

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEKEMV 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ekulizumabs ir humanizēta monoklonālā IgG_{2/4κ} antivielā, kas producēta Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu līnijā ar rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ekulizumaba (*Eculizumab*) (10 mg/ml).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma mililitrs satur 50 mg sorbīta. Katrs flakons satur 1 500 mg sorbīta.

Katrs flakons satur 3,0 mg polisorbāta 80 (30 ml flakons).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums ar pH 5,2. un osmolalitāte ir aptuveni 250-350 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

BEKEMV ir paredzēts pieaugušo un bērnu ārstēšanai ar:

- paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria* - PNH). Pierādījumi par klīnisko ieguvumu ir demonstrēti pacientiem ar hemolīzi ar klīnisko(-iem) simptomu(-iem), kurš(-i) norāda uz slimības augstu aktivitāti, neskatoties uz transfūzijas vēsturi (skatīt 5.1. apakšpunktu).
- atipisku hemolītiski urēmisko sindromu (*atypical haemolytic uremic syndrome* - aHUS) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

BEKEMV ievadīšana jāveic veselības aprūpes speciālistam un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pacientu ar hematoloģisku un nieru slimību ārstēšanā.

Infūzijas ievadīšanu mājās apstākļos var apsvērt pacientiem, kuriem klīnikā bijusi laba infūziju panesība. Lēmums par infūziju saņemšanu pacientam mājās apstākļos jāpieņem pēc tam, kad ārstējošais ārsts to izvērtējis un ieteicis. Infūzijas ievadīšana mājās apstākļos jāveic kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

Devas

Paroksismālās nakts hemoglobīnūrijas (PNH) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem

PNH ārstēšanas devu shēma pieaugušiem pacientiem (≥ 18 gadu veci) sastāv no 4 nedēļu sākuma fāzes un tālākās uzturošās fāzes.

- Sākuma fāze: 600 mg BEKEMV ievada vēnā 25–45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā katru nedēļu pirmās 4 nedēļas.
- Uzturošā fāze: 900 mg BEKEMV devu ievada vēnā 25–45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā piektās nedēļas laikā, kam seko 900 mg BEKEMV deva ievadīta vēnā 25–45 minūšu infūzijas (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) veidā ik pēc 14 ± 2 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Atipiskā hemolītiski urēmiskā sindroma (aHUS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem

aHUS ārstēšanas devu shēma pieaugušajiem (vecākiem par 18 gadiem) sastāv no 4 nedēļu sākuma fāzes un tālākās uzturošās fāzes:

- Sākuma fāze: 900 mg BEKEMV devu ievada vēnā 25–45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā katru nedēļu pirmās 4 nedēļas.
- Uzturošā fāze: 1 200 mg BEKEMV devu ievada vēnā 25–45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā piektās nedēļas laikā, kam seko 1 200 mg BEKEMV deva ievadīta vēnā 25–45 minūšu (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes) infūzijas veidā ik pēc 14 ± 2 dienām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pediatriskie PNH un aHUS pacienti

Pediatriskus PNH un aHUS pacientus ar ķermeņa masu ≥ 40 kg ārstē attiecīgi atbilstoši pieaugušajiem ieteiktajai ārstēšanas devu shēmai.

BEKEMV ir kontraindicēts bērniem vecumā līdz 2 gadiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediatriskiem pacientiem ar PNH un aHUS no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, jāievēro šāda BEKEMV devu shēma:

Pacienta ķermeņa masa	Sākuma fāze	Uzturošā fāze
30 līdz < 40 kg	600 mg reizi nedēļā pirmās 2 nedēļas	900 mg 3. nedēļā, tad 900 mg katru 2 nedēļu
20 līdz < 30 kg	600 mg reizi nedēļā pirmās 2 nedēļas	600 mg 3. nedēļā, tad 600 mg katru 2. nedēļu
10 līdz < 20 kg	600 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 2. nedēļu
5 līdz < 10 kg	300 mg vienreizējā deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 3. nedēļu

Ekulizumabs nav pētīts pacientiem ar PNH, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg. Ekulizumaba devas pediatriskās populācijas pacientiem ar PNH, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, neatšķiras no ķermeņa masai pielāgotās devu shēmas pediatriskajiem pacientiem ar aHUS. Pamatojoties uz pieejamajiem farmakokinētikas (FK)/farmakodinamikas (FD) datiem par pacientiem ar aHUS un PNH, kurus ārstēja ar ekulizumabu, šīs ķermeņa masai pielāgotās devu shēmas paredzamā efektivitāte un drošuma profils pediatriskajiem pacientiem līdzinās efektivitātei un drošuma profilam pieaugušajiem.

Papildu BEKEMV devas nepieciešamas, ja vienlaicīgi tiek veikta plazmas terapija – plazmaferēze (PF), plazmas apmaiņa (PA) vai svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana (PI) –, kā norādīts tālāk.

Plazmas terapijas veids	Biežāk lietotā BEKEMVdeva	Papildu BEKEMV deva katras PF/PA/PI procedūras gadījumā	Papildu BEKEMV devas lietošanas laiks
Plazmaferēze vai plazmas apmaiņa	300 mg	300 mg katrā plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas gadījumā	60 minūšu laikā pēc katras plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas
	≥ 600 mg	600 mg katrā plazmaferēzes vai plazmas apmaiņas gadījumā.	
Svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana	≥ 300 mg	300 mg katrā svaigi sasaldētas plazmas ievadīšanas reizē	60 minūtes pirms katras svaigi sasaldētas plazmas ievadīšanas

Saīsinājumi: PF/PA/PI = plazmaferēze/plazmas apmaiņa/plazmas ievadīšana

Terapijas uzraudzība

aHUS pacienti jānovēro attiecībā uz trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmju un simptomu rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu “aHUS laboratoriska uzraudzība”).

BEKEMV terapiju ir ieteicams turpināt visā pacienta dzīves laikā, ja vien BEKEMV terapijas pārtraukšana nav klīniski indicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

BEKEMV drīkst ievadīt pacientiem, kas ir 65 gadus veci un vecāki. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka, ārstējot vecāka gadagājuma cilvēkus, ir nepieciešama speciāla piesardzība – lai gan pieredze ar ekulizumabu šajā pacientu grupā ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav pētīta BEKEMV drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

BEKEMV nedrīkst ievadīt kā intravenozu “grūdienu” vai bolus injekciju. BEKEMV drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā, kā aprakstīts zemāk.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

Atšķaidītais BEKEMV šķīdums ir jāievada vēnā infūzijas veidā 25–45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā pieaugušajiem un 1–4 stundu laikā pediatrijas pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, ar dabisku plūsmu, šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto BEKEMV šķīdumu pacientam, nav nepieciešams šķīdumu sargāt no gaismas.

Pacienti ir jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja BEKEMV ievadīšanas laikā parādās nevēlama reakcija, pēc ārsta uzskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt. Ja infūziju palēnina, kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt divas stundas pieaugušajiem un četras stundas pediatrijas pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Dati par drošumu, kas pamato infūzijas ievadīšanu mājas apstākļos, ir ierobežoti. Mājas apstākļos ieteicami papildu piesardzības pasākumi, piemēram, infūzijas reakciju vai anafilakses neatliekamās terapijas pieejamība.

Infūzijas reakcijas aprakstītas 4.4. un 4.8. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret ekulizumabu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

BEKEMV ir kontrindicēts pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesamību (IFN). Pirms ārstēšanas sākšanas ir jāizslēdz IFN esamība, izmantojot vecumam atbilstošu klīnisko pamatojumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

BEKEMV ir kontrindicēts zīdaiņiem un bērniem līdz 2 gadu vecumam, jo viņiem var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesamība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

BEKEMV terapiju nedrīkst sākt pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu):

- ar neizārstētu *Neisseria meningitidis* infekciju,
- kas nav vakcināti pret *Neisseria meningitidis*, ja vien viņi nesaņem profilaktisku ārstēšanu ar piemērotām antibiotikām, kamēr nav pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Nav sagaidāms, ka BEKEMV ietekmēs PNH pacientu anēmijas aplastisko komponentu.

Meningokoku infekcija

BEKEMV darbības mehānisma dēļ tā lietošana palielina pacienta uzņēmību pret meningokoku (*Neisseria meningitidis*) infekciju. Meningokoku slimība var rasties saistībā ar jebkuru serogrupu. Lai samazinātu infekcijas risku, visi pacienti ir jāvakcinē vismaz 2 nedēļas pirms BEKEMV saņemšanas, ja vien risks, kas rodas atliktas BEKEMV terapijas dēļ pārsniedz meningokoku infekcijas attīstības riskus. Pacientiem, kam uzsākta BEKEMV terapija mazāk kā 2 nedēļas pēc tetravalentas meningokoku vakcīnas saņemšanas, jāsaņem piemēroti antibiotiskie līdzekļi profilaksei, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ir ieteicamas vakcīnas pret visām pieejamām serogrupām, tai skaitā A, C, Y, W 135 un B, lai pasargātu no biežāk sastopamajām patogēnajām meningokoku serogrupām. Pacienti ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām nacionālām vadlīnijām par vakcīnu lietošanu.

Vakcinācija var tālāk aktivēt komplementu. Tā rezultātā pacientiem ar komplementa mediētu slimību, ieskaitot PNH un aHUS, var novērot vienlaicīgi noritošās slimības pazīmju un simptomu pastiprināšanos, piemēram, hemolīzi (PNH) un TMA (aHUS). Tādēļ pēc ieteicamās vakcinācijas pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas slimības simptomi.

Vakcinācija var būt nepietiekama meningokoku infekcijas novēršanai. Ir jāievēro oficiālie norādījumi par pareizu antibakteriālo līdzekļu lietošanu. Ir ziņots par smagas vai letālas meningokoku infekcijas gadījumiem ar ekulizumabu ārstētiem pacientiem. Bieži pacientiem, kas ārstēti ar ekulizumabu, meningokoku infekcija izpaužas kā sepse (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai pamanītu agrīnās meningokoku infekcijas pazīmes, visi pacienti ir jāuzrauga, aizdomu gadījumā par infekciju nekavējoties jānovērtē viņu stāvoklis un nepieciešamības gadījumā jāārstē ar piemērotām antibiotikām. Pacienti jāinformē par šīm pazīmēm, simptomiem un rīcību, lai nekavējoties vērstos pēc ārsta palīdzības. Ārstam jāapspriež ar pacientu visi ar BEKEMV lietošanu saistītie ieguvumi un riski un jānodrošina pacients ar BEKEMV pacienta rokasgrāmatu un pacienta kartīti (skatīt aprakstu lietošanas instrukcijā).

Citas sistēmiskas infekcijas

Darbības mehānisma dēļ ar BEKEMV piesardzīgi jāārstē pacienti ar aktīvām sistēmiskām infekcijām. Pacientiem var būt paaugstināta uzņēmība pret infekcijām – īpaši tādām, ko izraisa *Neisseria* un iekapsulētas baktērijas. Ir ziņots par nopietnām neisēriju infekcijām (atšķirīgām no *Neisseria meningitidis*), ieskaitot diseminētu gonokoku infekciju.

Pacientiem jāsniedz lietošanas instrukcijā uzrādītā informācija, lai palielinātu viņu izpratni par potenciāli nopietnām infekcijām un to pazīmēm un simptomiem. Ārstiem jāinformē pacienti par gonorejas profilaksi.

Reakcijas uz infūziju

BEKEMV ievadīšana var izraisīt reakcijas uz infūziju vai imūngenitāti, kas var radīt alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (ieskaitot anafilaksi). Klīniskajos pētījumos, 1 (0,9%) gMG pacientam bija tāda reakcija uz infūziju, kas prasīja ekulizumaba lietošanas pārtraukšanu. Nevienam no PNH un aHUS pacientiem nebija tādas reakcijas uz infūziju, kas prasītu ekulizumaba lietošanas pārtraukšanu. Visiem pacientiem, kuriem parādās nopietnas reakcijas uz infūziju, ir jāpārtrauc BEKEMV ievadīšana un jālieto atbilstošas zāles.

Imūngenitāte

Ārstēšanas ar ekulizumabu laikā var veidoties antivielas pret ekulizumabu. Nav novērota acīmredzama antivielu veidošanās korelācija ar klīnisko atbildes reakciju vai blakusparādībām.

Imunizācija

Pirms BEKEMV terapijas uzsākšanas ir ieteicams veikt PNH un aHUS pacientu imunizāciju atbilstoši pašreizējām imunizācijas vadlīnijām. Papildus visi pacienti ir jāvakcinē pret meningokoku infekcijām vismaz 2 nedēļas pirms BEKEMV saņemšanas, ja vien risks, kas rodas atlikta BEKEMV terapijas dēļ, nav lielāks par meningokoku infekcijas attīstības risku. Pacientiem, kuriem uzsākta BEKEMV terapija mazāk kā 2 nedēļas pēc tetravalentas meningokoku vakcīnas saņemšanas, jāsaņem piemēroti antibiotiskie līdzekļi profilaksei, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ir ieteicamas vakcīnas pret visām pieejamajām serogrupām, tai skaitā A, C, Y, W 135 un B, lai pasargātu no biežāk sastopamajām patogēnajām meningokoku serogrupām. Pacienti ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu (skatīt sadaļu “Meningokoku infekcija”).

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām un rūpīgi jāievēro vietējās vakcinācijas rekomendācijas atbilstoši katrai vecuma grupai.

Vakcinācija var tālāk aktivēt komplementu. Tā rezultātā pacientiem ar komplementa mediētu slimību, ieskaitot PNH un aHUS, var novērot vienlaicīgi noritošās slimības pazīmju un simptomu pastiprināšanos, piemēram, hemolīzi (PNH) un TMA (aHUS). Tādēļ pēc ieteicamās vakcinācijas pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas slimības simptomi.

Antikoagulantu terapija

Ārstējot ar BEKEMV, nevajag mainīt ārstēšanu ar antikoagulantiem.

PNH laboratoriska uzraudzība

PNH pacientiem ir jāuzrauga intravaskulāras hemolīzes pazīmes un simptomi, ieskaitot laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeni asinīs. PNH pacientiem, kas saņem BEKEMV terapiju, intravaskulārā hemolīze ir jāuzrauga līdzīgi, mērot LDH līmeni. Var būt nepieciešama devas pielāgošana uzturošajā fāzē ieteicamās 14 ± 2 dienu devu shēmas ietvaros (līdz ievadīšanai ik pēc 12 dienām).

aHUS laboratoriska uzraudzība

aHUS pacientiem, kas saņem ārstēšanu ar BEKEMV, ir jāuzrauga trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmes un simptomi, ieskaitot trombocītu līmeni asinīs, laktātdehidrogenāzes (LDH) un kreatinīna līmeni asinīs. Var būt nepieciešama devas pielāgošana uzturošajā fāzē ieteicamās 14 ± 2 dienu devu shēmas ietvaros (līdz ievadīšanai ik pēc 12 dienām).

Ārstēšanas pārtraukšana PNH gadījumā

Ja PNH pacienti pārtrauc lietot BEKEMV, viņiem ir rūpīgi jāuzrauga nopietnas intravaskulārās hemolīzes pazīmes un simptomi. Nopietnu hemolīzi identificē pēc seruma LDH līmeņa, kas ir augstāks par pirms terapijas līmeni, vienlaikus ar jebkuru no šādām pazīmēm: par 25% lielāka absolūtā PNH klona izmēra samazināšanās (ja nav atšķaidījuma saistībā ar transfūziju) vienas nedēļas vai īsākā laikā; hemoglobīna līmenis < 5 g/dl vai samazināšanās > 4 g/dl vienā nedēļā vai īsākā laikā; stenokardija; garīgā stāvokļa izmaiņas; kreatinīna līmeņa samazināšanās serumā par 50%; tromboze. Visi pacienti, kas beidz lietot BEKEMV, jāuzrauga vismaz 8 nedēļas, lai noteiktu, vai nav radusies nopietna hemolīze vai citas reakcijas.

Ja pēc BEKEMV lietošanas pārtraukšanas novēro nopietnu hemolīzi, apsveriet šādas procedūras/ārstēšanu: asins (sarkano asinsķermenīšu jeb eritrocītu masas) pārļiešanu vai apmaiņas transfūziju, ja PNH eritrocīti ir > 50% no kopējiem eritrocītiem (ar plūsmas citometriju); antikoagulantu lietošanu; kortikosteroīdus vai BEKEMV lietošanas atjaunošanu. PNH klīniskajos pētījumos 16 pacientiem tika pārtraukta ekulizumaba ārstēšanas shēma. Netika novērota nopietna hemolīze.

Ārstēšanas pārtraukšana aHUS gadījumā

Dažiem pacientiem trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) komplikācijas tika novērotas jau pēc 4 nedēļām un līdz 127 nedēļām pēc ārstēšanas ar ekulizumabu pārtraukšanas. Ārstēšanas pārtraukšana ir jāapsver tikai tad, ja tā ir medicīniski pamatota.

aHUS klīniskajos pētījumos 61 pacients (21 pediatrikais pacients) pārtrauca ārstēšanu ar ekulizumabu ar novērošanas perioda mediānu 24 nedēļas. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas 12 pacientiem tika novērotas piecpadsmit smagas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) komplikācijas, un 2 smagas TMA komplikācijas bija vēl 2 pacientiem, kuri saņēma mazāku ekulizumaba devu nekā apstiprināta (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagas TMA komplikācijas bija pacientiem neatkarīgi no tā, vai viņiem bija identificēta ģenētiska mutācija, augsta riska polimorfisms vai auto-antivielas. Šiem pacientiem bija papildus nopietnas medicīniskās komplikācijas, ieskaitot smagu nieru funkcijas pasliktināšanos, hospitalizāciju, kas saistīta ar slimību, un progresiju līdz nieru slimības pēdējai stadijai, kad nepieciešama dialīze. Neskatoties uz ekulizumaba ārstēšanas atsākšanu pēc pārtraukšanas, vienam pacientam bija progresija līdz nieru slimības pēdējai stadijai.

aHUS pacientiem, kurus beidz ārstēt ar BEKEMV, ir rūpīgi jāuzrauga nopietnu trombotiskas mikroangiopātijas komplikāciju pazīmes un simptomi. Uzraudzība var būt nepietiekama, lai prognozētu un novērstu smagas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas pacientiem ar aHUS pēc BEKEMV ārstēšanas pārtraukšanas.

Nopietnas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas pēc lietošanas pārtraukšanas var noteikt, (i) novērojot jebkurus divus no zemāk uzskaitītajiem vai atkārtoti veicot vienu no zemāk uzskaitītajiem mērījumiem: samazināts trombocītu skaits asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata, vai augstāko trombocītu koncentrāciju, kas novērota BEKEMV lietošanas laikā; palielināts kreatinīna līmenis asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata, vai zemāko kreatinīna līmeni, kas novērots BEKEMV lietošanas laikā, vai palielināts LDH līmenis asinīs par 25% vai vairāk, salīdzinot vai nu ar pamata, vai zemāko LDH līmeni, kas novērots BEKEMV lietošanas laikā; vai (ii) pēc jebkuras no tālāk uzskaitītajām pazīmēm: garīgā stāvokļa izmaiņas vai krampji; stenokardija vai aizdusa, vai tromboze.

Ja pēc BEKEMV lietošanas pārtraukšanas novēro nopietnas trombotiskas mikroangiopātijas komplikācijas, jāapsver BEKEMV lietošanas atsākšana, uzturošā aprūpe ar PA/PI vai piemērota specifiska uzturošā terapija atkarībā no skartajiem orgāniem, ieskaitot nieru darbības uzturēšanu ar dialīzi, elpošanas uzturēšanu ar mehānisku ventilēšanu vai antikoagulāciju.

Izglītojošie materiāli

Visiem ārstiem, kas plāno izrakstīt pacientam BEKEMV lietošanu, jābūt informētiem par zāļu izrakstīšanas norādījumiem veselības aprūpes speciālistiem. Ārstam jāapspriež ar pacientu visi ar BEKEMV lietošanu saistītie ieguvumi un riski, un jānodrošina pacients ar BEKEMV pacienta rokasgrāmatu un pacienta kartīti.

Pacients ir jāinformē, ja parādās drudzis, un vienlaicīgi ir galvassāpes un/vai stīvs kakls vai pastiprināta jutība pret gaismu, viņam ir nekavējoties jāvērsas pie medicīnas speciālistiem, jo šīs, iespējams, ir meningokoku infekcijas pazīmes.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Sorbīts

Katrs šo zāļu ml satur 50 mg sorbīta (E420). Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesamību (IFN) nedrīkst lietot šīs zāles. Pacientiem ar IFN pēc 2 gadu vecuma veidojas spontāna aversija pret pārtiku, kuras sastāvā ir fruktoze, un to var papildināt dažādi simptomi (vemšana, kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi, apātija, augšanas un svarā pieņemšanās palēnināšanās). Līdz ar to katram pacientam pirms BEKEMV saņemšanas ir jāveic detalizēta anamnēze attiecībā uz IFN simptomiem. Ja notikusi netīša zāļu lietošana un ir aizdomas par fruktozes nepanesamību, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, jāatjauno normāla glikēmija un jāstabilizē orgānu darbība ar intensīvās aprūpes metodēm (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Jaundzimušajiem un bērniem (līdz 2 gadu vecumam) var vēl nebūt diagnosticēta iedzimta fruktozes nepanesamība. Intravenoza tādu zāļu ievadīšana, kuras satur sorbītu/fruktozi, var būt dzīvībai bīstama, un tām ir jābūt kontrindicētām šajā populācijā (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Nātrijs

BEKEMV flakoni satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Atšķaidot ar 5% glikozes šķīdumu, zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

Atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, šīs zāles satur 0,34 g nātrija 180 ml šķīduma maksimālajā devā, kas ir līdzvērtīgi 17,0% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Atšķaidot ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, šīs zāles satur 0,18 g nātrija 180 ml šķīduma maksimālajā devā, kas ir līdzvērtīgi 9,0% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Polisorbāts 80

Šīs zāles satur 3,0 mg polisorbāta 80 (E433) katrā flakonā (30 ml flakons), kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 10 kg, un līdzvērtīgi 0,6 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pediatrikajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 5 līdz <10 kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz ekulizumaba iespējamo inhibējošo ietekmi uz rituksimaba no komplementa atkarīgo citotoksicitāti, ekulizumabs var mazināt rituksimaba paredzamo farmakodinamisko iedarbību.

Ir pierādīts, ka plazmas apmaiņa (PA), plazmaferēze (PF) un svaigi sasaldētas plazmas ievadīšana (PI) samazina ekulizumaba līmeni serumā. Šo procedūru gadījumā ir nepieciešama papildu ekulizumaba deva. Norādījumus par zāļu lietošanu vienlaicīgi ar PA, PF vai PI ievadīšanu skatīt 4.2. apakšpunktā. Ekulizumaba vienlaicīga lietošana ar intravenozi ievadāmo imūnglobulīnu (IVIg) var samazināt ekulizumaba efektivitāti. Rūpīgi jāuzrauga, vai nesamazinās ekulizumaba efektivitāte. Ekulizumaba lietošana vienlaicīgi ar neonatālā Fc receptora (FcRn) blokatoriem var samazināt ekulizumaba sistēmisko iedarbību un efektivitāti. Rūpīgi jāuzrauga, vai nesamazinās ekulizumaba efektivitāte.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver piemērotas kontracepcijas metodes lietošana, lai nepieļautu grūtniecību, un tā jālieto vismaz 5 mēnešus pēc ekulizumaba pēdējās devas.

Grūtniecība

Labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm, kuras ārstētas ar ekulizumabu, nav veikti. Dati par ierobežotu skaitu grūtniecību, kad grūtnieces saņēmušas ekulizumabu, (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) neliecina par augļa malformācijas vai toksiskas ietekmes uz augli/jaundzimušo paaugstinātu risku. Tomēr saglabājas šaubas, jo nav veikti labi kontrolēti pētījumi. Tāpēc, pirms grūtniecēm sāk lietot ekulizumabu, kā arī ārstēšanas laikā ieteicama ieguvuma un riska analīze konkrētajai pacientei. Ja grūtniecības laikā šādu ārstēšanu uzskata par nepieciešamu, ieteicams saskaņā ar vietējām vadlīnijām rūpīgi uzraudzīt māti un augli.

Ar ekulizumabu nav veikti dzīvnieku reprodukcijas pētījumi (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ir zināms, ka cilvēka IgG šķērso cilvēka placentāro barjeru, tātad ekulizumabs var potenciāli izraisīt terminālā komplementa inhibēšanu augļa asinsritē. Tāpēc BEKEMV vajadzētu lietot grūtniecības laikā tikai absolūtas nepieciešamības gadījumā.

Barošana ar krūti

Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas baroti ar krūti, nav paredzama, jo ierobežoti pieejamie dati liecina, ka ekulizumabs neizdalās cilvēka krūts pienā. Taču, ņemot vērā ierobežotos pieejamos datus, jāizvērtē attīstības un veselības ieguvumi no barošanas ar krūti, kā arī klīniskā nepieciešamība pēc ekulizumaba mātei un jebkāda iespējamā nelabvēlīgā ietekme ar krūti barotajam bērnam, ko izraisa ekulizumabs vai mātes stāvoklis.

Fertilitāte

Īpaši pētījumi par ekulizumaba ietekmi uz fertilitāti nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

BEKEMV neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

No 33 klīniskajiem pētījumiem ar 1555 pacientiem komplementa mediētu slimību grupās, ieskaitot PNH, aHUS, refraktāru ģeneralizētu miastēniju (gMG) un optiskā nieromielīta spektra slimības (NMOSD), kuri saņēma ekulizumabu tika iegūti atbalstoši dati par drošumu. Biežākā blakusparādība bija galvassāpes (novēroja galvenokārt devu lietošanas sākuma fāzē), un visnopietnākā blakusparādība bija meningokoku infekcija.

Blakusparādību apkopojums tabulas veidā

1. tabulā norādītas blakusparādības, kas novērotas spontānos ziņojumos un pabeigtajos klīniskajos pētījumos, tostarp PNH, aHUS, refraktārās gMG un NMOSD pētījumos. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), reti ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) vai nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem), lietojot ekulizumabu, ir uzskaitītas pēc orgānu sistēmu klases un ieteicamā termina. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības norādītas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas ekulizumaba klīniskajos pētījumos, ieskaitot pacientus ar PNH, aHUS, refraktāru gMG un NMOSD, kā arī pēcreģistrācijas periodā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Infekcijas un infestācijas		Pneimonija, augšējo elpošanas ceļu infekcija, bronhīts, nazofaringīts, urīnizvadceļu infekcija, orālā herpes infekcija	Meningokoku infekcija ^b , sepse, septisks šoks, peritonīts, apakšējo elpošanas ceļu infekcija, sēnīšu infekcija, vīrusu infekcija, abscess ^a , celulīts, gripa, kuņģa-zarnu trakta infekcijas, cistīts, infekcija, sinusīts, gingivīts	<i>Aspergillus</i> infekcija ^c , bakteriālais artrīts ^c , uroģenitālā trakta gonokoku infekcija, <i>Haemophilus</i> infekcija, impetigo	
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)				Ļaundabīga melanoma, mielodisplastis-kais sindroms	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Leikopēnija, anēmija	Trombocitopēnija, limfopēnija	Hemolīze*, patoloģisks asins recēšanas faktors, eritrocītuaglutinācija, koagulopātija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Anafilaktiska reakcija, hipersensitivitāte		
Endokrīnās sistēmas traucējumi				Greivsa slimība	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Vielmaiņas un uztures traucējumi			Samazināta ēstgriba		
Psihiskie traucējumi		Bezmiegs	Depresija, trauksme, garastāvokļa maiņas, miega traucējumi	Patoloģiski sapņi	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Reibonis	Parestēzija, trīce, disgeizija, sinkope		
Acu bojājumi			Neskaidra redze	Konjunktīvas kairinājums	
Ausu un labirinta bojājumi			Troksnis ausīs, vertigo		
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipertensija	Ļaundabīga hipertensija, hipotensija, karstuma lēkme, vēnu darbības traucējumi	Hematoma	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Klepus, sāpes mutes dobumā un rīklē	Aizdusa, deguna asiņošana, rīkles kairinājums, aizlikts deguns, rinoreja		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		Caureja, vemšana, slikta dūša, vēdersāpes	Aizcietējums, dispepsija, vēdera uzpūšanās	Gastroezofageālā atvīļņa slimība, smaganu sāpes	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts gamma- glutamilttransferāzes līmenis	Dzelte	Aknu bojājumi ^d
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi, nieze, alopēcija	Nātrene, eritēma, petchijas, hiperhidroze, sausā āda, dermatīts	Ādas depigmentācija	
Skeleta- muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Locītavu sāpes, muskuļu sāpes, sāpes ekstremitātēs	Muskuļu krampji, kaulu sāpes, muguras sāpes, kakla sāpes	Trizms, locītavu pietūkums	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Nieru mazspēja, dizūrija, hematūrija		
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			Spontāna erekcija	Menstruālā cikla traucējumi	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥ 1/10)	Bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10)	Retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100)	Reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000)	Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Pireksija, nogurums, gripai līdzīga slimība	Tūska, diskomforts krūšu kurvī, astēnija, sāpes krūšu kurvī, sāpes infūzijas vietā, drebuļi	Ekstravazācija, parestēzija infūzijas vietā, karstuma sajūta	
Izmeklējumi			Pazemināts hematokrīta līmenis, pazemināts hemoglobīna līmenis	Pozitīvs Kumbasa tests ^c	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija			

Ietvertie pētījumi: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozīts (C99-006), refraktāra gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), optiskā neiromielīta spektra slimība (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), psoriāze (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versija 26.1.

* Skatīt sadaļu “Atsevišķu novēroto blakusparādību apraksts”.

^a Abscess ietver šādas ieteicamo terminu (IT) grupas: ekstremitātes abscess, resnās zarnas abscess, nieru abscess, zemādas abscess, zoba abscess, aknu abscess, perirektāls abscess, taisnās zarnas abscess.

^b Meningokoku infekcijas ietver šādas ieteicamo terminu grupas: meningokoku infekcija, meningokoku sepse, meningokoku meningīts.

^c Blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā.

^d No pieejamajiem pēcreģistrācijas datiem nav iespējams noteikt biežumu.

Atsevišķu novēroto blakusparādību apraksts

Visos klīniskajos pētījumos nopietnākā blakusparādība bija meningokoku sepse, kas pacientiem, kuri ārstēti ar ekulizumabu, ir bieža meningokoku infekcijas izpausme (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ir ziņots par citiem *Neisseria species* gadījumiem, tai skaitā sepsi ar *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, neprecizētu *Neisseria spp.*

Antivielas pret ekulizumabu novēroja PNH pacientiem un aHUS pacientiem. Tāpat kā ar visām olbaltumvielām pastāv imūngenitātes risks.

Ir saņemti ziņojumi no PNH klīniskajiem pētījumiem par hemolīzes gadījumiem, ja ekulizumaba deva ir izlaista vai nav saņemta laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

aHUS klīniskajos pētījumos tika novēroti trombotiskas mikroangiopātijas komplikāciju gadījumi, ja tika izlaista vai nokavēta ekulizumaba deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

PNH pacientiem – bērniem un pusaudžiem (vecumā no 11 gadiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) – pediātriskā PNH pētījumā M07-005 drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots PNH pieaugušajiem pacientiem. Pediātriskiem pacientiem visbiežāk novērotā blakusparādība bija galvassāpes.

Pediātriskajiem aHUS pacientiem (vecumā no 2 mēnešiem līdz jaunākiem par 18 gadiem) aHUS pētījumā C08-002, C08-003, C09-001r un C10-003 drošuma profils bija līdzīgs tam, kas tika novērots aHUS pieaugušajiem pacientiem. Drošuma profils dažāda vecuma pediātrisko pacientu apakšgrupās ir līdzīgs.

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nav ziņots par vispārējām atšķirībām drošuma ziņā gados vecākiem (≥ 65 gadi) un jaunākiem (< 65 gadi) refraktāras gMG pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacienti ar citām slimībām

Dati par drošumu no citiem klīniskajiem pētījumiem

Papildu dati par drošumu tika iegūti 12 pabeigtos klīniskajos pētījumos, kuros ar ekulizumabu bija ārstēti 934 pacienti ar citām slimībām, ne PNH, aHUS, refraktāru gMG vai NMOSD. Viens nevakcinēts pacients ar idiopātiskās membranozās glomerulonefropātijas diagnozi saslima ar meningokoku meningītu. Novērotās blakusparādības pacientiem ar no PNH, aHUS, refraktāras gMG vai NMOSD atšķirīgām slimībām bija līdzīgas kā PVH, aHUS, refraktāras gMG vai NMOSD pacientiem (skatīt 1. tabulu iepriekš). Šajos klīniskajos pētījumos īpašas blakusparādības netika novērotas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nevienā klīniskajā pētījumā nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: komplementa inhibitori, ATĶ kods: L04AJ01

BEKEMV ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē www.ema.europa.eu/.

BEKEMV ir rekombinanta humanizēta monoklonālā IgG_{2/4κ} antivielā, kas piesaistās cilvēka C5 komplementa olbaltumvielai un inhibē terminālā komplementa aktivēšanu. BEKEMV antivielā satur nemainīgus cilvēka izcelsmes segmentus un komplementaritāti determinējošos peļu izcelsmes segmentus, kas ievadīti cilvēka izcelsmes struktūras mainīgajos vieglās un smagās ķēdes segmentos. BEKEMV sastāv no divām 448 aminoskābju smagajām ķēdēm un divām 214 aminoskābju vieglajām ķēdēm, ar molekulas aptuveni 148 kDa.

BEKEMV iegūst Ķīnas kāmjū olnīcu šūnu līnijā un attīra ar afinitātes un jonapmaiņas hromatogrāfiju. Aktīvās vielas ražošanas process ietver arī specifiskus vīrusa inaktivācijas un izvadīšanas posmus.

Darbības mehānisms

Ekulizumabs, BEKEMV aktīvā viela, ir terminālā komplementa inhibitors, kas ar augstu afinitāti specifiski piesaistās komplementa olbaltumvielai C5, tā inhibējot tās sašķelšanos par C5a un C5b un novēršot terminālā komplementa kompleksa C5b-9 ģenerēšanu. Ekulizumabs saglabā komplementa aktivācijas agrīnos komponentus, kas ir būtiski mikroorganismu opsonizācijai un imūnkompleksu izvadīšanai.

PNH pacientiem nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija un no tās izrietošā komplementa mediētā intravaskulārā hemolīze ar BEKEMV terapiju tiek bloķēta.

Vairumam PNH pacientu apmēram 35 mikrogramu/ml liela ekulizumaba koncentrācija serumā ir pietiekama, lai pēc būtības pilnībā inhibētu terminālā komplementa iedarbībā PNH pacientos notiekošo intravaskulāro hemolīzi.

PNH pacientiem hroniska BEKEMV ievadīšana izraisīja ātru un ilgstošu komplementa mediētās hemolītiskās aktivitātes samazināšanos.

aHUS pacientiem nekontrolēta terminālā komplementa aktivācija un no tās izrietošā komplementa mediētā trombotiskā mikroangiopātija ar ekulizumaba terapiju tiek bloķēta. Visiem pacientiem, kas ārstēti ar ekulizumabu, ja tas lietots kā ieteikts, tika novērota strauja un ilgstoša terminālā komplementa aktivitātes samazināšanās. Visiem aHUS pacientiem apmēram 50–100 mikrogramu/ml liela ekulizumaba koncentrācija serumā ir pietiekama, lai pēc būtības pilnībā inhibētu terminālā komplementa iedarbību.

aHUS pacientiem hroniska ekulizumaba ievadīšana izraisīja ātru un ilgstošu komplementa mediētās TMA samazināšanos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

Ekulizumaba drošumu un efektivitāti PNH pacientu ar hemolīzi ārstēšanā novērtēja 26 nedēļas ilgā nejaušinātā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (C04-001). PNH pacientus ārstēja ar ekulizumabu arī 52 nedēļas ilgā vienas grupas pētījumā (C04-002) un ilgtermiņa pagarinājumā (E05-001). Pirms ārstēšanas ar ekulizumabu visi pacienti saņēma vakcīnu pret meningokokiem. Visos pētījumos pacientiem ekulizumabs tika ievadīts 600 mg devā ik pēc 7 ± 2 dienām 4 nedēļas ilgi, pēc tam devā 900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām, un tad devā 900 mg ik pēc 14 ± 2 dienām visā pētījuma garumā. Ekulizumabu ievadīja intravenozas infūzijas veidā 25–45 minūšu laikā (35 minūtes $\pm$ 10 minūtes). Tika uzsākts arī novērojumu neintervences reģistrs PNH pacientiem (M07-001), lai raksturotu dabisko PNH vēsturi neārstētiem pacientiem un klīniskos iznākumus ekulizumaba terapijas laikā. Pētījumā C04-001 (TRIUMPH) bija iesaistīti PNH pacienti, kam iepriekšējos 12 mēnešos bija izdarītas vismaz 4 asins pārliešanas, plūsmas citometrija apstiprināja vismaz 10% PNH šūnu, un trombocītu skaits bija vismaz 100 000/mikrolitrā. Pacientus randomizēja ekulizumaba ($n = 43$) vai placebo ($n = 44$) grupā. Pirms randomizācijas visiem pacientiem veica sākotnējo apsekošanu, lai apstiprinātu nepieciešamību veikt eritrocītu pārliešanu un noteiktu hemoglobīna koncentrāciju (sākumpunktu), kas definētu katra pacienta hemoglobīna stabilizēšanas un pārliešanas rezultātu. Hemoglobīna sākumpunkts bija mazāks vai vienāds ar 9 g/dl pacientiem ar simptomiem, un mazāks vai vienāds ar 7 g/dl pacientiem bez simptomiem. Primārie efektivitāti apstiprinošie mērķa kritēriji bija hemoglobīna stabilizācija (pacienti, kam saglabājās hemoglobīna koncentrācija virs hemoglobīna robežpunkta un kam neizdarīja nevienu eritrocītu pārliešanu visā 26 nedēļu periodā) un nepieciešamība pēc asinspārliešanas. Būtiski sekundārie mērķa kritēriji bija nogurums un ar veselības stāvokli saistīta dzīves kvalitāte.

Hemolīzi uzraudzīja galvenokārt, nosakot LDH līmeni serumā, PNH eritrocītu proporciju uzraudzīja, veicot plūsmas citometriju. Pacienti, kas sākumstāvoklī saņēma antikoagulantus un sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus, turpināja saņemt šīs zāles. Galvenie sākumstāvokļa raksturlielumi bija līdzsvaroti (skatīt 2. tabulu).

Pētījumā bez kontroles grupas C04-002 (SHEPHERD) PNH pacienti, kam iepriekšējos 24 mēnešos bija veikta vismaz viena asins pārliešana un trombocītu skaits bija vismaz 30 000/ μ l, saņēma ekulizumabu 52 nedēļas. Vienlaikus lietojamās zāles ietvēra antitrombotiskos līdzekļus 63% pacientu un sistēmiski lietojamus kortikosteroīdus 40% pacientu. Pamatstāvokļa raksturojums ir dots 2. tabulā.

2. tabula. Pētījumu C04-001 un C04-002 pacientu demogrāfija un raksturojums

	C04-001		C04-002
Parametrs	Placebo N = 44	Ekulizumabs N = 43	Ekulizumabs N = 97
Vidējais vecums (SN)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Dzimums – sieviešu (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastiskā anēmija vai mielodisplastiskais sindroms (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Vienlaicīga antikoagulantu lietošana (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Vienlaicīga steroīdu/īmūnsupresantu lietošana (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Pārtraukta ārstēšana	10	2	1
Eritrocītu masas pārliešana iepriekšējos 12 mēnešos (mediāna (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Vidējais Hgb līmenis (g/dl) sākumpunktā (SN)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/P
LDH līmenis pirms ārstēšanas (mediāna, vienības/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Brīvais hemoglobīns sākumstāvoklī (mediāna, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Pētījumā *TRIUMPH* ārstēšana ar ekulizumabu nozīmīgi samazināja hemolīzi ($p < 0,001$), par ko liecina anēmijas mazināšanās, uz ko norāda lielāka hemoglobīna stabilizācija un mazāka vajadzība veikt eritrocītu pārliešanu, salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (skatīt 3. tabulu). Šādu iedarbību novēroja pacientiem visās trijās grupās ar eritrocītu pārliešanu pirms pētījuma (4–14 vienības; 15–25 vienības; > 25 vienības). Pēc 3 nedēļu ilgas ārstēšanas ar ekulizumabu, pacienti ziņoja par mazāku nogurumu un ar veselības stāvokli saistītas dzīves kvalitātes uzlabošanos. Pētījumu grupu lieluma un pētījuma ilguma dēļ ekulizumaba ietekme uz trombotiskiem notikumiem nav nosakāma. Pētījumā *SHEPHERD* 96 no 97 iesaistītajiem pacientiem pabeidza pētījumu (viens pacients nomira pēc trombotiska gadījuma). Visā pētījuma periodā saglabājās samazināta intravaskulāra hemolīze, par ko liecināja seruma LDH līmeņa mērījumi, kas samazināja nepieciešamību pēc asins pārliešanas, eritrocītu pārliešanas, kā arī mazāks nogurums (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Pētījumu C04-001 un C04-002 efektivitātes rezultāti

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumabs N = 43	P vērtība	Ekulizumabs N = 97	P vērtība
Pacientu % ar stabilizētu hemoglobīnu pētījuma beigās	0	49	< 0,001	N/P	
Eritrocītu masa, kas pārlieta ārstēšanas laikā (mediānā)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Nevajadzība pārliet asinis ārstēšanas laikā (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH līmenis pētījuma beigās (mediāna, vienības/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumabs N = 43	P vērtība	Ekulizumabs N = 97	P vērtība
LDH daudzums zem līknes pētījuma beigās (mediāna, vienības/l × dienu skaits)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Brīvais hemoglobīns pētījuma beigās (mediāna, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT noguruma skala (efekta lielums)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* C04-002 pētījuma rezultāti attiecas uz pirms ārstēšanas un pēc ārstēšanas stāvokļa salīdzināšanu.

No 195 pacientiem, kas bija iesaistīti C04-001, C04-002 un citos sākuma pētījumos, ilgtermiņa turpinājuma pētījumā (E05-001) tika iesaistīti ar ekulizumabu ārstētie PNH pacienti. Visā ārstēšanas laikā ar ekulizumabu 10–54 mēnešu garumā visiem pacientiem bija ilgstoša intravaskulārās hemolīzes samazināšanās. Ārstēšanas laikā ar ekulizumabu novēroja mazāku trombotisko notikumu skaitu, nekā tikpat ilgā laikā pirms ārstēšanas. Tomēr šie dati tika iegūti nekontrolēto klīnisko pētījumu gaitā.

PNH reģistrs (M07-001) tika izmantots, lai novērtētu ekulizumaba efektivitāti PNH pacientiem bez eritrocītu masas pārliešanas vēsturē. Šiem pacientiem bija augsta slimības aktivitāte, kas noteikta, ņemot vērā paaugstinātu hemolīzi ($LDH \geq 1,5 \times$ augšējās robežas normas) un šādu/šādus saistītus klīniskos simptomus: nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, elpas trūkums (aizdusa), anēmija (hemoglobīns < 100 g/l), būtisks nevēlams asinsvadu notikums (ieskaitot trombozi), disfāģija vai erektilā disfunkcija.

PNH reģistrā, pacientiem, kas ārstēti ar ekulizumabu, tika novērots hemolīzes un saistīto simptomu samazinājums. Pēc 6 mēnešiem ar ekulizumabu ārstētiem pacientiem bez eritrocītu masas pārliešanas vēsturē bija būtiski ($p < 0,001$) samazināti LDH līmeņi (LDH mediāna 305 vienības/l; skatīt 4. tabulu). Turklāt 74% pacientiem, kuriem nav bijusi transfūzija un kuri tika ārstēti ar ekulizumabu, bija klīniski nozīmīgi uzlabojumi FACIT noguruma rezultātos (t. i., pieaugums par 4 punktiem vai vairāk), un 84% EORTC noguruma rezultātos (t. i., samazinājums par 10 punktiem vai vairāk).

4. tabula. Efektivitātes rādītāji (LDH līmenis un FACIT nogurums) pacientiem ar PNH bez pārliešanas vēstures M07-001 reģistrā

	M07-001
Raksturlielumi	Ekulizumabs Bez pārliešanas
Sākuma LDH līmenis (mediāna, vienības/l)	N = 43 1 447
LDH līmenis pēc 6 mēnešiem (mediāna, vienības/l)	N = 36 305
Sākuma FACIT noguruma rezultāts (mediāna)	N = 25 32
Pēdējā pieejama novērtējumā FACIT noguruma rezultāts (mediāna)	N = 31 44

FACIT nogurums ir mērīts ar skalu no 0-52, ar augstākām vērtībām, norādot mazāku nogurumu

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

Rezultāti iegūti no 100 pacientiem, kas bija iesaistīti četros prospektīvos, kontrolētos pētījumos – trīs pieaugušo un pusaudža vecuma pacientu (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) un vienā pediatriko un pusaudža vecuma pacientu (C10-003), un no 30 pacientiem, kas bija iesaistīti vienā retrospektīvā pētījumā (C09-001r), tie tika izmantoti, lai novērtētu ekulizumaba efektivitāti aHUS ārstēšanā.

Pētījums C08-002A/B bija prospektīvs, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti pacienti ar agrīnu aHUS ar redzamām klīniskām TMA izpausmēm – trombocītu skaits $\leq 150 \times 10^9/l$, neskatoties uz PA/PI, un LDH un kreatinīna līmenis asinīs augstāks par augšējo normas robežu.

Pētījums C08-003A/B bija prospektīvs, kontrolēts, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti pacienti ar ilgstošu aHUS bez redzamām klīniskām TMA izpausmēm un saņēma pastāvīgu plazmas terapiju (≥ 1 PA/PI ārstēšana katru otro nedēļu un ne vairāk kā 3 PA/PI ārstēšanas nedēļā vismaz 8 nedēļas pirms pirmās devas). Pacienti abos prospektīvajos pētījumos lietoja ekulizumabu 26 nedēļas, un lielākais vairums pacientu tika iekļauti ilgtermiņa, atklātajā pagarinājuma pētījumā. Visiem pacientiem, kas bija iesaistīti abos prospektīvajos pētījumos, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%.

Pirms ekulizumaba lietošanas pacienti saņēma meningokoku vakcīnu vai saņēma profilaktisku ārstēšanu ar piemērotām antibiotikām līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas. Visos pētījumos ekulizumaba deva pieaugušajiem un pusaudžiem aHUS pacientiem bija 900 mg ik pēc 7 ± 2 dienām 4 nedēļas, kam sekoja 1 200 mg deva pēc 7 ± 2 dienām, un tad 1 200 mg ik pēc 14 ± 2 dienām visu turpmāko pētījuma laiku. Ekulizumabs tika ievadīts ilgākas par 35 min. intravenozas infūzijas veidā. Devas pediatrikajiem pacientiem un pusaudžiem, kas vieglāki par 40 kg, tika noteiktas, pamatojoties uz farmakokinētisko (FK) simulāciju, kas nosaka ieteicamo devu un lietošanas biežumu, ņemot vērā pacienta svaru (skatīt 4.2. apakšpunktu).

C08-002A/B pētījuma primārais mērķa kritērijs bija trombocītu skaita izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo, bet C08-003A/B pētījumā – stāvoklis bez trombotiskas mikroangiopātijas (TMA). Papildu mērķa kritēriji bija TMA intervences līmenis, hematoloģiska normalizēšanās, pilnīga TMA atbildes reakcija, izmaiņas LDH, nieru darbībā un dzīves kvalitātē. Tika uzskatīts, ka stāvoklis bez TMA ir stāvoklis, kad vismaz 12 nedēļas netika novērota trombocītu skaita samazināšanās par $> 25\%$ no pamata skaita, netika veikta PA/PI un jauna dialīze. Par TMA intervenci tika uzskatīta PA/PI vai jauna dialīze. Par hematoloģisku normalizēšanos tika uzskatīta trombocītu skaita normalizēšanās un LDH līmeņa stabilitāte ≥ 2 sekojošās pārbaudēs ≥ 4 nedēļas. Par pilnīgu TMA atbildes reakciju tika uzskatīta hematoloģiska normalizēšanās un kreatinīna līmeņa asinīs stabila samazināšanās par $\geq 25\%$ ≥ 2 sekojošās pārbaudēs ≥ 4 nedēļas. Pamata raksturlielumi ir parādīti 5. tabulā.

5. tabula. Pacientu demogrāfiskie rādītāji un raksturlielumi C08-002A/B un C08-003A/B pētījumos

Raksturlielumi	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ekulizumabs N = 17	Ekulizumabs N = 20
Laiks kopš pirmās diagnosticēšanas līdz skrīningam mēnešos, mediāna (minimālais, maksimālais)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz skrīningam mēnešos, mediāna (minimālais, maksimālais)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
PA/PI sesiju skaits esošajām klīniskajām TMA izpausmēm, mediāna (minimālais, maksimālais)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
PA/PI sesiju skaits 7 dienu laikā pirms pirmās ekulizumaba devas, mediāna (minimālais, maksimālais)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), vidējais (SN)	109 (32)	228 (78)
Pamata LDH (vienības/l), vidējais (SN)	323 (138)	223 (70)
Pacienti bez identificētām mutācijām, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pacienti aHUS pētījumā C08-002A/B saņēma ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairums pacientu turpināja saņemt ekulizumabu un tika iesaistīti pētījuma pagarinājumā. aHUS pētījumā C08-002A/B ekulizumaba terapijas ilguma mediāna bija apmēram 100 nedēļas (no 2 nedēļām līdz 145 nedēļām).

Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums un trombocītu skaita pieaugums, salīdzinot ar pamata, novērots pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas. 6. tabulā parādīts kopsavilkums par aHUS pētījuma C08-002A/B efektivitātes rezultātiem. Visi efektivitāti apstiprinošo mērķa kritēriju rādītāji uzlabojās vai saglabājās nemainīgi 2 ārstēšanas gadu garumā. Pilnīga TMA atbildes reakcija saglabājās visiem respondentiem. Ja ārstēšana turpinājās ilgāk par 26 nedēļām, vēl diviem pacientiem tika panākta un saglabājās pilnīga TMA atbildes reakcija, jo normalizējās LDH (1 pacientam) un samazinājās kreatinīna līmenis serumā (2 pacientiem).

Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās un saglabājās nieru funkcija, mērot pēc eGFĀ. 4 no 5 pacientiem, kam, pētījumu uzsākot, bija nepieciešama dialīze, ekulizumaba terapijas laikā tā nebija vajadzīga, un vienam pacientam radās nepieciešamība veikt dialīzi no jauna. Pacienti ziņoja par dzīves kvalitātes uzlabošanas saistībā ar veselību.

aHUS pētījumā C08-002A/B atbildes reakcija uz ekulizumabu bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus.

aHUS pētījumā C08-003A/B 80% pacienti tika ārstēti ar ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairums pacientu turpināja saņemt ekulizumabu un tika iesaistīti pētījuma pagarinājumā. aHUS pētījumā C08-003A/B ekulizumaba lietošanas ilguma mediāna bija apmēram 114 nedēļas (no 26 līdz 129 nedēļām). 6. tabulā parādīts kopsavilkums par aHUS pētījuma C08-003A/B efektivitātes rezultātiem. aHUS pētījumā C08-003A/B atbildes reakcija uz ekulizumabu bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas. Visi efektivitāti apstiprinošo mērķa kritēriju rādītāji uzlabojās vai saglabājās nemainīgi 2 ārstēšanas gadu garumā. Pilnīga TMA atbildes reakcija saglabājās visiem respondentiem. Ja ārstēšana turpinājās ilgāk par 26 nedēļām, vēl sešiem pacientiem tika panākta un saglabājās pilnīga TMA atbildes reakcija, jo samazinājās kreatinīna līmenis serumā. Nevienam pacientam, lietojot ekulizumabu, nebija nepieciešama jauna dialīze. Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, mērot pēc eGFĀ.

6. tabula. aHUS pētījumos C08-002A/B un C08-003A/B iegūtie efektivitātes rādītāji

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹
Trombocītu skaita normalizēšanās Visi pacienti, n (%) (95% CI)	14 (82) (57–96)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Pacienti ar patoloģisku sākotnējo skaitu, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Stāvoklis bez TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64–99)	15 (88) (64–99)	16 (80) (56–94)	19 (95) (75–99)
TMA intervences līmenis Ikdienas līmenis pirms ekulizumaba, mediāna (minimālais, maksimālais)	0,88 (0,04, 1,59)	0,88 (0,04, 1,59)	0,23 (0,05, 1,09)	0,23 (0,05, 1,09)
Ikdienas līmenis ekulizumaba lietošanas laikā, mediāna (minimālais, maksimālais)	0 (0, 0,31)	0 (0, 0,31)	0	0
<i>P</i> vērtība	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
Hroniskas nieru slimības uzlabojums pa ≥ 1 stadiju, n (%) (95% CI)	10 (59) (33–82)	12 (71) (44–90)	7 (35) (15–59)	12 (60) (36–81)
eGFĀ izmaiņa ml/min./1,73 m ² : mediāna	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹	Pēc 26 nedēļām	Pēc 2 gadiem ¹
eGFĀ uzlabojums ≥ 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)
Hgb izmaiņas > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86) ²	13 (76) (50–93)	9 (45) (23–68) ³	13 (65) (41–85)
Hematoloģiskā normalizēšanās, n (%) (95% CI)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%) (95% CI)	11 (65) (38–86)	13 (76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11 (55) (32–77)

¹ Datu pēdējā uzskaitē (2012. gada 20. aprīlis).

² Pētījums C08-002: 3 pacienti saņēma eritropoēzi stimulējošu līdzekli (ESL), kā lietošana tika pārtraukta pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas.

³ Pētījums C08-003: 8 pacienti saņēma ESA, kā lietošana 3 pacientiem tika pārtraukta pēc ekulizumaba lietošanas uzsākšanas.

aHUS pētījumā C10-004 bija iesaistīts 41 pacients, kam bija trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmes. Lai pacienti būtu piemēroti iesaistīšanai pētījumā, viņiem bija jāatbilst šādiem rādītājiem: trombocītu skaits < normas apakšējo robežvērtību (NAPR), hemolīzes pazīmes, piemēram, paaugstināts LDH līmenis serumā, un kreatinīna līmenis serumā pārsniedz normas augšējo robežvērtību, bet hroniska dialīze nav nepieciešama. Pacientu vecuma mediāna bija 35 gadi (no 18 līdz 80 gadiem). Visiem pacientiem, kas bija iesaistīti aHUS pētījumā C10-004, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%. Piecdesmit vienam procentam pacientu bija komplementa regulatoro faktoru mutācijas vai auto-antivielas. Pavisam 35 pacienti pirms ekulizumaba saņēma PA/PI. 7. tabulā apkopots aHUS pētījumā C10-004 iesaistīto pacientu galvenais sākotnējais klīniskais un ar slimību saistītais raksturojums.

7. tabula. aHUS pētījumā C10-004 iesaistīto pacientu sākotnējais raksturojums

Parametrs	aHUS pētījums C10-004 N = 41
Laiks kopš aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai pētījuma devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,79 (0,03, 311)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz pirmajai pētījuma zāļu devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,52 (0,03, 19)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), mediāna (minimālais, maksimālais)	125 (16, 332)
Pamata LDH (vienības/l), mediāna (minimālais, maksimālais)	375 (131, 3318)
Pamata eGFĀ (ml/min/1,73 m ²), mediāna (minimālais, maksimālais)	10 (6, 53)

Pacienti aHUS pētījumā C10-004 saņēma ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairākums pacientu izvēlējās turpināt pastāvīgi saņemt devas.

Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums un trombocītu skaita pieaugums, salīdzinot ar pamata, novērots pēc ekulizumaba lietošanas sākuma. Ekulizumabs samazināja komplementa mediētās TMA aktivitātes pazīmes, ko pierāda vidējā trombocītu skaita pieaugums no sākuma līdz 26. nedēļai. aHUS pētījumā C10-004 vidējais ($\pm$ SN) trombocītu skaits pieauga no $119 \pm 66 \times 10^9/l$ sākumā līdz $200 \pm 84 \times 10^9/l$ pēc vienas nedēļas; šī iedarbība saglabājās visas 26 nedēļas (vidējais

trombocītu skaits ($\pm$ SN) 26. nedēļā: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, nosakot pēc eGFĀ. Divdesmit no 24 pacientiem, kuriem pētījuma sākumā bija nepieciešama dialīze, ekulizumaba terapijas laikā varēja dialīzi pārtraukt. 8. tabulā apkopoti aHUS pētījuma C10-004 efektivitātes rezultāti.

8. tabula. Prospektīvā aHUS pētījumā C10-004 iegūtie efektivitātes rezultāti

Efektivitātes raksturlielumi	aHUS pētījums C10-004 (N = 41) 26. nedēļā
Trombocītu skaita izmaiņas līdz 26. nedēļai ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās, n (%)	36 (88)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	46 (10, 74)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	23 (56)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	42 (6, 74)
Stāvoklis bez TMA, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons)	
Pirms ekulizumaba	0,63 (0, 1,38)
Pēc ekulizumaba	0 (0, 0,58)

¹ Atbilstīgi visām datu robežvērtībām (2012. gada 4. septembris) ar ārstēšanas ar ekulizumabu ilguma mediānu 50 nedēļas (diapazons: 13 nedēļas līdz 86 nedēļām).

Ilgtermiņa ārstēšana ar ekulizumabu (mediāna 52 nedēļas, sākot no 15 līdz 126 nedēļām) bija saistīta ar paaugstinātu klīniski nozīmīgu uzlabojumu skaitu pieaugušajiem pacientiem ar aHUS. Kad ekulizumaba ārstēšana tika turpināta ilgāk par 26 nedēļām, trīs papildus pacienti (63% no visiem pacientiem) sasniedza pilnīgo TMA atbildes reakciju un četri papildus pacienti (98% no visiem pacientiem) sasniedza hematoloģisko normalizāciju. Pēdējā novērtējumā 25 no 41 pacientiem (61%) sasniedza eGFĀ uzlabojumu, kas bija $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, salīdzinot ar sākotnējo.

Pediatriskā populācija

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

M07-005 pētījumā kopumā 7 PNH pediatriki pacienti ar svara mediānu 57,2 kg (diapazonā no 48,6 līdz 69,8 kg) vecumā no 11 līdz 17 gadiem (vecuma mediāna: 15,6 gadi) tika ārstēti ar ekulizumabu.

Ārstēšana ar ekulizumabu pēc ieteiktās ārstēšanas devu shēmas pediatrikajā populācijā bija saistīta ar intravaskulārās hemolīzes samazināšanos, par ko liecināja seruma LDH līmeņa mērījumi. Ārstēšanas rezultātā ievērojami retāk bija nepieciešama asins pārlicšana vai tā vispār nebija vajadzīga, kopumā uzlabojās arī vispārējā funkcija. Ekulizumaba terapijas efektivitātes rezultāti pediatrikiem PNH pacientiem ir līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem PNH pacientiem PNH pivotālos pētījumos (C04-001 un C04-002) (skatīt 3. un 9. tabulu).

9. tabula. Pediatriskā PNH pētījuma M07-005 efektivitātes rezultāti

	Vidējais (SN)	P vērtība	
		Vilkoksona rangu zīmju tests (<i>Wilcoxon Signed Rank</i>)	Pāru t-tests
LDH vērtības izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (vienības/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336

	Vidējais (SN)	P vērtība	
		Vilkoksona rangu zīmju tests (<i>Wilcoxon Signed Rank</i>)	Pāru t-tests
LDH daudzums zem līknes (vienības dienā/1 × dienu skaits)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Brīvā hemoglobīna plazmā izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tipa eritrocītu klona izmēra izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo (aberantas (izmainītas) šūnas procentos)	1,80 (358,1)		
<i>PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale</i> (vispārējā stāvokļa skala) izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (pacienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
<i>PedsQL™ 4.0 Generic Core Scale</i> izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (vecāki)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
<i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale</i> (daudzaspektu noguruma skala) izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (pacienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
<i>PedsQL™ Multidimensional Fatigue Scale</i> izmaiņas pēc 12 nedēļām, salīdzinot ar sākotnējo (vecāki)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

C09-001r pētījumā kopumā 15 pediatriiskie pacienti (vecumā no 2 mēnešiem līdz 12 gadiem) tika ārstēti ar ekulizumabu. Četrdesmit septiņiem procentiem pacientu bija komplemento regulatoro faktoru mutācijas un auto-antivielas. Laika mediāna no aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai ekulizumaba devai bija 14 mēneši (no < 1 līdz 110 mēnešiem). Laika mediāna no esošās trombotiskās mikroangiopātijas uzliesmojuma līdz pirmajai ekulizumaba devai bija 1 mēnesis (no < 1 līdz 16 mēnešiem). Ekulizumaba terapijas ilguma mediāna bērniem jaunākiem par 2 gadiem (n = 5) bija 16 nedēļas (no 4 līdz 70 nedēļām) un 31 nedēļa (no 19 līdz 63 nedēļām) pacientiem, kas ir 2 gadus veci līdz ne vecāki par 12 gadiem (n = 10).

Kopumā, efektivitātes rezultāti bija līdzīgi tiem, kas novēroti pieaugušajiem pacientiem un pusaudzēm prospektīvos aHUS pētījumos C08-002 un C08-003 (6. tabula). Ekulizumaba terapijas laikā nevienam pediatriiskajam pacientam nebija nepieciešams veikt jaunu dialīzi.

10. tabula. Pētījumā C09-001r iegūtie efektivitātes rādītāji pediatriiskajiem pacientiem

Efektivitātes raksturlielumi	< 2 gadiem (n = 5)	2 gadi līdz < 12 gadiem (n = 10)	< 12 gadiem (n = 15)
Pacienti ar normalizētu trombocītu skaitu, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons)			
Pirms ekulizumaba	1 (0,2)	< 1 (0,07, 1,46)	< 1 (0, 2)
Pēc ekulizumaba	< 1 (0, <1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)

Efektivitātes raksturlielumi	< 2 gadiem (n = 5)	2 gadi līdz < 12 gadiem (n = 10)	< 12 gadiem (n = 15)
Pacienti, kam tika novērota eGFĀ uzlabošanās ≥ 15 ml/min./1,73 m ² , n/N (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Pediatriiskajiem pacientiem ar īsāku smagas klīniskas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) uzliesmojumu pirms ekulizumaba lietošanas ar ekulizumaba lietošanu tika panākta TMA kontrole un nieru darbības uzlabošanās (skatīt 10. tabulu).

Pediatriiskajiem pacientiem ar ilgāku smagas klīniskas TMA uzliesmojumu pirms ekulizumaba lietošanas ar ekulizumaba lietošanu tika panākta TMA kontrole. Nieru darbības uzlabošanās netika panākta, jo iepriekš notikuši neatgriezeniski nieru darbības bojājumi (skatīt 11. tabulu).

11. tabula. Efektivitātes rādītāji pediatriiskajiem pacientiem pētījumā C09-001r, ņemot vērā esošas smagas klīniskas trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) uzliesmojuma ilgumu

	Esošas smagas klīniskas TMA uzliesmojuma ilgums	
	< 2 mēneši N = 10 (%)	> 2 mēneši N = 5 (%)
Trombocītu skaita normalizēšanās	9 (90)	5 (100)
Stāvoklis bez TMA	8 (80)	3 (60)
Pilnīga TMA atbildes reakcija	7 (70)	0
eGFĀ uzlabošanās ≥ 15 ml/min./1,73 m ²	7 (70)	0*

* Vienam pacientam tika panākta eGFĀ uzlabošanās pēc nieru transplantācijas.

aHUS pētījumā C10-003 kopumā 22 pediatrijas un pusaudžu vecuma pacienti (vecumā no 5 mēnešiem līdz 17 gadiem) saņēma ekulizumabu.

Pētījumā C10-003 pacientiem, kas iesaistījās pētījumā, bija jāatbilst šādiem rādītājiem: trombocītu skaits < normas apakšējo robežvērtību (NAPR), hemolīzes pazīmes, piemēram, LDH līmenis serumā pārsniedz normas augšējo robežvērtību un kreatinīna līmenis serumā ≥ 97 procentilēm vecumam, bet hroniska dialīze nav nepieciešama. Pacientu vecuma mediāna bija 6,5 gadi (no 5 mēnešiem līdz 17 gadiem). Pacientiem, kas bija iesaistīti aHUS pētījumā C10-003, ADAMTS-13 gēna līmenis bija virs 5%. Piecdesmit procentiem pacientu bija komplemento regulatoro faktoru mutācijas vai auto-antivielas. Pavisam 10 pacienti pirms ekulizumaba saņēma PA/PI. 12. tabulā apkopots aHUS pētījumā C10-003 iesaistīto pacientu galvenais sākotnējais klīniskais un ar slimību saistītais raksturojums.

12. tabula. aHUS pētījumā C10-003 iesaistīto pediatriko un pusaudžu pacientu sākotnējais raksturojums

Parametrs	1 mēnesis līdz < 12 gadiem (N = 18)	Visi pacienti (N = 22)
Laiks kopš aHUS diagnosticēšanas līdz pirmajai pētījuma devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Laiks kopš esošām klīniskām TMA izpausmēm līdz pirmajai pētījuma zāļu devai (mēneši), mediāna (minimālais, maksimālais)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Pamata trombocītu skaits ($\times 10^9/l$), mediāna (minimālais, maksimālais)	110 (19, 146)	91 (19, 146)

Parametrs	1 mēnesis līdz < 12 gadiem (N = 18)	Visi pacienti (N = 22)
Pamata LDH (U/l), mediāna (minimālais, maksimālais)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Pamata eGFĀ (ml/min/1,73 m ²), mediāna (minimālais, maksimālais)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pacienti aHUS pētījumā C10-003 saņēma ekulizumabu vismaz 26 nedēļas. Pēc sākotnējā 26 nedēļu ilgā ārstēšanas perioda vairums pacientu izvēlējās turpināt pastāvīgi saņemt devas. Terminālās komplementās aktivitātes samazinājums novērots visiem pacientiem pēc ekulizumaba lietošanas sākšanas. Ekulizumabs samazināja komplementa mediētās TMA aktivitātes pazīmes, ko pierāda vidējā trombocītu skaita pieaugums no sākuma līdz 26. nedēļai. Vidējais ($\pm$ SN) trombocītu skaits pieauga no $88 \pm 42 \times 10^9/l$ sākumā līdz $281 \pm 123 \times 10^9/l$ pēc vienas nedēļas; šī iedarbība saglabājās visas 26 nedēļas (vidējais ($\pm$ SN) trombocītu skaits 26. nedēļā: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Ekulizumaba terapijas laikā uzlabojās nieru funkcija, nosakot pēc eGFĀ. Deviņiem no 11 pacientiem, kam, pētījuma sākumā bija nepieciešama dialīze, pēc pētījuma 15. dienas ārstēšanas ar ekulizumabu dialīze vairs nebija vajadzīga. Atbildes reakcijas bija līdzīgas visās vecuma grupās no 5 mēnešu līdz 17 gadu vecumam. aHUS pētījumā C10-003 atbildes reakcija uz ekulizumabu bija līdzīga pacientiem gan ar, gan bez noteiktām gēnu mutācijām, kas nosaka komplemento regulatoro faktoru proteīnus vai auto-antiviēlas pret H faktoru.

13. tabulā apkopoti aHUS pētījuma C10-003 efektivitātes rezultāti.

13. tabula. aHUS prospektīvā pētījumā C10-003 iegūtie efektivitātes rezultāti

Efektivitātes raksturlielumi	1 mēnesis līdz < 12 gadiem (N = 18) 26. nedēļā	Visi pacienti (N = 22) 26. nedēļā
Pilnīga hematoloģisko rādītāju normalizēšanās, n (%)	14 (78)	18 (82)
Pilnīgas hematoloģisko rādītāju normalizēšanās ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
Pilnīga TMA atbildes reakcija, n (%)	11 (61)	14 (64)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas ilguma mediāna, nedēļas (diapazons) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
Stāvoklis bez TMA, n (%)	17 (94)	21 (96)
95% CI	N/P	77; 99
Ikdienas TMA intervences līmenis, mediāna (diapazons)		
Pirms ekulizumaba, mediāna	N/P	0,4 (0, 1,7)
Pēc ekulizumaba, mediāna	N/P	0 (0, 1,01)
eGFĀ uzlabojums ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFĀ izmaiņas (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) pēc 26 nedēļām, mediāna (diapazons)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Hroniskas nieru slimības uzlabojums pa ≥ 1 stadiju, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stāvoklis bez PA/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stāvoklis bez jaunas dialīzes, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% TI	N/P	85; 100

¹ Atbilstīgi visām datu robežvērtībām (2012. gada 12. oktobris) ar ārstēšanas ar ekulizumabu ilguma mediānu 44 nedēļas (diapazons: 1 deva līdz 88 nedēļām).

Ilgtermiņa ārstēšana ar ekulizumabu (mediāna 55 nedēļas, sākot no 1 dienas līdz 107 nedēļām) bija saistīta ar paaugstinātu klīniski nozīmīgu uzlabojumu skaitu pediatrikajiem un pusaudžu pacientiem ar aHUS. Kad ekulizumaba ārstēšana tika turpināta ilgāk par 26 nedēļām, viens papildus pacients (68% no visiem pacientiem) sasniedza pilnīgo TMA atbildes reakciju un divi papildus pacienti (91%

no visiem pacientiem) sasniedza hemoloģisko normalizāciju. Pēdējā novērtējumā 19 no 22 pacientiem (86%) sasniedza eGFĀ uzlabojumu, kas bija ≥ 15 ml/min/1,73 m², salīdzinot ar sākotnējo. Nevienam pacientam, kas lietoja ekulizumabu, nebija nepieciešama dialīze.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Farmakokinētika un aktīvās vielas metabolisms

Biotransformācija

Cilvēka anti vielas ar endocitozi nokļūst retikuloendoteliālās sistēmas šūnās, kur sadalās. Ekulizumabs satur tikai dabīgās aminoskābes, un tam nav zināmu aktīvo metabolītu. Cilvēka anti vielas par maziem peptīdiem un aminoskābēm katabolizē galvenokārt lizosomālie enzīmi.

Eliminācija

Nav veikti specifiski pētījumi, lai novērtētu ekulizumaba izvadīšanas/eliminācijas ceļus caur aknām, nierēm, plaušām vai gremošanas traktu. Caur nierēm normālā stāvoklī anti vielas netiek izvadītas un to izmēra dēļ netiek filtrētas.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Farmakokinētiskās īpašības vērtēja ar viena nodalījuma modeļa analīzi PNH pētījumā pēc vairākām devām 40 pacientiem. Vidējais klīrenss bija $0,31 \pm 0,12$ ml/st/kg, izkļiedes tilpums bija $110,3 \pm 17,9$ ml/kg un eliminācijas pusperiods $11,3 \pm 3,4$ dienas. Līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 4 nedēļām, ja izmanto devu shēmu pieaugušajiem ar PNH.

PNH pacientiem farmakodinamiskā aktivitāte tieši korelē ar ekulizumaba seruma koncentrāciju un ≥ 35 mikrogrami/ml minimālā līmeņa uzturēšana izraisa pēc būtības pilnīgu hemolītiskās aktivitātes bloķēšanu vairumam PNH pacientu.

Otrā populācijas farmakokinētikas analīze ar standarta viena nodalījuma modeli tika veikta, ņemot vērā vairāku devu farmakokinētikas datus no 37 aHUS pacientiem, kas saņēma ieteicamo ekulizumaba devu C08-002A/B un C08-003A/B pētījumos. Šajā modelī ekulizumaba klīrenss tipiskam aHUS pacientam, kas svēra 70 kg, bija 0,0139 l/st un izkļiedes tilpums bija 5,6 l. Eliminācijas pusperiods bija 297 st. (apmēram 12,4 dienas).

Otro populācijas farmakokinētikas modeli izmantoja vairāku devu farmakokinētikas datiem, ko ieguva par 22 pediatrikajiem aHUS pacientiem, kas saņēma ieteicamo ekulizumaba devu aHUS pētījumā C10-003. Ekulizumaba klīrenss un izkļiedes tilpums ir atkarīgs no svara, tas ir svara kategorijās balstītu devu shēmas pamatā pediatrikajiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pediatrikajiem aHUS pacientiem ar ķermeņa masu 70, 30 un 10 kg ekulizumaba klīrensa vērtības bija attiecīgi 10,4, 5,3 un 2,2 ml/st.; atbilstīgās izkļiedes tilpuma vērtības bija attiecīgi 5,23, 2,76 un 1,21 l. Atbilstīgais eliminācijas pusperiods saglabājās gandrīz nemainīgs: no 349 līdz 378 st. (apmēram no 14,5 līdz 15,8 dienām).

Ekulizumaba klīrenss un eliminācijas pusperiods tika arī vērtēti plazmas apmaiņas gadījumā. Plazmas apmaiņas gadījumā par apmēram 50% samazinājās ekulizumaba koncentrācija, kam sekoja 1 st. intervence, un ekulizumaba eliminācijas pusperiods samazinājās līdz 52,4 st. Papildu devas lietošana ieteicama, ja ekulizumabs tiek lietots aHUS pacientiem, kam tiek veikta plazmas infūzija vai apmaiņa (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visiem aHUS pacientiem, kas ārstēti ar ekulizumabu, ja tas lietots kā ieteikts, tika novērota strauja un ilgstoša terminālā komplementa aktivitātes samazināšanās. aHUS pacientiem farmakodinamiskā aktivitāte tieši korelē ar ekulizumaba seruma koncentrāciju, un virs 50–100 mikrogrami/ml minimālā līmeņa uzturēšana izraisa pēc būtības pilnīgu terminālās komplementās aktivitātes bloķēšanu visiem aHUS pacientiem.

FK parametri saskan PN un aHUS pacientu populācijā.

Farmakodinamiskā aktivitāte, kas novērtēta brīvā C5 koncentrācijā $< 0,5$ mikrogrami/ml, PNH un aHUS pacientiem korelē ar būtībā absolūtu terminālo komplementa aktivācijas blokādi.

Īpašas pacientu grupas

Nav veikti speciāli pētījumi, lai novērtētu ekulizumaba farmakokinētiku īpašās pacientu grupās, ko var identificēt ar dzimumu, rasi, vecumu (geriatrikās) vai nieru un aknu darbības traucējumu esamību.

Ekulizumaba pētījumos savākto datu populācijas farmakokinētikas analīze (PopFK) pierādīja, ka dzimums, rase, vecums (geriatriks) vai nieru vai aknu darbības traucējumi neietekmē ekulizumaba FK.

Pediatrikā populācija

Ekulizumaba farmakokinētika tika novērtēta pētījumā M07-005 PNH pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 11 gadiem līdz jaunākiem par 18 gadiem), pētījumos C08-002, C08-003, C09-001r un C10-003 aHUS pediatrikajiem pacientiem (vecumā no 2 mēnešiem līdz jaunākiem par 18 gadiem). Populācijas farmakokinētikas analīzē pierādīja, ka PNH, un aHUS gadījumā ķermeņa masa bija nozīmīgs kovariants, kura dēļ bija nepieciešama uz ķermeņa masas balstīta deva pediatrikajiem pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ekulizumaba specifiskums attiecībā uz C5 cilvēka serumā tika novērtēts divos *in vitro* pētījumos.

Audu krustenisko reaktivitāti attiecībā uz ekulizumabu novērtēja, testējot saistīšanos pie cilvēka audu 38 paraugiem. C5 ekspresija šajā pētījumā pārbaudīto cilvēka audu paraugos atbilst publicētajiem ziņojumiem par C5 ekspresiju, jo C5 ir atrasts gludajos muskuļos, šķērsvītrotajos muskuļos un nieru proksimālā kanāliņa epitēlijā. Netika novērota negaidīta audu krusteniskā reaktivitāte.

Ar ekulizumabu nav veikti reproduktīvie pētījumi ar dzīvniekiem, jo ne-cilvēku sugām nav farmakoloģiskas darbības.

Ar pelēm veiktajā 26 nedēļu ilgajā toksicitātes pētījumā, kurā izmantoja pret peļu C5 vērstu surogātantieli, iedarbība neietekmēja nevienu no pārbaudītajiem toksicitātes parametriem. Pētījuma laikā hemolītiskā aktivitāte tika efektīvi bloķēta kā sieviešu, tā arī vīriešu dzimuma pelēm.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar pelēm terminālo komplementu bloķējošai surogātantielai, ko izmantoja C5 blokādes reproduktīvā drošuma novērtēšanai, nenovēroja droši ar ārstēšanu saistītas parādības vai nevēlamas blakusparādības. Šajos pētījumos ietilpa fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības, attīstības toksicitātes un prenatālās un postnatālās attīstības novērtēšana.

Pakļaujot mātītes anti vielas iedarbībai organoģenēzes posmā, novēroja divus retinālās displāzijas un vienu nabassaites trūces gadījumu uz 230 pēcnācējiem, kas bija dzimuši mātītēm, kuras saņēma augstu anti vielas devu (apmēram 4 reizes lielāku par cilvēkiem ieteicamo maksimālo ekulizumaba devu, pamatojoties uz ķermeņa masas salīdzinājumu); tomēr iedarbības rezultātā nepalielinājās augļa zudumu vai jaundzimušo mirstības rādītājs.

Nav veikti pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ekulizumaba genotoksisko un kancerogēno potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Etikškābe
Nātrija hidroksīds (E524)
Dinātrija edetāts (EDTA)
Sorbīts (E420)
Polisorbāts 80 (E433)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Ir pierādīts, ka pēc atšķaidīšanas un lietošanas laikā ir šāda ķīmiskā un fizikālā stabilitāte:

- poliolefinā intravenozie infūziju maisi: 14 dienas 2°C – 8°C, pēc tam līdz 48 stundām 2°C – 8°C vai istabas temperatūrā;
- PVH intravenozie infūziju maisi: 48 stundas 2°C – 8°C vai istabas temperatūrā.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās nelieto nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām 2°C – 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus BEKEMV flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 7 dienas**. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Flakons (I klases stikls) ar elastomēra aizbāzni un alumīnija blīvējumu ar noņemamu vāciņu.
Iepakojuma lielums – viens flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas BEKEMV šķīdums vizuāli jāpārbauda attiecībā uz daļiņu saturu un krāsas izmaiņām.

Norādījumi

Atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Ievelciet vajadzīgo BEKEMV daudzumu no flakona(-iem), izmantojot sterilu šļirci.

Pārvietojiet ieteicamo devu infūzijas maisā.

Atšķaidiet BEKEMV līdz galīgajai koncentrācijai 5 mg/ml, pievienojot infūzijas maisā nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām vai 5% glikozes ūdens šķīdumu kā atšķaidītāju.

Galīgais atšķaidīta 5 mg/ml šķīduma tilpums ir 60 ml (300 mg devām), 120 ml (600 mg devām), 180 ml (900 mg devām) un 240 ml (1 200 mg devām). Šķīdumam ir jābūt dzidram un bezkrāsainam.

Lai nodrošinātu pilnīgu zāļu un atšķaidītāja sajaukšanos, viegli sakratiet infūzijas maisu ar atšķaidīto šķīdumu.

Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai, atstājot to istabas temperatūrā.

Neizmantojātā daļa zāļu, kura palikusi flakonā, jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1727/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023. gada 19. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Īrija

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) precīzi jāvienojas ar katras valsts kompetento institūciju par izglītojošo materiālu – arī pacienta kartīti – un ir jāievieš šādas programmas valstīs, lai nodrošinātu, ka:

1. visi veselības aprūpes speciālisti, kas var izrakstīt ekulizumabu, saņem atbilstošo izglītojošo materiālu;
2. visi ar ekulizumabu ārstētie pacienti saņem pacienta kartīti;
3. zāļu izrakstītājiem vai farmaceitiem, kuriem ir tiesības izrakstīt/izplatīt BEKEMV tiek nosūtīti atgādinājumi par vakcināciju.

Izglītojošais materiāls jāsaskaņo ar valsts kompetento institūciju, un tajā jābūt:

- zāļu aprakstam;
- pacienta informācijas brošūra;
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem;
- rokasgrāmata pacientam/vecākam/aprūpētājam;
- pacienta kartītei;
- vakcinācijas atgādinājumi tiek nosūtīti receptes izrakstītājiem vai farmaceitiem, kuri plāno izrakstīt/izsniegt BEKEMV.

Izglītojošiem materiāliem veselības aprūpes speciālistiem ir jāietver:

- zāļu apraksts;
- rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistam.

Rokasgrāmatā veselības aprūpes speciālistiem par zāļu izrakstīšanu jāiekļauj šādi galvenie ziņojumi:

- ārstēšana ar ekulizumabu palielina smagas infekcijas un sepses, īpaši *Neisseria meningitidis* un citas *Neisseria species*, tai skaitā diseminētas gonorejas, risku;
- visi pacienti jāuzrauga, vai viņiem nerodas meningokoku infekcijas pazīmes;
- pacienti divas nedēļas pirms ekulizumaba saņemšanas jāvakcinē pret *Neisseria meningitidis* un/vai viņiem jāsaņem antibiotiski līdzekļi profilaksei. Pacienti ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu;
- brīdinājums par sorbītu zāļu sastāvā un riskiem pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesamību, ja tie tiek pakļauti intravenozai sorbīta iedarbībai;
- BEKEMV kontrindikācijas pacientiem ar IFN (neatkarīgi no vecuma) un bērniem līdz 2 gadu vecumam, kuriem var vēl nebūt diagnosticēta IFN;
- pacientiem/vecākiem/aprūpētājiem jāizskaidro un jāraugās, lai viņi izprastu:
 - ārstēšanas ar ekulizumabu riskus,
 - sepses/smagas infekcijas pazīmes un simptomus, kā arī rīcību to gadījumā,
 - norādes pacientam/vecākam/aprūpētājam un to saturu,
 - nepieciešamību nēsāt līdz pacienta kartīti un informēt veselības aprūpes speciālistus, ka viņš/viņa saņem ekulizumaba terapiju,
 - prasību par vakcināciju/antibiotisko līdzekļu profilaktisku lietošanu un revakcināciju saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu,
 - ārstēšanas ar BEKEMV nopietna metaboliskā kaitējuma riskus, ja pacientam ir arī iedzimta fruktozes nepanesamība.

Mācību materiāliem pacientiem/vecākiem/aprūpētājiem ir jāietver:

- pacienta informācijas brošūra;
- rokasgrāmata pacientam/vecākam/aprūpētājam;

- pacienta kartīte.

Rokasgrāmatā pacientam/vecākam/aprūpētājam jāietver šādi galvenie ziņojumi:

- ārstēšana ar ekulizumabu palielina smagas infekcijas, īpaši *Neisseria meningitidis* un citas *Neisseria species*, tai skaitā diseminētas gonorejas, risku;
- smagas infekcijas pazīmes un simptomi un nepieciešamība saņemt neatliekamu medicīnisko aprūpi;
- pacienta kartīte un nepieciešamība nēsāt to līdz un informēt ārstējošos veselības aprūpes speciālistus par to, ka ārstējas ar ekulizumabu;
- cik svarīgi ir pirms ārstēšanās ar ekulizumabu vakcinēties pret meningokoku infekciju un/vai saņemt antibiotisku līdzekli profilaksei;
- pacients ir jāvakcinē un jārevakcinē saskaņā ar spēkā esošajām valsts vadlīnijām par vakcīnu lietošanu;
- bērni pirms ekulizumaba terapijas jāvakcinē pret pneimokokiem un *Haemophilus influenzae*;
- smagu trombotisku mikroangiopātisku sarežģījumu risks (aHUS gadījumā) pēc ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas, pazīmes, simptomi un ieteikums pirms ekulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas konsultēties ar zāļu parakstītāju;
- ārstēšanas ar BEKEMV nopietna metaboliska kaitējuma riski (ar iespējamu dzīvības apdraudējumu), ja pacientam ir arī iedzimta fruktozes nepanesamība;
- BEKEMV kontrindicēts pacientiem ar IFN (neatkarīgi no vecuma) un zīdaiņiem un bērniem līdz 2 gadu vecumam, kuriem var vēl nebūt diagnosticēta IFN.

Pacienta kartītē jābūt šādai informācijai:

- infekcijas un sepses pazīmes un simptomi;
- brīdinājums par nepieciešamību nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja tādas radušās;
- ieraksts par to, ka pacients saņem ekulizumabu;
- paziņojums, ka pacientam jāsaņem vakcinācija vai revakcinācija saskaņā ar spēkā esošajām valsts vakcinācijas vadlīnijām par vakcīnu lietošanu;
- pacienta kartītē jāiekļauj vakcinācijas un revakcinācijas datumi.
- brīdinājums par sorbītu zāļu sastāvā un iespējamiem dzīvības apdraudējuma riskiem pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesamību, ja tie tiek pakļauti intravenozai sorbītu saturošu zāļu iedarbībai;
- BEKEMV kontrindicēts pacientiem ar IFN (neatkarīgi no vecuma) un zīdaiņiem un bērniem līdz 2 gadu vecumam, kuriem var vēl nebūt diagnosticēta IFN;
- kontaktinformācija, kā veselības aprūpes speciālists var saņemt papildu informāciju.

RAĪ katru gadu zāļu izrakstītājiem vai farmaceitiem, kas izraksta/izsniedz BEKEMV, jānosūta atgādinājums, lai izrakstītājs/farmaceits pārbaudītu, vai viņa pacientiem, kas saņem BEKEMV, nepieciešama (atkārtota) vakcinācija pret *Neisseria meningitidis*.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KĀRBA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BEKEMV 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
eculizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrijs hidroksīds, dinātrijs edetāts (EDTA), sorbīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens 30 ml flakons (10 mg/ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Šīs zāles nedrīkst lietot pacientiem ar iedzimtu fruktozes nepanesamību (IFN) un bērniem līdz 2 gadu vecumam sorbīta satura dēļ.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road, Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
A96 F2A8 Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1727/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BEKEMV 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
eculizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ekulizumaba (10 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Etiķskābe, nātrijs hidroksīds, dinātrijs edetāts (EDTA), sorbīts, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Viens 30 ml flakons (10 mg/ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Nesalsdēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road, Dun Laoghaire,
Co. Dublin,
A96 F2A8 Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1727/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

BEKEMV 300 mg koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai Eculizumab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir BEKEMV un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BEKEMV lietošanas
3. Kā lietot BEKEMV
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BEKEMV
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir BEKEMV un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir BEKEMV

BEKEMV satur aktīvo vielu ekulizumabu, kas pieder pie zāļu klases, ko sauc par monoklonālām antivielām. Ekulizumabs organismā piesaistās specifiskai olbaltumvielai, kas izraisa iekaisumu, un nomāc to, tādējādi pasargā Jūsu organismu no vēršanās pret to un viegli ievainojamo asins šūnu vai nieru iznīcināšanas.

Kādam nolūkam BEKEMV lieto

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija

BEKEMV lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar asinsrites sistēmas slimību, ko sauc par paroksismālo nakts hemoglobīnūriju (PNH). PNH pacientiem eritrocīti var tikt noārdīti. Tāpēc rodas mazasinība (anēmija), nogurums, dažādu funkciju traucējumi, sāpes, urīns kļūst tumšs, rodas elpas trūkums un asins recekļi. Ekulizumabs var bloķēt ķermeņa iekaisuma reakciju, un tā spēju uzbrukt un iznīcināt paša viegli ievainojamās PNH asins šūnas.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms

BEKEMV lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar asinsrites sistēmas un nieru slimību, ko sauc par atipisko hemolītiski urēmisko sindromu (aHUS). aHUS pacientiem var būt nieru un eritrocītu, ieskaitot trombocītu iekaisums, kas var izraisīt mazasinību (trombocitopēniju un anēmiju), pasliktinātu nieru darbību vai nieru darbības apstāšanos, asins recekļus, nogurumu un pasliktinātu dzīves kvalitāti. Ekulizumabs var bloķēt organisma iekaisuma reakciju, un tā spēju uzbrukt un iznīcināt paša viegli ievainojamās asins un nieru šūnas.

2. Kas Jums jāzina pirms BEKEMV lietošanas

Nelietojiet BEKEMV šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ekulizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja Jums ir fruktozes nepanesamība, reta ģenētiska saslimšana, kuras gadījumā netiek ražots enzīms, kas sašķeļ fruktozi.
- Bērniem līdz 2 gadu vecumam nedrīkst lietot šīs zāles. Šīs zāles satur sorbītu, un sorbīts var būt letāls iedzimtas fruktozes nepanesamības (IFN) gadījumā. Zīdaiņiem un bērniem līdz 2 gadu vecumam var vēl nebūt diagnosticēta IFN, (skatīt īpašos brīdinājumus šīs sadaļas beigās zem apakšvirsraksta “BEKEMV satur sorbītu”).
- Ja neesat saņēmis vakcīnu pret meningokoku infekciju (ja vien nelietojat antibiotikas 2 nedēļas pēc vakcinācijas, lai mazinātu infekcijas risku).
- Ja Jums ir meningokoku infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brīdinājums par meningokoku un citām *Neisseria* infekcijām

Ārstēšana ar BEKEMV var samazināt dabīgo rezistenci pret infekcijām, sevišķi pret noteiktiem mikroorganismiem, kas izraisa meningokoku infekciju (smaga smadzeņu apvalka infekcija un sepse) un citas *Neisseria* infekcijas, tai skaitā diseminēta gonoreja.

Konsultējieties ar savu ārstu, pirms Jūs lietojat BEKEMV, lai noteikti saņemtu vakcināciju pret *Neisseria meningitidis*, mikroorganismu, kas izraisa meningokoku infekciju, vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas uzsākšanas, vai lai Jūs saņemtu antibiotikas infekcijas riska mazināšanai vismaz 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Pārliecinieties, vai Jūsu pašreizējā vakcinācija pret meningokoku infekciju vēl ir derīga. Jums ir arī jāzina, ka vakcinācija var nepasargāt no šī infekcijas tipa. Jūsu ārsts var uzskatīt, ka atbilstoši valstī apstiprinātajiem ieteikumiem nepieciešami papildu pasākumi, lai novērstu infekciju.

Ja esat pakļauts gonorejas riskam, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Meningokoku infekcijas simptomi

Tā kā ir svarīgi pacientiem, kas tiek ārstēti ar BEKEMV, ātri identificēt un ārstēt noteiktus infekcijas tipus, Jums izsniegs kartīti, kas jānēsā līdzī un kurā uzskaitīti specifiski simptomi, kas liecina par slimības sākšanos. Šī kartīte saucas “Pacienta kartīte”.

Jums nekavējoties jāziņo savam ārstam, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu;
- galvassāpes ar stīvu kaklu vai stīvu muguru;
- drudzis;
- izsitumi;
- dezorientācija;
- stipras muskuļu sāpes vienlaikus ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- jutība pret gaismu.

Meningokoku infekcijas ārstēšana ceļojuma laikā

Ja Jūs ceļojat uz attālu reģionu, kur Jūs nevarēsiet vērsties pie sava ārsta vai kurā Jūs kādu laiku nevarēsiet saņemt medicīnisku palīdzību, Jūsu ārsts, kā profilakses līdzekli, var izrakstīt recepti antibiotikām, kas darbojas pret *Neisseria meningitidis*, kura Jums ir jātur pie sevis. Ja Jums ir kāds no iepriekš minētajiem simptomiem, Jums ir jālieto antibiotikas atbilstoši norādījumiem. Jums ir jāatceras, ka jāvērsas pie ārsta, cik ātri vien iespējams, pat, ja Jūs pēc antibiotiku lietošanas jūtaties labāk.

Infekcijas

Ja Jums ir kāda infekcija, informējiet par to savu ārstu, pirms uzsākat lietot BEKEMV.

Alerģiskas reakcijas

BEKEMV satur olbaltumvielu, un olbaltumvielas var dažiem cilvēkiem izraisīt alerģiskas reakcijas.

Bērni un pusaudži

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām.

Gados vecāki cilvēki

Ārstējot pacientus, kas sasnieguši 65 gadu vecumu, nav jāievēro īpaši piesardzības pasākumi.

Citas zāles un BEKEMV

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana ārstēšanas laikā un līdz 5 mēnešus pēc ārstēšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

BEKEMV neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

BEKEMV satur sorbītu

Šīs zāles satur 50 mg sorbīta katrā mililitrā.

Sorbīts ir fruktozes avots. Ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir reta ģenētiska slimība – iedzimta fruktozes nepanesība, Jūs (vai Jūsu bērns) nedrīkst lietot šīs zāles. Pacienti ar iedzimtu fruktozes nepanesību organismā nevar sadalīt fruktozi, kas ir šo zāļu sastāvā, un tas var izraisīt nopietnas blakusparādības.

Pirms saņemam šīs zāles, Jums jāpastāsta ārstam, ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir iedzimta fruktozes nepanesība vai Jūsu bērns vairs nevar lietot saldus ēdienus vai dzērienus, jo tie izraisa sliktu dūšu, vemšanu vai citas nepatīkamas sajūtas kā vēdera pūšanos, kuņģa spazmas vai caureju.

Nātrijs

BEKEMV satur nātriju pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīdu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Atšķaidot ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, šīs zāles satur 0,34 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) 180 ml šķīduma maksimālajā devā. Tas ir līdzvērtīgi 17,0% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Atšķaidot ar nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdumu injekcijām, šīs zāles satur 0,18 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) 180 ml šķīduma maksimālajā devā, kas ir līdzvērtīgi 9,0% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Tas jāievēro pacientiem ar kontrolētu nātrija diētu.

Ja Jūsu veselības aprūpes speciālists atšķaida BEKEMV flakonus ar 5% glikozes šķīdumu, zāles būtībā ir “nātriju nesaturošas”.

Polisorbātu 80

Šīs zāles satur 3,0 mg polisorbāta 80 (E433) katrā flakonā (30 ml flakons), kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 10 kg, un līdzvērtīgi 0,6 mg/kg vai mazāk, lietojot maksimālo devu pediatriiskajiem pacientiem ar ķermeņa masu no 5 līdz <10 kg. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums/Jūsu bērnam ir alerģija.

3. Kā lietot BEKEMV

Vismaz 2 nedēļas pirms Jūs sākt ārstēt ar BEKEMV, Jūsu ārsts Jums ievadīs vakcīnu pret meningokoku infekciju, ja tā Jums nav jau ievadīta agrāk vai ja Jūsu vakcīnas aizsardzības laiks ir beidzies. Ja Jūsu bērns nav sasniedzis vakcinēšanas vecumu vai ja Jūs vismaz 2 nedēļas pirms BEKEMV terapijas uzsākšanas neesat saņēmis vakcīnu, Jūsu ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, lai mazinātu infekcijas risku, kamēr paies 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Ārsts nozīmēs vakcīnu Jūsu bērnam, kas jaunāks par 18 gadiem pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, ievērojot vietējās vakcinācijas rekomendācijas atbilstoši vecuma grupai.

Pareizas lietošanas norādījumi

Ārstēšanu veiks Jūsu ārsts vai cits veselības aprūpes darbinieks, atšķaidītu BEKEMV flakona saturu ievadot infūzijas veidā no infūzijas maisa pa caurulīti tieši kādā no vēnām. Ieteicams Jūsu ārstēšanas sākumu, kas tiek saukts par sākuma fāzi, turpināt 4 nedēļas, pēc tam pāriet uz uzturošo fāzi.

Ja Jūs lietojat šīs zāles PNH ārstēšanai

Pieaugušajiem

- Sākuma fāze

Pirmās četras nedēļas katru nedēļu ārsts Jums ievadīs vēnā atšķaidītu BEKEMV infūziju. Katrā infūzijā būs 600 mg liela deva (2 flakoni pa 30 ml) un tā ilgs aptuveni 25–45 minūtes (35 minūtes ± 10 minūtes).

- Uzturošā fāze
- Piekajā nedēļā ārsts ievadīs intravenozā infūzijā 900 mg lielu (3 flakonus pa 30 ml) atšķaidītu BEKEMV devu 25–45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā.
- Pēc piektās nedēļas sekos ilgstoša ārstēšana: ārsts ik pēc divām nedēļām ievadīs 900 mg lielu atšķaidītu BEKEMV devu.

Ja Jūs lietojat šīs zāles aHUS ārstēšanai

Pieaugušajiem

- Sākuma fāze

Pirmās četras nedēļas katru nedēļu ārsts Jums ievadīs vēnā atšķaidītu BEKEMV infūziju. Katrā infūzijā būs 900 mg liela deva (3 flakoni pa 30 ml), un tā ilgs aptuveni 25–45 minūtes (35 minūtes ± 10 minūtes).

- Uzturošā fāze
- Piektajā nedēļā ārsts ievadīs intravenozā infūzijā 1 200 mg lielu (4 flakoni pa 30 ml) atšķaidītu BEKEMV devu 25–45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā.
- Pēc piektās nedēļas sekos ilgstoša ārstēšana: ārsts ik pēc divām nedēļām ievadīs 1 200 mg lielu atšķaidītu BEKEMV devu.

Bērniem un pusaudžiem

- Bērnus un pusaudžus, kam ir PNH vai aHUS un kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg, ārstē ar pieaugušajiem noteikto devu.
- Bērniem un pusaudžiem, kam ir PNH vai aHUS un kas ir vieglāki par 40 kg, atbilstoši ķermeņa masai nepieciešama mazāka deva. Ārsts to aprēķinās.

Bērniem un pusaudžiem ar PNH vai aHUS vecumā no 2 gadiem un ar ķermeņa masu līdz 40 kg

Pacienta ķermeņa masa	Sākuma fāze	Uzturošā fāze
30 – < 40 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	900 mg 3. nedēļā, tad 900 mg katru 2. nedēļu
20 – < 30 kg	600 mg nedēļā pirmās 2 nedēļas	600 mg 3. nedēļā, tad 600 mg katru 2. nedēļu
10 – < 20 kg	600 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 2. nedēļu
5 – < 10 kg	300 mg vienreizēja deva 1. nedēļā	300 mg 2. nedēļā, tad 300 mg katru 3. nedēļu

Pacienti, kam veikta plazmas apmaiņa, var saņemt papildu BEKEMV devas.

Pēc katras infūzijas Jūs uzraudzīs apmēram vienu stundu. Ārsta norādījumi ir rūpīgi jāizpilda.

Ja esat saņēmis BEKEMV vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jums nejauši ievadīta lielāka BEKEMV deva nekā parakstītā, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, lai saņemtu BEKEMV

Ja Jūs aizmirstat par vizīti, lūdzu, nekavējoties konsultējieties ar savu ārstu un izlasiet tālāk iedaļu “Ja pārtraucat lietot BEKEMV”.

Ja pārtraucat lietot BEKEMV PNH gadījumā

Ārstēšanas ar BEKEMV pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt PNH simptomu atjaunošanos smagākā formā. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Jūsu ārsts gribēs turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt vismaz 8 nedēļas.

Risks, kas saistīts ar BEKEMV lietošanas pārtraukšanu, ietver Jūsu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- nozīmīgu eritrocītu skaita samazināšanos (anēmiju),
- dezorientāciju un neuzmanību,
- sāpes krūtīs vai stenokardiju,
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos Jūsu serumā (nieru darbības traucējumus),
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, vērsieties pie sava ārsta.

Jā pārtrauc lietot BEKEMV aHUS gadījumā

Ārstēšanas ar BEKEMV pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt aHUS simptomu atjaunošanos. Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Jūsu ārsts gribēs turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Risks, kas saistīts ar BEKEMV lietošanas pārtraukšanu, ietver trombocītu iekaisuma pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (trombocitopēnija),
- nozīmīgu pastiprinātu sarkano asins šūnu sairšanu,
- samazinātu urinēšanu (nieru darbības traucējumi),
- paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs (nieru darbības traucējumi),
- dezorientāciju un neuzmanību,
- sāpes krūtīs vai stenokardiju,
- elpas trūkumu vai
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, vērsieties pie sava ārsta.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pirms ārstēšanas ar BEKEMV Jūsu ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros ieguvumus un riskus.

Visnopietnākā blakusparādība bija meningokoku sepse. Jums nekavējoties jāziņo savam ārstam, ja Jums rodas kāds no meningokoku infekcijas simptomiem (skatīt 2. punktu, “Brīdinājums par meningokoku un citām *Neisseria* infekcijām”).

Ja neesat pārliecināti, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Ļoti bieži (var novērot vairāk kā 1 pacientam no 10)

- galvassāpes.

Bieži (var novērot līdz 1 pacientam no 10)

- plaušu infekcija (pneimonija), parasta saaukstēšanās (nazofaringīts), urīnizvadsistēmas infekcija (urīnizvadtrakta infekcija);
- zems balto asins šūnu skaits (leikopēnija), samazināts sarkano asins šūnu skaits, kas var padarīt ādu pelēku un var izraisīt vājumu un elpas trūkumu;
- nespēja gulēt;
- reibonis, augsts asinsspiediens;
- augšējo elpošanas ceļu infekcija, klepus, kakla sāpes (sāpes mutes dobumā un rīklē), bronhīts, aukstuma pumpas (*herpes simplex*);
- caureja, vemšana, slikta dūša, vēdersāpes, izsitumi, matu izkrišana (alopēcija), ādas nieze (*pruritus*);
- sāpes locītavās (roku un kāju), sāpes ekstremitātēs (rokās un kājās);
- drudzis (pireksija), noguruma sajūta, gripai līdzīgi simptomi;
- ar infūziju saistīta reakcija.

Retāk (var novērot līdz 1 pacientam no 100)

- smaga infekcija (meningokoku infekcija), sepse, septisks šoks, vīrusu infekcija, apakšējo elpošanas ceļu infekcija, vēdera gripa (gastrointestināla infekcija), cistīts;
- infekcija, sēnīšu infekcija, strutu uzkrāšanās (abscess), ādas infekcijas veids (celulīts), gripa, sinusīts, zobu infekcija (abscess), smaganu infekcija;

- relatīvi neliels trombocītu daudzums asinīs (trombocitopēnija), zems limfocītu – īpašs balto asins šūnu veids – skaits (limfopēnija), savas sirdsdarbības sajūšana;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni (anafilaktiska reakcija), paaugstināta jutība;
- ēstgribas zudums;
- depresija, nemiers, garastāvokļa maiņas, miega traucējumi;
- tirpšana kādā ķermeņa daļā (parestēzija), trīce, garšas sajūtas traucējumi (disgeizija), ģībonis;
- neskaidra redze;
- zvanīšana ausīs, vertigo;
- pēkšņa un strauja asinsspiediena paaugstināšanās, zems asinsspiediens, karstuma viļņi, vēnu darbības traucējumi;
- aizdusa (apgrūtināta elpošana), deguna asiņošana, aizlikts deguns, rīkles iekaisums, iesnas (rinoreja);
- vēderplēves iekaisums (audi, kas atdala lielāko daļu vēdera orgānu), aizcietējums, diskomforta sajūta vēderā pēc ēšanas (dispepsija), vēdera uzpūšanās;
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās;
- nātrene, ādas apsārtums, sausa āda, sarkani vai purpursarkani plankumi zem ādas, pastiprināta svīšana, ādas iekaisums;
- muskuļu krampji, muskuļu sāpes, muguras un kakla sāpes, kaulu sāpes;
- nieru darbības traucējumi, apgrūtināta vai sāpīga urinācija (dizūrija), asinis urīnā;
- spontāna erekcija;
- tūska (edēma), diskomforta sajūta krūtīs, vājuma sajūta (astēnija), sāpes krūtīs, sāpes infūzijas vietā, drebuļi;
- samazināts proporcionālais sarkano asins šūnu daudzums, samazināts olbaltumvielu daudzums sarkanajās asinīs šūnās, kas izplata skābekli.

Reti (var novērot līdz 1 pacientam no 1 000)

- inficēšanās ar sēnītēm (*Aspergillus* infekcija), locītavu infekcija (bakteriāls artrīts), *Haemophilus* infekcija, impetigo, bakteriāla seksuāli transmisīva slimība (gonoreja);
- ādas audzējs (melanoma), kaulu smadzeņu slimība;
- sarkano asins šūnu saīsināšana (hemolīze), šūnu aglutinācija, izmaiņas asins recēšanā, patoloģiska asins sarecēšana;
- pārmērīga vairogdziedzera aktivitāte (Greivsa slimība);
- patoloģiski sapņi;
- acu kairinājums;
- zilumi;
- neparasti ēdiena atvīļņi no kuņģa, smaganu sāpes;
- ādas un/vai acu baltumu dzelte;
- ādas krāsas izmaiņas;
- mutes muskuļu spazmas, locītavu pietūkums;
- menstruāciju traucējumi;
- neparasta ievadīto zāļu izplūšana no vēnas, neparasta sajūta infūzijas vietā, karstuma sajūta.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejam iem datiem)

- aknu bojājumi

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt BEKEMV

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus BEKEMV flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 7 dienas**. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto 24 stundu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko BEKEMV satur

- Aktīvā viela ir ekulizumabs (300 mg/30 ml flakonā, kas atbilst 10 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - etiķskābe,
 - nātrija hidroksīds (E524),
 - dinātrija edetāts (EDTA),
 - sorbīts (E420, skatīt 2. punktu “BEKEMV satur sorbītu”),
 - polisorbāts 80 (E433) (augu izcelsmes),
 - ūdens injekcijām.

BEKEMV satur sorbīts, nātriju un polisorbātu 80. Skatīt 2. punktu.

BEKEMV ārējais izskats un iepakojums

BEKEMV tiek piegādāts kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (30 ml vienā flakonā – iepakojumā pa vienam).

BEKEMV ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Īrija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 Īrija

Ražotājs

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel.: +371 257 25888

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/>.

Veselības aprūpes speciālistiem paredzēta lietošanas instrukcija par rīkošanos ar BEKEMV

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

1. Kā BEKEMV tiek piegādātas?

Katrs BEKEMV flakons satur 300 mg aktīvās vielas 30 ml šķīdumā.

2. Pirms ievadīšanas

Atšķaidīšana ir jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

BEKEMV jāsaņem ievadīšanai kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, lietojot aseptisku tehniku.

- Vizuāli pārbaudiet BEKEMV šķīdumu uz daļiņu saturu un paliecinieties, vai tam nav mainījusies krāsa.
- No flakona(-iem) sterilā šļircē ievielciat vajadzīgo BEKEMV daudzumu.
- Pārvielojiet ieteicamo devu infūzijas maisā.
- Atšķaidiet BEKEMV šķīdumu līdz galīgai koncentrācijai 5 mg/ml (sākotnējā koncentrācija dalīta ar 2), pievienojot infūzijas maisā atbilstošu daudzumu atšķaidītāja.
 - 300 mg devām lietojiet 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) un pievienojiet 30 ml atšķaidītāja.
 - 600 mg devām lietojiet 60 ml BEKEMV un pievienojiet 60 ml atšķaidītāja.
 - 900 mg devām lietojiet 90 ml BEKEMV un pievienojiet 90 ml atšķaidītāja.

- 1 200 mg devām lietojiet 120 ml BEKEMV un pievienojiet 120 ml atšķaidītāja. Galīgais atšķaidītais 5 mg/ml BEKEMV šķīduma tilpums ir 60 ml (300 mg devām), 120 ml (600 mg devām), 180 ml (900 mg devām) vai 240 ml (1 200 mg devām).
- Atšķaidītājs ir nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām, nātrija hlorīda 4,5 mg/ml (0,45%) šķīdums injekcijām vai 5% glikozes ūdens šķīdums.
- Lai nodrošinātu pilnīgu zāļu un atšķaidītāja sajaukšanos, viegli sakratiet infūzijas maisu ar atšķaidīto BEKEMV šķīdumu.
- Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (18°C – 25°C), atstājot to istabas temperatūrā.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī vai ar citu siltuma avotu, izņemot apkārtējo gaisa temperatūru.
- Neizmantotā daļa zāļu, kura palikusi flakonā, jāiznīcina.
- Atšķaidīto BEKEMV šķīdumu var uzglabāt temperatūrā 2°C – 8°C ne ilgāk kā 24 stundas pirms ievadīšanas.

3. Ievadīšana

- Neievadīt BEKEMV kā intravenozu trieciendevu vai bolus injekciju.
- BEKEMV drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Atšķaidītais BEKEMV šķīdums jāievada intravenozas infūzijas veidā 25–45 minūšu (35 minūtes ± 10 minūtes) laikā pieaugušajiem un 1–4 stundu laikā pediatriskajiem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem, ar dabisku plūsmu, šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto BEKEMV šķīdumu pacientam, nav nepieciešams šķīdumu sargāt no gaismas.

Pacients ir jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja BEKEMV ievadīšanas laikā parādās nevēlama reakcija, pēc ārsta uzskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt. Ja infūziju palēnina, kopējais infūzijas laiks nedrīkst pārsniegt divas stundas pieaugušajiem un četras stundas pediatriskajiem pacientiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

4. Īpaši norādījumi par rīkošanos un glabāšanu

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Oriģinālajā iepakojumā uzglabātus BEKEMV flakonus no ledusskapja drīkst izņemt **tikai vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz 7 dienas**. Šā perioda beigās zāles var ievietot atpakaļ ledusskapī.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona marķējuma pēc “Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.