

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

BEKEMV 300 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG_{2/4κ}) vyprodukovaná v bunkovej línii CHO rekombinantnou DNA technológiou.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 500 mg sorbitolu. Každá injekčná liekovka obsahuje 3,0 mg polysorbátu 80 (30 ml injekčná liekovka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Číry až opalescenčný, bezfarebný až slabožltý roztok, pH 5,2, s osmolalitou približne 250 až 350 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek BEKEMV je indikovaný dospelým a deťom na liečbu:

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

PNH u dospelých

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

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

aHUS u dospelých

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

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

Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS

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

BEKEMV je kontraindikovaný u detí vo veku menej ako 2 roky (pozri časť 4.3).

U pediatrických pacientov s PNH a aHUS vo veku viac ako 2 roky s telesnou hmotnosťou pod 40 kg sa dávkovací režim lieku BEKEMV skladá z:

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

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

V prípade súbežnej plazmaferézy (*Plasmapheresis*, PP), výmeny plazmy (*Plasma Exchange*, PE) alebo infúzie čerstvej zmrazenej plazmy (*Plasma Infusion*, PI) sa vyžaduje doplnková dávka lieku BEKEMV:

Typ plazmatickej intervencie	Posledná dávka lieku BEKEMV	Doplnková dávka lieku BEKEMV pri každej PP/PE/PI intervencii	Načasovanie doplnkovej dávky lieku BEKEMV
Plazmaferéza alebo výmena plazmy	300 mg	300 mg pri každej plazmaferéze alebo výmene plazmy	V priebehu 60 minút po každej plazmaferéze alebo výmene plazmy
	≥ 600 mg	600 mg pri každej plazmaferéze alebo výmene plazmy	
Infúzia čerstvej zmrazenej plazmy	≥ 300 mg	300 mg na infúziu čerstvej zmrazenej plazmy	60 minút pred každou infúziou čerstvej zmrazenej plazmy

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

Sledovanie liečby

Pacienti s aHUS sa musia sledovať kvôli prejavom a symptómom trombotickej mikroangiopatie (TMA) (pozri časť 4.4 Laboratórne monitorovanie aHUS).

Odporúča sa pokračovať v liečbe liekom BEKEMV počas celého života pacienta, pokiaľ ukončenie liečby liekom BEKEMV nie je klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť lieku BEKEMV u pacientov s poruchou funkcie pečene neboli stanovené (pozri časť 5.2).

Spôsob podávania

BEKEMV sa nesmie podávať vo forme intravenózneho injekcie push alebo bolus. BEKEMV sa smie podávať len vo forme intravenózneho infúzie, ako je opísané ďalej.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Zriedený roztok lieku BEKEMV sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie v priebehu 25 – 45 minút (35 minút ± 10 minút) u dospelých a 1 – 4 hodín u pediatrických pacientov vo veku do 18 rokov gravitačným injekčným čerpadlom alebo infúznym čerpadlom. Počas podávania pacientovi nie je potrebné chrániť zriedený roztok lieku BEKEMV pred svetlom.

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

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

Reakcie na infúziu sú opísané v častiach 4.4 a 4.8.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ekulizumab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

BEKEMV je kontraindikovaný u osôb s hereditárnou intoleranciou fruktózy (*Hereditary Fructose Intolerance*, HFI). Pred začatím liečby sa má vylúčiť HFI na základe klinických dôvodov súvisiacich s vekom (pozri časť 4.4).

BEKEMV je kontraindikovaný u dojčiat a detí vo veku menej ako 2 roky, pretože im ešte nemusela byť diagnostikovaná hereditárna intolerancia fruktózy (HFI) (pozri časť 4.4).

Liečba liekom BEKEMV sa nesmie začať u pacientov (pozri časť 4.4):

- s nevylicenou infekciou spôsobenou *Neisseria meningitidis*
- ktorí neboli v súčasnosti zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis*, pokiaľ nedostali profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Meningokoková infekcia

Použitie lieku BEKEMV v dôsledku mechanizmu jeho účinku zvyšuje náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu (*Neisseria meningitidis*). Môže sa vyskytnúť meningokokové ochorenie zapríčinené ktoroukoľvek séro skupinou. Na zníženie rizika infekcie musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred používaním lieku BEKEMV, pokiaľ riziko oneskorenia liečby liekom BEKEMV neprevyšuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť liekom BEKEMV v čase kratšom ako 2 týždne po meningokokovej vakcinácii tetravalentnou vakcínou, musia byť liečení príslušnými profylaktickými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových sérotypov sa odporúčajú vakcíny proti všetkým dostupným séro skupinám vrátane A, C, Y, W 135 a B. Pacienti musia byť očkovaní a preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc na očkovanie.

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

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

Iné systémové infekcie

Pri predpisovaní liečby liekom BEKEMV pacientom s aktívnymi systémovými infekciami je potrebná obozretnosť vzhľadom na mechanizmus účinku tohto lieku. Pacienti môžu mať zvýšenú náchylnosť na infekcie, zapríčinené predovšetkým baktériami rodu *Neisseria* a opuzdrenými baktériami. Boli hlásené závažné infekcie spôsobené druhmi *Neisseria* (inými ako *Neisseria meningitidis*), vrátane diseminovaných gonokokových infekcií.

Pacientom musia byť poskytnuté informácie z písomnej informácie pre používateľa kvôli zvýšeniu ich povedomia o potenciálnych závažných infekciách a o ich prejavoch a symptómoch. Lekári majú pacientov informovať o prevencii gonorey.

Reakcie na infúziu

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

Imunogenita

Počas liečby ekulizumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti ekulizumabu. Nepozorovala sa žiadna zjavná korelácia medzi tvorbou protilátok a klinickou odpoveďou alebo nežiaducimi udalosťami.

Imunizácia

Pred začatím liečby liekom BEKEMV sa odporúča, aby pacienti s PNH a aHUS začali imunizáciu v súlade s aktuálnymi pravidlami imunizácie. Okrem toho sa všetci pacienti musia zaočkovať proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred začatím liečby liekom BEKEMV, pokiaľ riziko oneskorenia liečby liekom BEKEMV neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť liekom BEKEMV v čase kratšom ako 2 týždne po zaočkovaní proti meningokokom tetravalentnou vakcínou, musia dostať liečbu príslušnými profylaktickými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových séroskupín sa odporúča očkovanie proti všetkým dostupným séroskupinám vrátane A, C, Y, W 135 a B. Pacienti musia byť očkovaní a preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc na očkovanie (pozri meningokoková infekcia).

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

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

Antikoagulačná terapia

Liečba liekom BEKEMV nemá meniť manažment antikoagulácie.

Laboratórne monitorovanie PNH

Pacientov s PNH je nutné sledovať pre prejavy a symptómy intravaskulárnej hemolýzy vrátane hladín laktátdehydrogenázy (LDH) v sére. Pacientov s PNH, ktorí sa liečia liekom BEKEMV, je nutné

rovnako sledovať kvôli intravaskulárnej hemolýze meraním hladín LDH a dávkovanie ich liečby si môže vyžadovať úpravu v rámci odporúčaného 14 ± 2 -dňového dávkovacieho plánu počas udržiavacej fázy (maximálne každých 12 dní).

Laboratórne monitorovanie aHUS

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

Ukončenie liečby PNH

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

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

Prerušenie liečby aHUS

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

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

Ak pacienti s aHUS prerušia liečbu liekom BEKEMV, majú sa starostlivo sledovať kvôli prejavom a symptómom závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie. Monitorovanie môže byť nedostatočné pri predvídaní alebo prevencii závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie u pacientov s aHUS po ukončení liečby liekom BEKEMV.

Závažné komplikácie trombotickej mikroangiopatie po prerušení používania sa môžu rozpoznať podľa (i) akýchkoľvek dvoch alebo podľa opakovaného merania ktoréhokoľvek z nasledujúcich ukazovateľov: zníženie počtu krvných doštičiek o 25 % alebo viac buď v porovnaní s východiskovou hodnotou, alebo s maximálnou hodnotou počtu krvných doštičiek v priebehu liečby liekom BEKEMV; zvýšenie hladín sérového kreatinínu o 25 % alebo viac v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo s minimálnou hodnotou v priebehu liečby liekom BEKEMV; alebo zvýšenie hladín sérovej LDH

o 25 % alebo viac v porovnaní s východiskovou hodnotou alebo minimálnou hodnotou v priebehu liečby liekom BEKEMV; alebo (ii) akéhokoľvek z nasledujúcich ukazovateľov: zmena duševného stavu alebo záchvaty; angína alebo dyspnoe; alebo trombóza.

Ak po prerušení používania lieku BEKEMV nastanú závažné komplikácie trombotickej mikroangiopatie, zvážte obnovenie liečby liekom BEKEMV, podpornú liečbu PE/PI alebo príslušné orgánovo špecifické podporné opatrenia vrátane podpory obličiek dialýzou, podpory dýchania mechanickou ventiláciou alebo antikoagulácie.

Edukčné materiály

Všetci lekári, ktorí budú predpisovať BEKEMV, musia byť dobre oboznámení s príručkou pre zdravotníckych pracovníkov. Lekári musia prediskutovať prínosy a riziká liečby liekom BEKEMV s pacientmi a poskytnúť im príručku pre pacienta a kartu pacienta.

Pacientov je potrebné poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku starostlivosť, keď sa u nich vyvinie horúčka, bolesť hlavy sprevádzaná horúčkou a/alebo stuhnutosť šije alebo citlivosť na svetlo, pretože tieto prejavy môžu naznačovať meningokokovú infekciu.

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

Každý ml tohto lieku obsahuje 50 mg sorbitolu (E420). Pacienti s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) nesmú užiť tento liek. U pacientov s HFI vo veku viac ako 2 roky sa vyvinie spontánna averzia na potraviny obsahujúce fruktózu, ktorá sa môže kombinovať s nástupom symptómov (vracanie, gastrointestinálne poruchy, apatia, retardácia výšky a hmotnosti). Preto sa musí pred podaním lieku BEKEMV od každého pacienta odobrať podrobná anamnéza symptómov HFI. V prípade neúmyselného podania a podozrenia na intoleranciu fruktózy je potrebné infúziu ihneď zastaviť, pomocou intenzívnej starostlivosti obnoviť normálnu glykémiu a stabilizovať funkciu orgánov (pozri časť 4.3).

Dojčatá a deti (vo veku menej ako 2 roky) ešte nemusia mať diagnostikovanú HFI. Lieky obsahujúce sorbitol/fruktózu podávané intravenózne môžu byť život ohrozujúce a musia byť kontraindikované v tejto populácii (pozri časti 4.2 a 4.3).

Sodík

BEKEMV injekčná liekovka obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Po zriedení 5 % roztokom glukózy liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) obsahuje tento liek 0,34 g sodíka na 180 ml v maximálnej dávke, čo zodpovedá 17,0 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) obsahuje tento liek 0,18 g sodíka na 180 ml v maximálnej dávke, čo zodpovedá 9,0 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Polysorbát 80

Tento liek obsahuje 3,0 mg polysorbátu 80 (E433) v každej injekčnej liekovke (30 ml injekčná liekovka), čo zodpovedá 0,3 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 10 kg a čo zodpovedá 0,6 mg/kg alebo

menej pri maximálnej dávke pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 5 až < 10 kg. Polysorbáty môžu spôsobiť alergické reakcie.

Sledovateľnosť

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Gravidita

Neexistujú žiadne dobre kontrolované štúdie u gravidných žien liečených ekulizumabom. Údaje o obmedzenom počte gravidít exponovaných ekulizumabu (menej ako 300 ukončených gravidít) naznačujú, že neexistuje zvýšené riziko fetálnej malformácie alebo fetálnej/neonatálnej toxicity. Avšak vzhľadom na nedostatok dobre kontrolovaných štúdií zostávajú neistoty. Preto sa pred začatím a počas liečby ekulizumabom u gravidných žien odporúča individuálna analýza prínosov a rizík. Ak je takáto liečba počas gravidity považovaná za nevyhnutnú, odporúča sa starostlivé monitorovanie matky a plodu podľa miestnych smerníc.

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie ekulizumabu na fertilitu.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

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

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie zaznamenané v klinických skúšaní s ekulizumabom, vrátane pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG a NMOSD a taktiež založených na skúsenostiach po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy		pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, infekcia močových ciest, herpes v ústach	meningokoková infekcia ^b , sepsa, septický šok, peritonitída, infekcia dolných dýchacích ciest, plesňová infekcia, vírusová infekcia, absces ^a , celulitída, chrípka, gastrointestinálna infekcia, cystitída, infekcia, sinusitída, gingivitída	infekcia spôsobená plesňou <i>Aspergillus</i> ^c , bakteriálna artritída ^c , gonokoková infekcia močovo-pohlavných ciest, infekcia spôsobená baktériami rodu <i>Haemophilus</i> , impetigo	
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				malígny melanóm, myelodysplastický syndróm	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia, anémia	trombocytopénia, lymfopénia	hemolýza*, nezvyčajný faktor zrážania, aglutinácia červených krviniek, koagulopatia	
Poruchy imunitného systému			anafylaktická reakcia, hypersenzitivita		
Poruchy endokrinného systému				Gravesova choroba	
Poruchy metabolizmu a výživy			znížená chuť k jedlu		
Psychické poruchy		nespavosť	depresia, úzkosť, výkyvy nálady, porucha spánku	nezvyčajné sny	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	parestézia, tremor, porucha chuti, synkopa		
Poruchy oka			rozmazané videnie	podráždenie spojoviek	
Poruchy ucha a labyrintu			tinitus, vertigo		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácia		
Poruchy ciev		hypertenzia	zrýchlená hypertenzia, hypotenzia, návaly horúčavy, ochorenie žíl	hematóm	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, orofaryngeálna bolesť	dyspnoe, epistaxa, podráždenie hrdla, kongescia nosa, rinorea		
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha	zápcha, dyspepsia, distenzia brucha	gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť d'asien	
Poruchy pečene a žlčových ciest			zvýšená alanín aminotransferáza, zvýšená aspartát aminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza	žltáčka	poškodenie pečene ^d
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, svrbenie, alopecia	urtikária, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá koža, dermatitída	depigmentácia kože	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, myalgia, bolesť v končatinách	svalové kŕče, bolesť v kostiach, bolesť chrbta, bolesť krku	trizmus, opuch kĺbov	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy obličiek a močových ciest			porucha funkcie obličiek, dyzúria, hematúria		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			spontánna erekcia penisu	poruchy menštruačného cyklu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke	edém, nepríjemný pocit na hrudi, pocit slabosti (asténia), bolesť na hrudi, bolesť v mieste podania infúzie, zimnica	extravazácia, parestézia v mieste infúzie, pocit horúčavy	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			znížený hematokrit, znížený hemoglobín	pozitívny Coombsov test ^c	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia súvisiaca s podaním infúzie			

Zahrnuté štúdie: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyozitída (C99-006), refraktérna gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriáza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). Verzia MedDRA 26.1.

* Pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

^a Absces zahŕňa nasledovnú skupinu preferovaných termínov (PT): absces končatiny, absces hrubého čreva, renálny absces, subkutánný absces, zubný absces, pečeneňový absces, perirektálny absces, rektálny absces.

^b Meningokoková infekcia zahŕňa nasledovnú skupinu PT: meningokoková infekcia, meningokoková sepsa, meningokoková meningitída.

^c Nežiaduce reakcie zistené v hláseniach po uvedení lieku na trh.

^d Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov po uvedení lieku na trh.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

Protilátky na ekulizumab boli zistené u pacientov s PNH a aHUS. Tak ako v prípade všetkých proteínov, je tu potenciál imunogenicity.

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

V prípade vynechania alebo oneskorenia dávky ekulizumabu sa v aHUS klinických skúšaní zaznamenali prípady komplikácií trombotickej mikroangiopatie (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

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

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

Iná osobitná skupina

Populácia starších pacientov

Neboli hlásené žiadne rozdiely v celkovej bezpečnosti medzi pacientami v staršom veku (≥ 65 rokov) a mladšími pacientami s gMG (< 65 rokov) (pozri časť 5.1).

Pacienti s inými ochoreniami

Bezpečnostné údaje z iných klinických štúdií

Podporné bezpečnostné údaje boli získané v 12 dokončených klinických štúdiách, na ktorých sa zúčastnilo 934 pacientov vystavených pôsobeniu ekulizumabu v populáciách iných ochorení ako PNH, aHUS, refraktérna gMG alebo NMOSD. Bol medzi nimi jeden nezaočkovaný pacient s diagnózou idiopatickej membránovej glomerulonefropatie, ktorý mal meningokokovú meningitídu. Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s ochoreniami inými než PNH, aHUS, refraktérna gMG alebo NMOSD boli podobné reakciám hláseným u pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG alebo NMOSD (pozri tabuľku 1 vyššie). V priebehu týchto klinických štúdií sa neobjavili žiadne špecifické nežiaduce reakcie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V žiadnych klinických štúdiách nebol hlásený prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory komplementu, ATC kód: L04AJ01.

BEKEMV je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky; www.ema.europa.eu.

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

BEKEMV je vytvorený v bunkovej línii CHO a purifikovaný pomocou afinitnej chromatografie a chromatografie výmeny iónov. Výrobný proces účinnej látky hromadného produktu tiež zahŕňa špecifickú vírusovú inaktiváciu a kroky odstránenia.

Mechanizmus účinku

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

U PNH pacientov je nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná intravaskulárna hemolýza sprostredkovaná komplementom blokována liečbou liekom BEKEMV.

U väčšiny PNH pacientov sú sérové koncentrácie ekulizumabu približne 35 mikrogramov/ml v podstate dostatočné na úplnú inhibíciu intravaskulárnej hemolýzy, sprostredkovanej komplementom.

Pri PNH viedlo dlhodobé podávanie lieku BEKEMV k rýchlemu a trvalému zníženiu hemolytickej aktivity, sprostredkovanej komplementom.

U pacientov s aHUS je nekontrolovaná aktivácia terminálneho komplementu a následná trombotická mikroangiopatia sprostredkovaná komplementom blokována liečbou ekulizumabom. U všetkých pacientov liečených ekulizumabom sa pri podávaní podľa odporúčania preukázalo rapidné a pretrvávajúce zníženie aktivity terminálneho komplementu. U všetkých pacientov s aHUS sú sérové koncentrácie ekulizumabu približne 50 – 100 mikrogramov/ml v podstate dostatočné na úplnú inhibíciu aktivity terminálneho komplementu.

Pri aHUS viedlo dlhodobé podávanie ekulizumabu k rýchlemu a trvalému zníženiu komplementom sprostredkovanej trombotickej mikroangiopatie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Paroxýzmálna nočná hemoglobínúria

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

V štúdií C04-001 (TRIUMPH) PNH pacienti najmenej so 4 transfúziami počas predchádzajúcich 12 mesiacov (prietoková cytometria potvrdila najmenej 10 % PNH buniek a počet trombocytov najmenej 100 000/mikroliter) boli randomizovaní buď na liečbu ekulizumabom ($n = 43$) alebo placebom ($n = 44$). Všetci pacienti pred randomizáciou podstúpili vstupné pozorovanie na potvrdenie potreby RBC transfúzie a na zistenie koncentrácie hemoglobínu (*set-point*), ktorá definovala hemoglobínovú stabilizáciu každého pacienta a výsledky transfúzie. *Set-point* hemoglobínu bol menší alebo rovný 9 g/dl u pacientov so symptómami a menší alebo rovný 7 g/dl u pacientov bez symptómov. Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bola stabilizácia hemoglobínu (pacienti, ktorí si udržali koncentráciu hemoglobínu nad *set-pointom* hemoglobínu a počas celého 26-týždňového obdobia sa vyhli RBC transfúzií) a potreba krvnej transfúzie. K sekundárnym koncovým ukazovateľom patrila únava a kvalita života spojená so zdravím.

Hemolýza bola sledovaná zvlášť meraním sérových koncentrácií LDH a pomer PNH RBC bol sledovaný pomocou prietokovej cytometrie. Pacienti, ktorí vo východiskovom bode dostávali antikoagulanty a systémové kortikosteroidy, pokračovali v tejto liečbe. Hlavné východiskové charakteristiky boli vyvážené (pozri tabuľku 2).

V nekontrolovanej štúdii C04-002 (SHEPHERD) PNH pacienti najmenej s jednou transfúziou počas predchádzajúcich 24 mesiacov, s počtom trombocytov najmenej 30 000 na mikroliter, dostávali ekulizumab počas 52-týždňového obdobia. Súbežná liečba zahŕňala antitrombotické lieky u 63 % pacientov a systémové kortikosteroidy u 40 % pacientov. Východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Demografia a charakteristiky pacientov v C04-001 a C04-002

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

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

Tabuľka 3. Výsledky účinnosti v štúdiách C04-001 a C04-002

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

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

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

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

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

Tabuľka 4. Výsledky účinnosti (hladina LDH a FACIT-únava) u pacientov s PNH bez anamnézy transfúzie v M07-001

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

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

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

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

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

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

Primárne koncové ukazovatele zahŕňali zmenu počtu krvných doštičiek z východiskovej hodnoty v štúdiu C08-002A/B a stav bez udalosti trombotickej mikroangiopatie (TMA) v štúdiu C08-003A/B. Ďalšie koncové ukazovatele zahŕňali mieru TMA intervencie, hematologickú normalizáciu, úplnú TMA odpoveď, zmeny v LDH, renálne funkcie a kvalitu života. Stav bez TMA udalosti bol definovaný ako neprítomnosť nasledujúcich ukazovateľov po dobu minimálne 12 týždňov: zníženie počtu krvných doštičiek o > 25 % z východiskovej hodnoty, PE/PI a nová dialýza. TMA intervencie boli definované ako PE/PI alebo nová dialýza. Hematologická normalizácia bola definovaná ako normalizácia počtu krvných doštičiek a hladín LDH pretrvávajúca po ≥ 2 po sebe nasledujúce merania po ≥ 4 týždne. Úplná TMA odpoveď bola definovaná ako hematologická normalizácia a ≥ 25 % zníženie sérového kreatinínu pretrvávajúce po ≥ 2 po sebe nasledujúce merania po dobu ≥ 4 týždne. Východiskové charakteristiky sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5. Demografia a charakteristiky pacienta v C08-002A/B a C08-003A/B

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

Pacienti v štúdiu aHUS C08-002A/B dostávali ekulizumab minimálne počas 26 týždňov. Po ukončení úvodného 26-týždňového liečebného obdobia väčšina pacientov pokračovala v používaní ekulizumabu zaradením do predĺženej štúdie. V štúdiu aHUS C08-002A/B bol medián trvania liečby ekulizumabom približne 100 týždňov (rozmedzie: 2 týždne až 145 týždňov).

Po začatí liečby ekulizumabom sa pozorovalo zníženie aktivity terminálneho komplementu a zvýšenie počtu krvných doštičiek v porovnaní s východiskovou hodnotou. Zníženie aktivity terminálneho komplementu sa pozorovalo u všetkých pacientov po začatí liečby ekulizumabom. Tabuľka 6 zhromažďuje výsledky účinnosti pre štúdiu aHUS C08-002A/B. Všetky hodnotenia účinnosti ukázali zlepšenie alebo zachovanie koncových ukazovateľov počas dvoch rokov liečby. Úplná TMA odpoveď bola zachovaná u všetkých respondentov. Ak liečba pokračovala dlhšie ako 26 týždňov, dvaja ďalší pacienti dosiahli a udržiavali úplnú TMA odpoveď z dôvodu normalizácie LDH (1 pacient) a zníženiu sérového kreatinínu (2 pacienti).

Renálna funkcia meraná pomocou eGFR sa zlepšila a ostala zachovaná počas liečby ekulizumabom. Štyria z piatich pacientov, ktorí vyžadovali dialýzu pri vstupe do štúdie, boli schopní vysadiť dialýzu počas trvania liečby ekulizumabom a u jedného pacienta sa vyvinula nová požiadavka na dialýzu. Pacienti zaznamenali zlepšenie kvality života súvisiacu so zdravím (*Quality of Life*, QoL).

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

Pacienti v štúdiu aHUS C08-003A/B dostávali ekulizumab minimálne počas 26 týždňov. Po ukončení úvodného 26-týždňového liečebného obdobia väčšina pacientov pokračovala v používaní ekulizumabu zaradením do predĺženej štúdie. V štúdiu aHUS C08-003A/B bol medián trvania liečby ekulizumabom približne 114 týždňov (rozmedzie: 26 týždňov až 129 týždňov). Tabuľka 6 zhromažďuje výsledky účinnosti pre štúdiu aHUS C08-003A/B. V štúdiu aHUS C08-003A/B boli odpovede na ekulizumab podobné u pacientov s identifikovanými mutáciami génov kódujúcich proteíny komplementového regulačného faktora alebo bez nich. Po začatí liečby ekulizumabom sa u všetkých pacientov pozorovalo zníženie aktivity terminálneho komplementu. Všetky hodnotenia účinnosti ukázali zlepšenie alebo zachovanie koncových ukazovateľov počas dvoch rokov liečby. Úplná TMA odpoveď bola zachovaná u všetkých respondentov. Ak liečba pokračovala po dobu dlhšiu ako 26 týždňov, ďalších šesť pacientov dosiahlo a udržalo úplnú TMA odpoveď v dôsledku zníženia sérového kreatinínu. Ani jeden pacient nepotreboval novú dialýzu pri ekulizumabe. Renálna funkcia meraná pomocou mediánu eGFR sa zvýšila počas liečby ekulizumabom.

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti v prospektívnych aHUS štúdiách C08-002A/B a C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Po 26 týždňoch	Po 2 rokoch ¹	Po 26 týždňoch	Po 2 rokoch ¹
Normalizácia počtu krvných doštičiek Všetci pacienti, n (%) (95 % CI) Pacienti s abnormálnou východiskovou hodnotou, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Stav bez udalostí TMA, n (%) (95 % CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Miera intervencie TMA Denná miera pred ekulizumabom, medián (min, max) Denná miera počas liečby ekulizumabom, medián (min, max) <i>P</i> -hodnota	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> < 0.0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>P</i> < 0,0001
Zlepšenie CKD o ≥ 1 stupeň, n (%) (95 % CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Zmena eGFR ml/min/1,73 m ² : medián (rozmedzie)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Zlepšenie eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95 % CI)	8 (47) (23 – 72)	10 (59) (33 – 82)	1 (5) (0 – 25)	8 (40) (19 – 64)
Zmena v Hgb > 20 g/l, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38 – 86) ²	13 (76) (50 – 93)	9 (45) (23 – 68) ³	13 (65) (41 – 85)
Hematologická normalizácia, n (%) (95 % CI)	13 (76) (50 – 93)	15 (88) (64 – 99)	18 (90) (68 – 99)	18 (90) (68 – 99)
Úplná odpoveď TMA, n (%) (95 % CI)	11 (65) (38 – 86)	13 (76) (50 – 93)	5 (25) (9 – 49)	11 (55) (32 – 77)

¹ V deň ukončenia zberu údajov (20. apríl 2012)

² Štúdia C08-002: 3 pacienti dostávali ESA, ktorý bol vysadený po začatí liečby ekulizumabom

³ Štúdia C08-003: 8 pacientov dostávalo ESA, ktorý bol vysadený u 3 z nich počas liečby ekulizumabom

Do štúdie aHUS C10-004 bolo zaradených 41 pacientov, ktorí vykazovali známky trombotickej mikroangiopatie (TMA). Na zaradenie pacientov do štúdie bolo nutné, aby mali počet trombocytov < dolnú hranicu normálneho rozmedzia (LLN), dôkaz hemolýzy ako je zvýšenie LDH v sére a sérového kreatinínu nad hornú hranicu normálu, a to bez nutnosti dlhodobej dialýzy. Medián veku pacientov bol 35 (rozmedzie: 18 až 80 rokov). Všetci pacienti zapísaní v štúdii aHUS C10-004 mali hladinu ADAMTS-13 nad 5 %. U päťdesiatjeden percent pacientov bola zistená mutácia regulačného faktora komplementu alebo autoproti látky. Celkom 35 pacientov dostávalo PE/PI pred ekulizumabom. Tabuľka 7 zhŕňa kľúčové klinické a s chorobou súvisiace východiskové charakteristiky pacientov zaradených do aHUS C10-004.

Tabuľka 7. Východiskové charakteristiky pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-004

Parameter	aHUS štúdia C10-004 N = 41
Čas od diagnostiky aHUS do prvej dávky v štúdii (mesiace), medián (min., max.)	0,79 (0,03; 311)

Parameter	aHUS štúdia C10-004 N = 41
Čas od súčasného klinického prejavu TMA do prvej dávky v štúdiu (mesiace), medián (min., max.)	0,52 (0,03; 19)
Východiskový počet krvných doštičiek ($\times 10^9/l$), medián (min., max.)	125 (16; 332)
Východisková hodnota LDH (U/L), medián (min., max.)	375 (131; 3318)
Východisková hodnota eGFR (ml/min/1,73 m ²), medián (min., max.)	10 (6; 53)

Pacienti v štúdiu aHUS C10-004 dostávali ekulizumab počas minimálne 26 týždňov. Po ukončení počiatočnej 26 týždňov trvajúcej liečby si väčšina pacientov zvolila, že bude pokračovať v dlhodobom podávaní.

Zníženie aktivity terminálneho komplementu a zvýšenie počtu krvných doštičiek vzhľadom na východiskovú hodnotu boli pozorované po zahájení liečby ekulizumabom. Ekulizumab redukoval prejavy komplementom sprostredkovanej TMA aktivity, čo sa prejavilo zvýšením priemerného počtu krvných doštičiek z počiatočnej hodnoty a za 26 týždňov. V štúdiu aHUS C10-004 narástol priemerný počet doštičiek ($\pm$ SD) z východiskovej hodnoty $119 \pm 66 \times 10^9/l$ na hodnotu $200 \pm 84 \times 10^9/l$ za jeden týždeň; tento účinok pretrvával počas 26 týždňov (priemerný počet krvných doštičiek ($\pm$ SD) v 26. týždni: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Renálna funkcia, meraná ako eGFR, sa v priebehu liečby ekulizumabom zlepšila. Dvadsať z 24 pacientov, ktorí potrebovali dialýzu na začiatku štúdie, mohli prerušiť dialýzu počas liečby ekulizumabom. Tabuľka 8 zhrňa výsledky účinnosti v štúdiu aHUS C10-004.

Tabuľka 8. Výsledky účinnosti v prospektívnej štúdiu s aHUS C10-004

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

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

Dlhodobá liečba ekulizumabom (medián 52 týždňov, v rozmedzí 15 až 126 týždňov) bola spojená so zvýšenou mierou klinicky významného zlepšenia u dospelých pacientov s aHUS. Ak liečba ekulizumabom trvala dlhšie ako 26 týždňov, traja ďalší pacienti (63 % pacientov celkovo) dosiahli kompletnú TMA odpoveď, a štyria ďalší pacienti (98 % pacientov celkovo) dosiahli hematologickú normalizáciu. Na poslednom zhodnotení 25 zo 41 pacientov (61 %) dosiahlo zlepšenie eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m² oproti východiskovému stavu.

Pediatrická populácia

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria

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

Liečba ekulizumabom v navrhovanom dávkovacom režime u detí a dospievajúcich súvisela so znížením intravaskulárnej hemolýzy meranej sérovou hladinou LDH. Tiež spôsobila výrazné zníženie alebo elimináciu krvných transfúzií a sklon k celkovému zlepšeniu celkovej funkcie. Zdá sa, že účinnosť liečby ekulizumabom u detských a dospievajúcich pacientov s PNH sa zhoduje s účinnosťou pozorovanou u dospelých pacientov s PNH zaradených do pivotných PNH štúdií (C04-001 a C04-002) (pozri tabuľky 3 a 9).

Tabuľka 9. Výsledky účinnosti v pediatrickej PNH štúdiu M07-005

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

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

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

Celkovo sa zdalo, že výsledky účinnosti pre týchto detských pacientov sa zhodovali s výsledkami pozorovanými u pacientov zaradených do pivotných aHUS štúdií C08-002 a C08-003 (tabuľka 6). Ani jeden pediatrický pacient nepotreboval počas liečby ekulizumabom novú dialýzu.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti u pediatrických pacientov zaradených do štúdie aHUS C09-001r

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

U detských pacientov s kratším trvaním súčasného prejavu závažnej klinickej trombotickej mikroangiopatie (TMA) pred ekulizumabom sa pri liečbe ekulizumabom zistila kontrola TMA a zlepšenie renálnej funkcie (tabuľka 10).

U detských pacientov s dlhším trvaním súčasného prejavu závažnej klinickej TMA pred ekulizumabom sa zistila kontrola TMA pri liečbe ekulizumabom. Renálna funkcia sa však nezmenila z dôvodu predchádzajúceho ireverzibilného poškodenia obličiek (tabuľka 11).

Tabuľka 11. Výsledky účinnosti u detských pacientov v štúdií C09-001r podľa trvania súčasného prejavu závažnej klinickej trombotickej mikroangiopatie (TMA)

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

*Jeden pacient dosiahol zlepšenie eGFR po transplantácii obličiek

Celkom 22 detských a dospelých pacientov (vo veku 5 mesiacov až 17 rokov) dostávalo ekulizumab v aHUS štúdií C10-003.

V štúdií C10-003 bolo požadované, aby pacienti zaradení do štúdie mali počet trombocytov < dolnú hranicu normálnej hodnoty (LLN), dôkaz hemolýzy ako je zvýšená hodnota LDH v sére nad hornú hranicu normálnej hodnoty a hladinu sérového kreatinínu ≥ 97 percentil podľa veku, a to bez nutnosti dlhodobej dialýzy. Medián veku pacientov bol 6,5 roka (rozpätie: 5 mesiacov až 17 rokov). Pacienti zaradení v aHUS C10-003 mali hodnotu ADAMTS-13 nad 5 %. U päťdesiatich percent pacientov sa preukázala mutácia regulačného faktora komplementu alebo autoprotilátky. Celkom 10 pacientov dostávalo PE/PI pred ekulizumabom. Tabuľka 12 zahŕňa kľúčové klinické a s chorobou súvisiace východiskové charakteristiky pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-003.

Tabuľka 12. Východiskové charakteristiky pediatrických a dospelých pacientov zaradených do aHUS štúdie C10-003

Parameter	1 mesiac až < 12 rokov (N = 18)	Všetci pacienti (N = 22)
Čas od diagnostiky aHUS do prvej dávky v štúdiu (mesiace), medián (min., max.)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Čas od súčasného klinického prejavu TMA do prvej dávky v štúdiu (mesiace), medián (min., max.)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Východiskový počet krvných doštičiek ($\times 10^9/l$), medián (min., max.)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Východisková hodnota LDH (U/l), medián (min., max.)	1 510 (282; 7 164)	1 244 (282; 7 164)
Východisková hodnota eGFR (ml/min/1,73 m ²), medián (min., max.)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

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

Tabuľka 13 zahŕňa výsledky účinnosti pre aHUS C10-003.

Tabuľka 13. Výsledky účinnosti v prospektívnej aHUS štúdiu C10-003

Parameter účinnosti	1 mesiac až < 12 rokov (N = 18) Po 26 týždňoch	Všetci pacienti (N = 22) Po 26 týždňoch
Úplná hematologická normalizácia, n (%)	14 (78)	18 (82)
Medián trvania úplnej hematologickej normalizácie, týždne (rozpätie) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Úplná TMA odpoveď, n (%)	11 (61)	14 (64)
Medián trvania úplnej TMA odpovede, týždne (rozpätie) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Stav bez udalosti TMA, n (%)	17 (94)	21 (96)
95 % CI	NA	77; 99
Denná miera intervencie TMA, medián (rozmedzie)		
Pred ekulizumabom, medián	NA	0,4 (0; 1,7)
V priebehu liečby ekulizumabom, medián	NA	0 (0; 1,01)
eGFR zlepšenie ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Zmeny v eGFR (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) za 26 týždňov, medián (rozmedzie)	64 (0,146)	58 (0; 146)

Parameter účinnosti	1 mesiac až < 12 rokov (N = 18) Po 26 týždňoch	Všetci pacienti (N = 22) Po 26 týždňoch
Zlepšenie CKD ≥ 1 stupeň, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stav bez udalosti PE/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stav bez potreby novej dialýzy, n (%)	18 (100)	22 (100)
95 % CI	NA	85; 100

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

Dlhodobejšia liečba ekulizumabom (medián 55 týždňov, v rozmedzí od 1 dňa až do 107 týždňov) bola spojená so zvýšenou mierou klinicky významného zlepšenia u pediatrických a dospelých pacientov s aHUS. Ak liečba ekulizumabom trvala dlhšie ako 26 týždňov, jeden ďalší pacient (68 % pacientov celkovo) dosiahol kompletnú TMA odpoveď, a dvaja ďalší pacienti (91 % pacientov celkovo) dosiahli hematologickú normalizáciu. Na poslednom zhodnotení, 19 z 22 pacientov (86 %) dosiahlo zlepšenie eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m² oproti východiskovému stavu. Žiadny pacient si nevyžadoval novú dialýzu pri liečbe ekulizumabom.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a metabolizmus liečiva

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

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

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

Druhý populačný FK model bol použitý s viacdávkovými FK údajmi od 22 detských pacientov s aHUS, ktorí boli liečení odporúčaným režimom ekulizumabu v aHUS C10-003. Klírens a distribučný objem ekulizumabu sú závislé na hmotnosti, ktorá tvorí základ pre kategorizáciu základných dávkovacích schém u pediatrických pacientov (pozri časť 4.2). Hodnoty klírnsu

ekulizumabu u pediatrických pacientov s aHUS boli 10,4, 5,3 a 2,2 ml/hod s telesnou hmotnosťou v poradí 70, 30 a 10 kg a tomu zodpovedajúce hodnoty distribučného objemu boli 5,23, 2,76 a 1,21 l. Zodpovedajúci polčas eliminácie zostal takmer bez zmeny v rozmedzí od 349 do 378 hodín (približne 14,5 až 15,8 dní).

Klírens a polčas ekulizumabu sa tiež hodnotili v priebehu intervencií výmeny plazmy. Výmena plazmy viedla k približne 50 % poklesu koncentrácií ekulizumabu po 1-hodinovej intervencii a eliminačný polčas ekulizumabu sa znížil na 52,4 hodiny.

Doplnkové dávkovanie sa odporúča, ak sa ekulizumab podáva pacientom s aHUS dostávajúcim infúziu alebo výmenu plazmy (pozri časť 4.2).

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

Pozorované FK parametre sú zhodné v populáciách pacientov s PNH a aHUS.

Farmakodynamická aktivita stanovená pomocou koncentrácie voľného C5 < 0,5 mikrogramu/ml koreluje s takmer úplnou blokádou aktivity terminálneho komplementu u pacientov s PNH a aHUS.

Osobitné skupiny

Neuskutočnili sa špecifické štúdie na hodnotenie farmakokinetiky ekulizumabu u osobitných skupín pacientov rozdelených podľa pohlavia, rasy, veku (geriatrických), alebo podľa prítomnosti poruchy funkcie obličiek alebo pečene.

Populačné PK (PopPK) analýzy z údajov zozbieraných v štúdiách s ekulizumabom ukázali, že pohlavie, rasa, vek (geriatrický) alebo prítomnosť poruchy funkcie obličiek alebo pečene neovplyvňujú FK ekulizumabu.

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

Krížová reaktivita ekulizumabu s tkanivami sa hodnotila posúdením viazania na súbor 38 humánnych tkanív. Expresia C5 v súbore humánnych tkanív skúmaných v tejto štúdii zodpovedá publikovaným správam o expresii C5, pretože C5 bol hlásený v hladkom svalstve, priečne pruhovanom svalstve a v epiteli obličkového proximálneho tubulu. Nebola pozorovaná žiadna neočakávaná krížová reaktivita s tkanivami.

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina octová
hydroxid sodný (E524)
edetát disodný (EDTA)
sorbitol (E420)
polysorbát 80 (E433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po zriedení bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania nasledovne:

- pre polyolefinové i.v. vaky: 14 dní pri teplote 2 °C až 8 °C nasledované max.48 hodinami pri teplote 2 °C až 8 °C alebo izbovej teplote,
- pre PVC i.v. vaky: 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C alebo izbovej teplote.

Z mikrobiologického hľadiska je potrebné liek použiť okamžite. Ak sa tak nestane, za dobu a podmienky uchovávania počas používania lieku pred jeho použitím zodpovedá používateľ a bežne to nesmie byť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, ak riedenie neprebehlo v kontrolovaných a schválených aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

BEKEMV injekčné liekovky v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky **len jednorazovo počas maximálne 7 dní**. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka (sklenená, typ I) s elastomérovou zátkou a hliníkovým tesnením s odklápacím viečkom.

Veľkosť balenia jednej injekčnej liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podávaním sa má roztok lieku BEKEMV vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.

Pokyny

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

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

Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.

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

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

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

Pred podávaním nechajte nariedený roztok ohriať sa na izbovú teplotu pôsobením teploty prostredia.

Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej liekovke.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1727/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (*Periodic Safety Update Reports, PSUR*)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii schváli podrobnosti edukačného materiálu vrátane karty pacienta s každým národným kompetentným úradom a musí implementovať takýto program národne, aby sa zabezpečilo, že:

1. Všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí môžu predpisovať ekulizumab, dostanú primeraný edukačný materiál.
2. Všetci pacienti liečení ekulizumabom dostanú kartu pacienta.
3. Pripomienky k vakcinácii sú posielané predpisujúcemu lekárovi alebo lekárnikovi, ktorý bude predpisovať/vydávať liek BEKEMV.

Edukačný materiál má byť odsúhlasený národným kompetentným úradom a má obsahovať nasledovné:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomnú informáciu pre používateľa
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručku pre pacienta/rodiča/opatrovateľa
- Kartú pacienta
- Pripomienka očkovania sa posielajú predpisujúcim lekárom alebo lekárnikom, ktorí budú predpisovať/vydávať liek BEKEMV.

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú zahŕňať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Liečba ekulizumabom zvyšuje riziko závažnej infekcie a sepsy, vyvolanej najmä *Neisseria meningitidis* inými druhmi baktérie *Neisseria*, vrátane diseminovanej gonorey.
- U všetkých pacientov sa musia sledovať prejavy meningokokovej infekcie.
- Nevyhnutnosť pacienta byť zaočkovaný proti *Neisseria meningitidis* dva týždne pred začiatkom podávania ekulizumabu a/alebo podať antibiotickú profylaxiu. Pacienti musia byť očkovaní a preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- Varovanie týkajúce sa obsahu sorbitolu a rizík pre pacientov s HFI pri expozícii intravenózne podanému sorbitolu.
- Kontraindikácie lieku BEKEMV u pacientov s HFI (bez ohľadu na ich vek) a u detí vo veku menej ako 2 roky, ktoré ešte nemusia mať diagnostikovanú HFI.
- Nutnosť vysvetliť a uistiť sa, že pacient/rodič/opatrovateľ porozumel:
 - rizikám liečby ekulizumabom
 - prejavom a symptómom sepsy/závažnej infekcie a ako postupovať
 - príručke pre pacienta/rodiča/opatrovateľa a jej obsahu
 - potrebe mať pri sebe kartu pacienta a informovať každého zdravotníckeho pracovníka o liečbe ekulizumabom
 - požiadavke vakcinácie/antibiotickej profylaxie a revakcinácie podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie
 - rizikám závažných metabolických poškodení v dôsledku liečby liekom BEKEMV, ak má pacient zároveň aj HFI

Edukačné materiály pre pacientov/rodičov/opatrovateľov majú obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa

- Príručku pre pacienta/rodiča/opatrovateľa
- Kartu pacienta

Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa má obsahovať nasledujúce kľúčové informácie:

- Liečba ekulizumabom zvyšuje riziko závažnej infekcie, vyvolanej najmä *Neisseria meningitidis* a inými druhmi baktérie *Neisseria*, vrátane diseminovanej gonorey.
- Prejavy a symptómy závažnej infekcie a nutnosť okamžitej lekárskej starostlivosti.
- Karta pacienta a potreba nosiť ju stále so sebou a povedať každému ošetrojúcemu zdravotníckemu pracovníkovi o liečbe ekulizumabom.
- Dôležitosť meningokokovej vakcinácie pred začiatkom liečby ekulizumabom a/alebo podaním antibiotickej profylaxie.
- Pacient musí byť očkovaný a preočkovaný podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- U detí potreba zaočkovania proti pneumokokom a *Haemophilus influenzae* pred začiatkom liečby ekulizumabom.
- Riziko závažných komplikácií trombotickej mikroangiopatie (pri aHUS) po vysadení/odložení podania ekulizumabu, ich prejavy, symptómy a odporúčanie na konzultáciu u predpisujúcej osoby pred ukončením liečby/odložením podania ekulizumabu.
- Riziká závažných metabolických poškodení (potenciálne život ohrozujúcich) v dôsledku liečby liekom BEKEMV, ak má pacient zároveň aj HFI.
- Kontraindikácie lieku BEKEMV u pacientov s HFI (bez ohľadu na ich vek) a u dojčiat a detí vo veku menej ako 2 roky, ktoré ešte nemusia mať diagnostikovanú HFI.

Karta pacienta má obsahovať:

- Prejavy a symptómy infekcie a sepsy.
- Varovanie, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sú prítomné vyššie uvedené skutočnosti.
- Vyhlásenie, že pacient dostáva ekulizumab.
- Vyhlásenie, že pacient musí byť očkovaný alebo preočkovaný podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- Na karte pacienta má byť uvedený dátum očkovania a dátum preočkovania.
- Varovanie týkajúce sa obsahu sorbitolu a potenciálne život ohrozujúcich rizík u pacientov s HFI, ktorí boli vystavení intravenóznemu podaniu liekov obsahujúcich sorbitol.
- Kontraindikácie lieku BEKEMV u pacientov s HFI (bez ohľadu na ich vek) a u dojčiat a detí vo veku menej ako 2 roky, ktoré ešte nemusia mať diagnostikovanú HFI.
- Kontaktné informácie, kde môže zdravotnícky pracovník získať ďalšie informácie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii pošle predpisujúcim lekárom alebo lekárnikom, ktorí predpísali/vydali BEKEMV, raz ročne pripomienku, aby predpisujúci lekár/lekárnik skontroloval, či je potrebná (re)-vakcinácia svojich pacientov liečených liekom BEKEMV proti *Neisseria meningitidis*.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYT UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

BEKEMV 300 mg koncentrát na infúzny roztok
ekulizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, edetát disodný (EDTA), sorbitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka 30 ml (10 mg/ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.

Po zriedení je konečná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 5 mg/ml.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Pacientom s hereditárnou intoleranciou fruktózy (HFI) a deťom vo veku < 2 roky sa tento liek nesmie podávať kvôli obsahu sorbitolu.

Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).

Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1727/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU

BEKEMV 300 mg koncentrát na infúzny roztok
ekulizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Kyselina octová, hydroxid sodný, edetát disodný (EDTA), sorbitol, polysorbát 80 a voda na injekcie.
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po zriedení.
Po zriedení je konečná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 5 mg/ml.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1727/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BEKEMV 300 mg koncentrát na infúzny roztok ekulizumab

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

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je BEKEMV a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BEKEMV
3. Ako používať BEKEMV
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BEKEMV
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je BEKEMV a na čo sa používa

Čo je BEKEMV

BEKEMV obsahuje liečivo ekulizumab a patrí do liekovej triedy nazývanej monoklonálne protilátky. Ekulizumab sa viaže na špecifický proteín v tele, ktorý spôsobuje zápal a inhibuje ho a tak zabráňuje systémom tela atakovať a ničiť zraniteľné krvné bunky alebo obličky.

Na čo sa používa BEKEMV

Paroxysmálna nočná hemoglobinúria

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

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

BEKEMV sa tiež používa na liečbu dospelých a detských pacientov s určitým typom ochorenia postihujúceho krvný systém a obličky, ktoré sa nazýva atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS). U pacientov s aHUS obličky a krvné bunky, vrátane krvných doštičiek, môžu byť zapálené, čo môže viesť k nízkemu počtu krvných buniek (trombocytopenia a anémia), zníženej alebo chýbajúcej funkcii obličiek, krvným zrazeninám, únave a ťažkostiam vo fungovaní. Ekulizumab môže

blokovať zápalovú odpoveď tela a jeho schopnosť napadnúť a zničiť jeho vlastné citlivé krvné a obličkové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete BEKEMV

Nepoužívajte BEKEMV

- Ak ste alergický na ekulizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak máte neznášanlivosť fruktózy, pomerne zriedkavé genetické ochorenie, pri ktorom sa nevytvára enzým na štiepenie fruktózy.
- Deti vo veku menej ako 2 roky nesmú používať tento liek. Tento liek obsahuje sorbitol a sorbitol môže byť smrteľný pri dedičnej neznášanlivosti fruktózy (skratka HFI, z anglického *Hereditary Fructose Intolerance*). U dojčiat a detí vo veku menej ako 2 roky HFI ešte nemusí byť diagnostikovaná. (Pozri osobitné upozornenia na konci tejto časti pod podnázvom „BEKEMV obsahuje sorbitol“).
- Ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii, pokiaľ neužívate antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní.
- Ak máte meningokokovú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Upozornenie na meningokokové a iné infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria*

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

Pred použitím lieku BEKEMV sa poraďte s lekárom a presvedčte sa, že najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby ste boli zaočkovaný proti *Neisseria meningitidis*, organizmu, ktorý zapríčiňuje meningokokovú infekciu, alebo že užívate antibiotiká na zníženie rizika infekcie po dobu 2 týždňov po očkovaní.

Uistite sa, že vaše súčasné očkovanie proti meningokokom je ešte účinné. Takisto je treba vedieť, že očkovanie nemusí zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár v súlade s národnými odporúčaniami môže dospieť k záveru, že potrebujete ďalšie opatrenia na prevenciu infekcie.

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

Príznaky meningokokovej infekcie

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

Ak budete pociťovať niektorý z nasledovných príznakov, okamžite informujte svojho lekára:

- bolesti hlavy s nevoľnosťou alebo vracaním,
- bolesti hlavy so stuhnutým krkom alebo stuhnutým chrbtom,
- horúčka,
- vyrážka,
- zmätenosť,
- silné bolesti svalov v kombinácii s chrípkovými príznakmi,
- citlivosť na svetlo.

Liečba meningokokovej infekcie počas cestovania

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

Infekcie

Ak máte nejaké infekcie, informujte o tom svojho lekára skôr ako začnete liečbu liekom BEKEMV.

Alergické reakcie

BEKEMV obsahuje proteín a proteíny môžu u niektorých ľudí spôsobovať alergické reakcie.

Deti a dospievajúci

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

Ľudia vo vyššom veku

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

Iné lieky a BEKEMV

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

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

Ženy v plodnom veku

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

BEKEMV obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 50 mg sorbitolu v každom ml.

Sorbitol je zdrojom fruktózy. Ak vy (alebo vaše dieťa) máte dedičnú neznášanlivosť fruktózy (skratka HFI, z anglického *Hereditary Fructose Intolerance*), zriedkavé genetické ochorenie, vy (alebo vaše dieťa) nesmiete dostať tento liek. Pacienti s HFI nevedia rozložiť (spracovať) fruktózu, čo môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky.

Ak vy (alebo vaše dieťa) máte HFI alebo vaše dieťa už viac nemôže prijímať sladké jedlá alebo nápoje, pretože pociťuje nevoľnosť, vracia alebo má nepríjemné pocity, ako napríklad nafukovanie, žalúdočné kŕče alebo hnačku, musíte to oznámiť svojmu lekárovi predtým, ako dostanete tento liek.

Sodík

BEKEMV obsahuje sodík po zriedení chloridom sodným.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na dávku, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) obsahuje tento liek 0,34 g sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) na 180 ml v maximálnej dávke. To sa rovná 17,0 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Mali by ste to vziať do úvahy, ak máte diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

Po zriedení injekčným roztokom chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) obsahuje tento liek 0,18 g sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) na 180 ml v maximálnej dávke, to sa rovná 9,0 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Mali by ste to vziať do úvahy, ak máte diétu s kontrolovaným príjmom sodíka.

Ak zdravotnícky pracovník zriedi injekčné liekovky lieku BEKEMV 5 % roztokom glukózy, liek obsahuje v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Polysorbát 80

Tento liek obsahuje 3,0 mg polysorbátu 80 (E433) v každej injekčnej liekovke (30 ml injekčná liekovka), čo zodpovedá 0,3 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 10 kg a čo zodpovedá 0,6 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou 5 až < 10 kg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy/vaše dieťa máte/má nejaké známe alergie.

3. Ako používať BEKEMV

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

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

Pokyny na správne použitie

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

Ak používate tento liek na liečbu PNH

Pre dospelých:

- Úvodná fáza:

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

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

Ak používate tento liek na liečbu aHUS

Pre dospelých:

- Úvodná fáza:

Každý týždeň počas prvých štyroch týždňov vám lekár podá intravenóznú infúziu zriedeného lieku BEKEMV. Každá infúzia bude pozostávať z dávky 900 mg (3 injekčné liekovky s objemom 30 ml) a bude trvať 25 – 45 minút (35 minút $\pm$ 10 minút).

- Udržiavacia fáza:
- V piaty týždeň vám lekár podá intravenóznú infúziu zriedeného lieku BEKEMV v dávke 1 200 mg (4 injekčné liekovky s objemom 30 ml) trvajúcej 25 – 45 minút (35 minút $\pm$ 10 minút).
- Po piatom týždni vám lekár podá 1 200 mg zriedeného lieku BEKEMV každé dva týždne ako dlhodobú liečbu.

Pre deti a dospievajúcich:

- Deti a dospievajúci s PNH alebo aHUS a pacienti s telesnou hmotnosťou 40 kg a vyššou sa liečia podľa dávkovania pre dospelých.
- Deti a dospievajúci s PNH alebo aHUS a pacienti s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg si vyžadujú menšiu dávku na základe ich telesnej hmotnosti. Váš lekár ju vypočíta.

Pre deti a dospievajúcich s PNH alebo aHUS vo veku viac ako 2 roky a s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg:

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

Osoby, ktoré podstupujú výmenu plazmy, môžu dostávať dodatočné dávky lieku BEKEMV.

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

Ak použijete viac lieku BEKEMV, ako máte

Ak máte podozrenie, že vám náhodne podali vyššiu ako predpísanú dávku lieku BEKEMV, poraďte sa s lekárom.

Ak zabudnete prísť na návštevu súvisiacu s podaním lieku BEKEMV

Ak zabudnete prísť, okamžite požiadať o radu svojho lekára a pozrite si nasledujúcu časť „Ak prestanete používať BEKEMV“.

Ak prestanete používať BEKEMV na PNH

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

Medzi riziká ukončenia liečby liekom BEKEMV patrí zvýšený rozklad vašich červených krviniek, ktorý u vás môže spôsobiť:

- významný pokles počtu vašich červených krviniek (anémia),
- zmätenosť alebo zmenu vašej pozornosti,
- bolesti na prsiach alebo angínu,
- zvýšenie hladiny kreatinínu v sére (problémy s obličkami), alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

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

Ak prestanete používať BEKEMV na aHUS

Prerušenie alebo ukončenie liečby liekom BEKEMV môže spôsobiť, že sa vaše aHUS príznaky vrátia. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Váš lekár vás bude chcieť podrobne sledovať.

Riziká ukončenia liečby liekom BEKEMV zahŕňajú zvýšenie zápalu vašich krvných doštičiek, čo môže spôsobiť:

- významný pokles vašich krvných doštičiek (trombocytopenia),
- významné zvýšenie odumierania červených krviniek,
- znížené močenie (problémy s vašimi obličkami),
- zvýšenie vašej hladiny sérového kreatinínu (problémy s obličkami),
- zmätenosť alebo zmenu vašej pozornosti,
- bolesť na hrudi alebo angínu,
- dýchavičnosť alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť hlavy

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

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

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

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

Zriedkavé (môžu postihovať až 1 z 1 000 osôb)

- plesňová infekcia (aspergilová infekcia), infekcia kĺbov (bakteriálna artritída), infekcia spôsobená baktériami rodu *Haemophilus*, impetigo, bakteriálna sexuálne prenosná choroba (gonorea-kvapavka)
- kožný nádor (melanóm), poruchy kostnej drene
- odumieranie červených krviniek (hemolýza), zhlukovanie buniek, abnormálny faktor zrážania, abnormálne zrážanie krvi
- ochorenie s hyperaktivitou štítnej žľazy (Gravesova choroba)

- abnormálne sny
- podráždenie očí
- modriny
- nezvyčajný spätný tok potravy zo žalúdka, bolesť d'asien
- zožltnutie kože a/alebo očí (žltacka)
- porucha zafarbenia kože
- kŕče svalov v ústach, opuch kĺbov
- menštruačná porucha
- nezvyčajné vytekanie podaného (infundovaného) lieku zo žily, nezvyčajné pocity v mieste podania infúzie, pocit horúčavy

Neznáme (z dostupných údajov)

- poškodenie pečene

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať BEKEMV

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčné liekovky s liekom BEKEMV v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky **len jednorazovo počas maximálne 7 dní**. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Po nariadení sa má liek použiť do 24 hodín.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BEKEMV obsahuje

- Liečivo je ekulizumab (300 mg/30 ml v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 10 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú:
 - kyselina octová,
 - hydroxid sodný (E524),
 - edetát disodný (EDTA),
 - sorbitol (E420, pozri časť 2 „BEKEMV obsahuje sorbitol“),
 - polysorbát 80 (E433) (rastlinného pôvodu),
 - voda na injekcie

BEKEMV obsahuje sorbitol, sodík a polysorbát 80. Pozri časť 2.

Ako vyzerá BEKEMV a obsah balenia

BEKEMV je koncentrát na infúzny roztok (30 ml v jednej injekčnej liekovke – veľkosť 1 balenia).
BEKEMV je číry až opalescenčný, bezfarebný až slabožltý roztok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Pokyny na používanie pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí zaobchádzajú s liekom BEKEMV

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

1. Ako sa BEKEMV dodáva?

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

2. Pred podaním

Zriedenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, zvlášť vzhľadom na asepsu.

BEKEMV má na podávanie pripravovať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník dodržiavajúci aseptický postup.

- Roztok lieku BEKEMV vizuálne skontrolujte na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.
- Odsajte požadované množstvo lieku BEKEMV z injekčnej liekovky (liekoviek) použitím sterilnej injekčnej striekačky.
- Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.
- Zriedte BEKEMV na konečnú koncentráciu 5 mg/ml (pôvodná koncentrácia vydelená dvomi) pridaním príslušného množstva riediaceho roztoku do infúzneho vaku.
 - Pre dávky 300 mg použite 30 ml lieku BEKEMV (10 mg/ml) a pridajte 30 ml riediaceho roztoku.
 - Na dávky 600 mg použite 60 ml lieku BEKEMV a pridajte 60 ml riediaceho roztoku.
 - Na dávky 900 mg použite 90 ml lieku BEKEMV a pridajte 90 ml riediaceho roztoku.
 - Na dávky 1 200 mg použite 120 ml lieku BEKEMV a pridajte 120 ml riediaceho roztoku.Konečné množstvo zriedeného roztoku lieku BEKEMV 5 mg/ml je 60 ml na 300 mg dávky, 120 ml na 600 mg dávky, 180 ml na 900 mg dávky alebo 240 ml na 1 200 mg dávky.
- Riediace roztoky sú injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčný roztok chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) alebo 5 % glukózy vo vode.
- Infúzny vak obsahujúci zriedený roztok lieku BEKEMV jemne premiešavajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku a riediaceho roztoku.
- Pred podávaním nechajte nariadený roztok ohriať sa na izbovú teplotu [18 °C – 25 °C] pôsobením teploty prostredia.
- Zriedený roztok sa nesmie zahrievať v mikrovlnnej rúre ani iným zdrojom tepla ako pôsobením izbovej teploty.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke.
- Zriedené roztoky lieku BEKEMV možno uchovávať pri teplote 2 °C – 8 °C najdlhšie 24 hodín pred podávaním.

3. Podávanie

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

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

4. Zvláštné zaobchádzanie a uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom. Injekčné liekovky lieku BEKEMV v pôvodnom obale môžu byť vybraté z chladničky **len jednorazovo počas maximálne 7 dní**. Na konci tohto obdobia sa môže liek vrátiť späť do chladničky.

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