrogramm/ml führt bei den meisten PNH-Patienten zur praktisch vollständigen Blockade der hämolytischen Aktivität.

Eine zweite populationspharmakokinetische Studie mit einem Standard-Ein-Kompartimentmodell wurde auf Basis der pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis bei 37 aHUS-Patienten durchgeführt, die im Rahmen der Studien C08-002A/B und C08-003A/B mit der empfohlenen Eculizumab-Dosis behandelt wurden. In diesem Modell lagen die Eculizumab-Clearance bei einem typischen aHUS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 0,0139 l/Std und das Verteilungsvolumen bei 5,6 l. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug 297 Stunden (annähernd 12,4 Tage).

Das populationspharmakokinetische Modell der zweiten pharmakokinetischen Studie wurde auf die pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis von 22 pädiatrischen aHUS-Patienten angewendet, die im Rahmen der aHUS- Studie C10-003 mit den empfohlenen Eculizumab-Dosen behandelt wurden. Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Eculizumab sind abhängig vom Körpergewicht, welches die Grundlage für ein kategorisches gewichtsbezogenes Dosierungsschema bei pädiatrischen Patienten bildet (siehe Abschnitt 4.2). Die Clearance-Werte für Eculizumab bei den pädiatrischen aHUS-Patienten lagen bei 10,4, 5,3 und 2,2 ml/Std. jeweils bei einem Körpergewicht von 70, 30 und 10 kg; das jeweils entsprechende Verteilungsvolumen lag bei 5,23, 2,76 und 1,2 l. Die jeweils zugehörige Eliminations-Halbwertszeit blieb nahezu unverändert zwischen 349 und 378 Stunden (annähernd 14,5 bis 15,8 Tage).

Clearance und Halbwertszeit von Eculizumab wurden darüber hinaus im Rahmen von Plasmaaustausch-Maßnahmen untersucht. Plasmaaustausch führte nach einer einstündigen Intervention zu einer annähernd 50%igen Abnahme der Eculizumab-Konzentrationen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eculizumab war auf 52,4 Stunden verringert. Bei aHUS-Patienten wird eine zusätzliche Gabe von Eculizumab empfohlen, wenn sie eine Plasmainfusion oder einen Plasmaaustausch erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei aHUS-Patienten korreliert die pharmakodynamische Wirkung direkt mit den Eculizumab-Serumkonzen-

trationen. Das Aufrechterhalten von Talspiegeln von etwa 50 – 100 Mikrogramm/ml reicht für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität bei allen aHUS-Patienten aus.

Die PK-Parameter in den Patientengruppen mit PNH und aHUS stimmen überein.
Die durch freie C5-Konzentrationen von < 0,5 Mikrogramm/ml gemessene pharmakodynamische Aktivität korreliert mit einer im Wesentlichen vollständigen Blockade der terminalen Komplementaktivität bei Patienten mit PNH und aHUS.

Spezielle Patientengruppen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Eculizumab bei speziellen Patientenpopulationen durchgeführt, die nach Geschlecht, ethnischer Abstammung, Alter (geriatrische Patienten) oder Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung identifiziert wurden. Die Populations-PK-Analyse (PopPK-Analyse) von Daten aus Studien bei Patienten mit PNH und aHUS ergab, dass Geschlecht, ethnische Abstammung, Alter (geriatrisch) oder das Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung die PK von Eculizumab nicht beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Eculizumab wurde in der Studie M07-005 bei pädiatrischen Patienten mit PNH (Alter 11 bis unter 18 Jahre), in den Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 bei pädiatrischen Patienten mit aHUS (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre) untersucht.

Die Populations-PK-Analyse zeigte, dass das Körpergewicht bei PHN und aHUS, ein signifikanter Einflussfaktor war, der eine auf dem Körpergewicht basierende Dosierung bei pädiatrischen Patienten erforderte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Spezifität von Eculizumab für C5 in Humanserum wurde in zwei *In-vitro*-Studien beurteilt.

Die Gewebe-Kreuzreaktivität von Eculizumab wurde beurteilt, indem die Bindung an eine Serie von 38 menschlichen Geweben untersucht wurde. Die C5-Expression in der in dieser Studie untersuchten Serie von menschlichen Geweben stimmt mit den Daten über die C5-Expression in veröffentlichten Berichten überein, wonach C5 in der glatten Muskulatur, der quergestreiften Muskulatur und im Epithel der proximalen Nierentubuli auftrat. Es war keine unerwartete Gewebe-Kreuzreaktivität zu beobachten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt, weil bei nicht-menschlichen Spezies keine pharmakologische Aktivität vorliegt.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Mäusen mit einem Ersatzantikörper gegen murines C5 beeinflusste die Behandlung keinen der untersuchten Toxizitätsparameter. Die hämolytische Aktivität wurde im Verlauf der Studie sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Mäusen wirksam blockiert.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit einem Ersatzantikörper zur Hemmung der terminalen Komplementaktivierung, der zur Beurteilung der Sicherheit einer C5-Blockade im Hinblick auf die Reproduktion verwendet wurde, wurden keine eindeutigen behandlungsbedingten Wirkungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Diese Studien umfassten eine Beurteilung der Fertilität und frühembryonalen Entwicklung, der Entwicklungstoxizität sowie der prä- und postnatalen Entwicklung.

Bei Exposition des Muttertiers gegenüber dem Antikörper während der Organbildung wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelbruch unter 230 Nachkommen beobachtet, deren Muttertiere einer höheren Antikörperdosis (etwa das 4-fache der maximalen empfohlenen humanen Eculizumab-Dosis, auf der Basis eines Körpergewichtsvergleichs) ausgesetzt waren; eine Exposition gegenüber dem Antikörper bewirkte jedoch keinen Anstieg von Fehlgeburten oder neonataler Todesfälle.

Es wurden keine Tierstudien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Eculizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Dinatriumhydrogenphosphat-Heptahydrat
Trehalose-Dihydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor der Verdünnung

3 Jahre bei 2 °C – 8 °C.

Epysqli kann bei einer Temperatur von bis zu maximal 30 °C für einen einmaligen Zeitraum von bis zu 2 Monaten gelagert werden, jedoch nicht länger als bis zum ursprünglichen Verfalldatum. Nach dieser Zeit kann das Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität der verdünnten Lösung ist für jedes Verdünnungsmittel wie folgt nachgewiesen:

- Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Injektionslösung als Verdünnungsmittel: 3 Monate bei 2 °C – 8 °C und danach bis zu 72 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C);
- 5 % Glucose in Wasser als Verdünnungsmittel: 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) nach der Entnahme aus dem Kühlschrank.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte die Infusionslösung sofort verabreicht werden. Wird sie nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und –bedingungen der gebrauchsfertigen Infusionslösung vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen bei bis zu 30 °C vor der Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml Konzentrat in einer Durchstechflasche (Glas-Typ-I) mit Stopfen (beschichtetes Chlorbutyl-Gummi) und eine Versiegelung (Aluminium) mit Abreißkappe (Polypropylen).

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Epysqli-Lösung soll vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden.
Nicht verwenden, wenn Anzeichen von Partikeln oder Verfärbungen vorhanden sind.

Hinweise:
Die Rekonstitution und Verdünnung sollten, insbesondere in Bezug auf Asepsis, entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis durchgeführt werden.

Die gesamte Menge Epysqli aus der(den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.

Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.

Epysqli durch Zugabe von Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung, Natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser als Verdünnungsmittel zum Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnen.

Das Endvolumen einer verdünnten Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg Dosen, 120 ml für 600 mg Dosen, 180 ml für 900 mg Dosen und 240 ml für 1.200 mg Dosen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.

Die verdünnte Lösung vor der Verabreichung an der Umgebungsluft auf Raumtemperatur (bis zu 30 °C) erwärmen lassen.

Nicht verbrauchter Inhalt der Durchstechflasche muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1735/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Mai 2023

10. STAND DER INFORMATION

02/2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt