

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

BEKEMV 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ekulizumab je humanizirano monoklonsko protitelo IgG_{2/4κ}, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA iz celične linije CHO.

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine vsebuje 50 mg sorbitola. Ena viala vsebuje 1500 mg sorbitola.

Ena viala vsebuje 3,0 mg polisorbata 80 (30-ml viala).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina s pH 5,2 in osmolalnostjo približno 250-350 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BEKEMV je indicirano pri odraslih in otrocih za zdravljenje:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

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

Odmerjanje

PNH pri odraslih bolnikih

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

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

aHUS pri odraslih bolnikih

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

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

PNH in aHUS pri pediatričnih bolnikih

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

Zdravilo BEKEMV je kontraindicirano pri otrocih, mlajših od 2 let (glejte poglavje 4.3).

Pri pediatričnih bolnikih s PNH ali aHUS starejših od 2 let in s telesno maso manj kot 40 kg je shema odmerjanja zdravila BEKEMV sestavljena iz:

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

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

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

Vrsta intervencije s plazmo	Zadnji odmerek zdravila BEKEMV	Dodatni odmerek zdravila BEKEMV ob vsaki intervenciji s PP/PE/PI	Časovno usklajevanje dodatnega odmerka zdravila BEKEMV
Plazmafereza ali izmenjalna transfuzija s plazmo	300 mg	300 mg na vsako plazmaferezo ali izmenjavo plazme	Znotraj 60 minut po vsaki plazmaferezi ali izmenjavi plazme
	≥ 600 mg	600 mg na vsako plazmaferezo ali izmenjavo plazme	
Infuzija sveže zmrznjene plazme	≥ 300 mg	300 mg na infuzijo sveže zmrznjene plazme	60 minut pred vsako infuzijo sveže zmrznjene plazme

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

Spremljanje zdravljenja

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

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

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

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost zdravila BEKEMV pri bolnikih z okvaro jeter ni bila preučena (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

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

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Razredčena raztopina zdravila BEKEMV se daje v obliki 25–45-minutne (35 minut ± 10 minut) intravenske infuzije pri odraslih oziroma 1–4-urne intravenske infuzije pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 18 let, s pomočjo kapalnega sistema, brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke. Razredčene raztopine zdravila BEKEMV med dajanjem bolniku ni treba zaščititi pred svetlobo.

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

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

Reakcije na infuzijo so opisane v poglavjih 4.4 in 4.8.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na ekulizumab ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo BEKEMV je kontraindicirano pri osebah z dedno intoleranco na fruktozo. Pred uvedbo zdravljenja je treba izključiti dedno intoleranco na fruktozo na podlagi kliničnih razlogov glede na starost bolnika (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo BEKEMV je kontraindicirano pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, saj pri njih dedna intoleranca na fruktozo morda še ni diagnosticirana (glejte poglavje 4.4).

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni pričakovati, da bi zdravilo BEKEMV vplivalo na aplastično komponento anemije pri bolnikih s PNH.

Meningokokna okužba

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

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

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

Druge sistemske okužbe

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

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

Reakcije na infuzijo

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

Imunogenost

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

Imunizacija

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

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

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

Antikoagulantna terapija

Zdravljenje z zdravilom BEKEMV ne sme spremeniti antikoagulantne terapije.

Laboratorijsko spremljanje bolnikov s PNH

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

Laboratorijsko spremljanje bolnikov z aHUS

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

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih s PNH

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

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

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih z aHUS

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

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

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

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

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

Izobraževalno gradivo

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

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Sorbitol

1 ml zdravila vsebuje 50 mg sorbitola (E420). Bolniki z dedno intoleranco na fruktozo ne smejo jemati tega zdravila. Pri osebah z dedno intoleranco na fruktozo, starejših od 2 let, se razvije spontana averzija za hrano, ki vsebuje fruktozo, lahko tudi v kombinaciji z nastankom simptomov (bruhanje, prebavne motnje, apatija, zaostajanje v višini in telesni masi). Zato mora biti pred dajanjem zdravila BEKEMV pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance na fruktozo. Če se zdravilo uporabi nenamerno in obstaja sum na intoleranco na fruktozo, je treba infundiranje takoj prekiniti, ponovno vzpostaviti normalno glikemijo in z intenzivno nego stabilizirati delovanje organov (glejte poglavje 4.3).

Pri dojenčkih in otrocih (mlajših od 2 let) dedna intoleranca na fruktozo morda še ni diagnosticirana. Zdravila, ki vsebujejo sorbitol/fruktozo, aplicirana intravensko, so lahko življenjsko ogrožajoča in morajo biti pri tej starostni skupini kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

Natrij

Viale zdravila BEKEMV vsebujejo manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Po redčenju s 5-% raztopino glukoze je zdravilo v bistvu »brez natrija«.

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo pri največjem odmerku vsebuje 0,34 g natrija na 180 ml, kar je enako 17,0 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Po redčenju s 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo pri največjem odmerku vsebuje 0,18 g natrija na 180 ml, kar je enako 9,0 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 3,0 mg polisorbata 80 (E433) v eni viali (30-ml viala), kar je enako 0,3 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso več kot 10 kg in je enako 0,6 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za pediatrične bolnike s telesno maso od 5 kg do < 10 kg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Sledljivost

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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

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

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

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

Nosečnost

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

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

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

Dojenje

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

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

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

Seznam neželenih učinkov v preglednici

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

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

Organski sistem glede na MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Infekcijske in parazitske bolezni		pljučnica, okužba zgornjih dihal, bronhitis, vnetje nosu in žrela, okužba sečil, oralni herpes	meningokokna okužba ^b , sepsa, septični šok, peritonitis, okužba spodnjih dihal, okužba z glivicami, virusna okužba, absces ^a , celulitis, gripa, okužba prebavil, cistitis, okužba, sinuzitis, vnetje dlesni	okužba z glivo <i>Aspergillus</i> ^c , bakterijski artritis ^c , gonokokna okužba, genitourinarnega trakta, okužba z bakterijo <i>Haemophilus</i> , impetigo	
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				maligni melanom, mielodisplastični sindrom	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		levkopenija, anemija	trombocitopenija, limfopenija	hemoliza*, abnormalni faktor strjevanja krvi, aglutinacija rdečih krvničk, koagulopatija	

Organski sistem glede na MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni imunskega sistema			anafilaktična reakcija, preobčutljivost		
Bolezni endokrinega sistema				Gravesova bolezen	
Presnovne in prehranske motnje			izguba apetita		
Psihiatrične motnje		nespečnost	depresija, anksioznost, nihanje razpoloženja, motnje spanja	nenormalne sanje	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica	mravljinčenje, tremor, disgevizija, sinkopa		
Očesne bolezni			zamegljen vid	draženje veznice	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			tinitus, vrtoglavica		
Srčne bolezni			palpitacije		
Žilne bolezni		hipertenzija	pospešena hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, venske motnje	hematom	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		kašelj, bolečina v ustih in žrelu	dispneja, epistaksa, draženje v žrelu, zamašen nos, rinoreja		
Bolezni prebavil		driska, bruhanje, navzea, bolečina v trebuhu	zaprtje, dispepsija, napihnjen trebuh	gastroezofagealna refluksna bolezen, boleče dlesni	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zvišana alanin aminotransferaza, zvišana aspartat aminotransferaza, zvišana gamaglutamil transferaza	zlatenica	poškodba jeter ^d
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, pruritus, alopecija	urtikarija, eritem, petehije, hiperhidroza, suha koža, dermatitis	razbarvanje kože	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		artralgija, mialgija, bolečina v okončini	mišični spazmi, kostna bolečina, bolečina v hrbtu, bolečina v vratu	trizem, otekanje sklepa	
Bolezni sečil			okvara ledvic, disurija, hematurija		

Organski sistem glede na MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Motnje reprodukcije in dojk			spontana erekcija penisa	menstrualne motnje	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		pireksija, utrujenost, gripi podobna bolezen	edem, nelagodje v prsnem košu, astenija, bolečina v prsnem košu, bolečina na mestu infundiranja, mrzlica	ekstravazacija, mravljinčenje na mestu infundiranja, občutek vročine	
Preiskave			znižan hematokrit, znižan hemoglobin	pozitiven Coombsov test ^c	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija, povezana z infuzijo			

Vključene študije: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozitis (C99-006), refraktarna gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriaza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). Verzija MedDRA 26.1.

* Glejte »Opis izbranih neželenih učinkov«.

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

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

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

^d Pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov v obdobju trženja.

Opis izbranih neželenih učinkov

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

Protitelesa proti ekulizumabu so bila ugotovljena pri bolnikih s PNH in aHUS. Kot pri vseh beljakovinah obstaja možnost za pojav imunogenosti.

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

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

Pediatrična populacija

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

Varnostni profil pri pediatričnih bolnikih z aHUS (starih od 2 meseca do manj kot 18 let), ki so bili vključeni v študije aHUS C08-002, C08-003, C09-001r in C10-003, se je zdel podoben kot tisti, ki so

ga opazovali pri odraslih bolnikih z aHUS. Varnostni profili pri različnih pediatričnih starostnih podskupinah so se zdeli podobni.

Druge posebne populacije

Starejši

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

Bolniki z drugimi boleznimi

Podatki o varnosti iz drugih kliničnih študij

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ01

Zdravilo BEKEMV je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila www.ema.europa.eu.

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

Zdravilo BEKEMV se proizvaja v celični liniji CHO in je prečiščeno z afinitetno in ionsko izmenjevalno kromatografijo. Proces proizvodnje osnovne učinkovine vključuje tudi specifične postopke inaktivacije in odstranitve virusov.

Mehanizem delovanja

Ekulizumab, učinkovina zdravila BEKEMV, je zaviralec terminalnega komplementa, ki se specifično veže na beljakovino komplementa C5 z visoko afiniteto in s tem zavira njeno cepitev na C5a in C5b

ter preprečuje nastanek terminalnega kompleksa komplementa C5b-9. Ekulizumab ohrani prvotne komponente aktivacije komplementa, ki so bistvene za opsonizacijo mikroorganizmov in očistek imunskih kompleksov.

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

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

Pri PNH je kronična uporaba zdravila BEKEMV povzročila hitro in trajno zmanjšanje hemolize, pogojene s komplementom.

Pri bolnikih z aHUS sta zaradi zdravljenja z ekulizumabom zavrti nekontrolirana aktivacija terminalnega komplementa in posledična trombotična mikroangiopatija, ki je posredovana s komplementom. Pri vseh bolnikih, ki so prejeli ekulizumab po priporočilih, je prišlo do hitrega in vztrajnega zmanjšanja aktivnosti terminalnega komplementa. Pri vseh bolnikih z aHUS serumske koncentracije ekulizumaba približno 50–100 mikrogramov/ml zadoščajo za praktično popolno zavrtje aktivnosti terminalnega komplementa.

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

Klinična učinkovitost in varnost

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Varnost in učinkovitost ekulizumaba pri bolnikih s PNH s hemolizo so preučevali v okviru 26-tedenske randomizirane dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije (C04-001). Bolniki s PNH so bili z ekulizumabom zdravljeni tudi v okviru 52-tedenske študije z enim krakom (C04-002) ter v okviru dolgoročne podaljšane študije (E05-001). Pred pričetkom jemanja ekulizumaba so bili bolniki cepljeni proti meningokokom. V vseh študijah je bil odmerek ekulizumaba 600 mg vsakih 7 ± 2 dni v obdobju 4 tednov, čemur je sledil odmerek 900 mg 7 ± 2 dni kasneje in nato odmerek 900 mg vsakih 14 ± 2 dni med celotnim trajanjem študije. Ekulizumab je bil apliciran v obliki 25–45-minutne (35 minut $\pm$ 10 minut) intravenske infuzije. Zasnovali so tudi opazovalni, neintervencijski register bolnikov s PNH (M07-001) za opredelitev naravnega poteka PNH pri nezdravljenih bolnikih in kliničnih izidov med zdravljenjem z ekulizumabom.

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

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

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

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

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

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

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

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	P-vrednost	Ekulizumab N = 97	P-vrednost
Odstotek bolnikov s stabilizirano ravno hemoglobina ob koncu študije	0	49	< 0,001	N/A	
Koncentrirani eritrociti, prejeti s transfuzijo med zdravljenjem (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Nepotrebnost transfuzije med zdravljenjem (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Raven LDH ob koncu študije (mediana, enot/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ekulizumab N = 43	P-vrednost	Ekulizumab N = 97	P-vrednost
LDH AUC ob koncu študije (mediana, enot/l × dan)	411 822	58 587	< 0,001	632 264	< 0,001
Prosti hemoglobin ob koncu študije (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Utrujenost po FACIT (velikost učinka)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

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

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

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

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

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

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

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

Atipični hemolitično uremični sindrom

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

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

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

Primarna končna cilja sta vključevala spremembo števila trombocitov od izhodišča v študiji C08-002A/B in stanje brez dogodkov trombotične mikroangiopatije v študiji C08-003A/B. Dodatni končni cilji so vključevali delež intervencij TMA, hematološko normalizacijo, popoln TMA odgovor, spremembe LDH, ledvično funkcijo in kakovost življenja. Stanje brez TMA dogodkov je bilo definirano kot odsotnost naslednjih parametrov vsaj 12 tednov: znižanje števila trombocitov za > 25 % od izhodišča, PE/PI in nova dializa. Intervencije TMA so bile definirane kot PE/PI ali nova dializa. Hematološka normalizacija je bila definirana kot normalizacija števila trombocitov in stabilna raven LDH ob ≥ 2 zaporednih meritvah v ≥ 4 tednih. Popoln TMA odgovor je bil definiran kot hematološka normalizacija in ≥ 25 % znižanje ravni serumskega kreatinina, ki je bilo stabilno ob ≥ 2 zaporednih meritvah v ≥ 4 tednih. Izhodiščne značilnosti so prikazane v preglednici 5.

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

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

Bolniki v študiji aHUS C08-002A/B so prejeli ekulizumab najmanj 26 tednov. Po zaključenem začetnem 26-tedenskem obdobju zdravljenja je večina bolnikov nadaljevala zdravljenje z ekulizumabom in je bila vključena v podaljšek študije. V študiji aHUS C08-002A/B je bilo mediano trajanje zdravljenja z ekulizumabom približno 100 tednov (razpon: 2 tedna do 145 tednov). Po začetku zdravljenja z ekulizumabom so opazili znižanje aktivnosti terminalnega kompleksa in zvišanje števila trombocitov glede na izhodišče. Znižanje aktivnosti terminalnega kompleksa so opazili pri vseh bolnikih po začetku zdravljenja z ekulizumabom. V preglednici 6 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo aHUS C08-002A/B. Vse stopnje ciljev študije učinkovitosti so se

izboljšale ali ostale nespremenjene ves čas dvehletnega zdravljenja. Vsi bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, so vzdrževali popoln TMA odgovor. Ko so zdravljenje nadaljevali po 26. tednu, sta še dva dodatna bolnika dosegla in vzdrževala popoln TMA odgovor zaradi normalizacije LDH (1 bolnik) in znižanja serumskega kreatinina (2 bolnika).

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

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

Bolniki v študiji aHUS C08-003A/B so prejeli ekulizumab najmanj 26 tednov. Po zaključenem začetnem 26-tedenskem obdobju zdravljenja je večina bolnikov nadaljevala zdravljenje z ekulizumabom in je bila vključena v podaljšek študije. V študiji aHUS C08-003A/B je bilo mediano trajanje zdravljenja z ekulizumabom približno 114 tednov (razpon: od 26 do 129 tednov). V preglednici 6 je povzetek rezultatov učinkovitosti za študijo aHUS C08-003A/B. V študiji aHUS C08-003A/B so podobne učinke zdravljenja z ekulizumabom opažali pri bolnikih z identificiranimi mutacijami genov, ki kodirajo proteine regulatornih faktorjev komplementa, ali brez njih. Znižanje aktivnosti terminalnega komplementa so opazili pri vseh bolnikih po začetku zdravljenja z ekulizumabom. Vse stopnje ciljev študije učinkovitosti so se izboljšale ali ostale nespremenjene ves čas dvehletnega zdravljenja. Vsi bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje, so vzdrževali popoln TMA odgovor. Ko so zdravljenje nadaljevali po 26. tednu, je še šest dodatnih bolnikov doseglo in vzdrževalo popoln TMA odgovor zaradi znižanja serumskega kreatinina. Noben bolnik ob zdravljenju z ekulizumabom ni potreboval nove dialize. Ledvično delovanje, ki ga merimo z mediano eGFR, se je izboljšalo med zdravljenjem z ekulizumabom.

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

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

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	pri 26 tednih	pri 2 letih ¹	pri 26 tednih	pri 2 letih ¹
Hematološka normalizacija, n (%) (95-% IZ)	13 (76) (50–93)	15 (88) (64–99)	18 (90) (68–99)	18 (90) (68–99)
Popoln TMA odgovor, n (%) (95-% IZ)	11(65) (38–86)	13(76) (50–93)	5 (25) (9–49)	11(55) (32–77)

¹ Ob koncu zbiranja podatkov (20. aprila 2012).

² Študija C08-002: 3 bolniki so prejeli ESA, kar je bilo prekinjeno po začetku zdravljenja z ekulizumabom.

³ Študija C08-003: 8 bolnikov je prejelo ESA, kar je bilo prekinjeno pri 3 med zdravljenjem z ekulizumabom.

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

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

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

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

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

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

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

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

Dolgotrajnejše zdravljenje z ekulizumabom (mediana 52 tednov, razpon od 15 do 126 tednov) je bilo povezano z zvečano pogostnostjo klinično pomembnih izboljšanj pri odraslih bolnikih z aHUS. Ko se je zdravljenje z ekulizumabom nadaljevalo več kot 26 tednov, so trije dodatni bolniki (vsega skupaj 63 % bolnikov) dosegli popoln odziv TMA, štirje dodatni bolniki (vsega skupaj 98 % bolnikov) pa so dosegli hematološko normalizacijo. Pri zadnjem ocenjevanju je 25 od 41 bolnikov (61 %) doseglo izboljšanje eGFR za ≥ 15 ml/min/1,73 m² od izhodišča.

Pediatrična populacija**Paroksizmalna nočna hemoglobinurija**

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

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

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

	Povprečje (SD)	P-vrednost	
		Wilcoxonov predznačen rang	Parni t-test
Sprememba vrednosti LDH od izhodišča ob 12. tednu (enot/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
Površina pod krivuljo LDH (enot/l × dan)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Sprememba prostega plazemskega hemoglobina od izhodišča ob 12. tednu (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Sprememba velikosti klona tip III RBC od izhodišča (odstotek aberantnih celic)	1,80 (358,1)		
Sprememba na lestvici »PedsQL™4.0 Generic Core« od izhodišča ob 12. tednu (bolniki)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256

	Povprečje (SD)	P-vrednost	
		Wilcoxonov predznačen rang	Parni t-test
Sprememba na lestvici »PedsQL™4.0 Generic Core« od izhodišča ob 12. tednu (starši)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Sprememba na lestvici »PedsQL™ Multidimensional Fatigue« od izhodišča ob 12. tednu (bolniki)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Sprememba na lestvici »PedsQL™ Multidimensional Fatigue« od izhodišča ob 12. tednu (starši)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atipični hemolitično-uremični sindrom

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

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

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

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

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

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

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

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

*En bolnik je dosegel izboljšanje eGFR po transplantaciji ledvice

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

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

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

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

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

V preglednici 13 so povzeti rezultati učinkovitosti za študijo aHUS C10-003.

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

Parameter učinkovitosti	od 1 mesec do < 12 let (N = 18) pri 26 tednih	vsi bolniki (N = 22) pri 26 tednih
popolna hematološka normalizacija, n (%)	14 (78)	18 (82)
mediano trajanje popolne hematološke normalizacije, tedni (razpon) ¹	35 (13, 78)	35 (13, 78)
popoln TMA odgovor, n (%)	11 (61)	14 (64)
mediano trajanje popolnega TMA odgovora, tedni (razpon) ¹	40 (13, 78)	37 (13, 78)
stanje brez TMA dogodka, n (%)	17 (94)	21 (96)
95-% interval zaupanja	NA	77; 99
dnevni delež intervencij TMA, mediana (razpon)	NA	0,4 (0; 1,7)
pred zdravljenjem z ekulizumabom, mediana	NA	0 (0; 1,01)
ob zdravljenju z ekulizumabom, mediana		
izboljšanje eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
sprememba eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) po 26 tednih, mediana (razpon)	64 (0,146)	58 (0; 146)
izboljšanje CKD za ≥ 1 stadij, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
stanje brez dogodka PE/PI, n (%)	16 (89)	20 (91)
stanje brez dogodka nove dialize, n (%)	18 (100)	22 (100)
95-% interval zaupanja	NA	85; 100

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

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika in presnova učinkovine

Biotransformacija

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

Izločanje

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

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

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

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

Farmakokinetična analiza druge populacije s standardnim modelom z 1 razdelkom je bila narejena na FK podatkih večkratnih odmerkov pri 37 bolnikih z aHUS, ki so prejeli priporočeno shemo zdravljenja z ekulizumabom v študijah C08-002A/B in C08-003A/B. V tem modelu je bil tipičen očistek ekulizumaba pri tipičnem bolniku z aHUS, ki tehta 70 kg, $0,0139$ l/h in volumen porazdelitve je bil $5,6$ l. Razpolovni čas odstranjevanja je bil 297 h (približno $12,4$ dni).

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

Očistek in razpolovni čas ekulizumaba sta bila ocenjena tudi med intervencijami z izmenjavo plazme. Izmenjava plazme je imela za posledico približno 50% padec koncentracije ekulizumaba po enourni intervenciji in razpolovni čas odstranjevanja se je zmanjšal na $52,4$ ure.

Priporočeni so dodatni odmerki, kadar ekulizumab dajemo bolnikom z aHUS, ki prejeto infuzijo plazme ali imajo izmenjavo plazme (glejte poglavje 4.2).

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

FK parametri se skladajo s tistimi v populacijah z bolniki s PNH in aHUS.

Farmakodinamična aktivnost, izmerjena s koncentracijami prostega C5 $< 0,5$ mikrograma/ml, je v korelaciji z v bistvu popolno blokado aktivnosti terminalnega komplekta pri bolnikih s PNH in aHUS.

Posebne skupine bolnikov

Namenskih študij za oceno farmakokinetike ekulizumaba pri posebnih skupinah bolnikov na podlagi spola, rase, starosti (geriatrične) ali prisotnosti okvare ledvic ali jeter niso izvedli.

Populacijska FK (popFK) analiza podatkov, zbranih v študijah ekulizumaba, je pokazala, da spol, rasa, starost (geriatrična) ali prisotnost okvare funkcije ledvic ali jeter ne vplivajo na FK ekulizumaba.

Pediatrična populacija

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

pri PNH in aHUS telesna masa pomembna sospremenljivka, ki zahteva odmerjanje glede na telesno maso pri pediatričnih bolnikih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

očetna kislina
natrijev hidroksid (E524)
dinatrijev edetat (EDTA)
sorbitol (E420)
polisorbat 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po redčenju je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost med uporabo za naslednje:

- poliolefinske infuzijske vrečke: 14 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, nato pa do 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali sobni temperaturi
- polivinilkloridne infuzijske vrečke: 48 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C ali sobni temperaturi

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja zdravila med uporabo in za pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Načeloma čas shranjevanja zdravila med uporabo ne sme presegati 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Viale zdravila BEKEMV v originalni ovojnini lahko vzamete iz hladilnika **samo enkrat za največ 7 dni**. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa I) z elastomernim zamaškom in aluminijastim obročkom s pokrovčkom tipa »flip-off«.

Pakiranje z eno vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred uporabo je treba vizualno pregledati ali raztopina zdravila BEKEMV vsebuje delce in ali je razbarvana.

Navodila

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

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

Priporočeni odmerek prenesite v infuzijsko vrečko.

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

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

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

Pred uporabo razredčeno raztopino izpostavite temperaturi okolice in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo.

Neuporabljene ostanke v viali zavržite.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1727/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. april 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

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

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

- Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora s pristojnim nacionalnim organom uskladiti podrobnosti izobraževalnega gradiva, vključno s kartico za bolnika, ter na nacionalni ravni izvesti programe, ki bodo zagotovili, da:

1. Vsi zdravniki, ki smejo predpisovati ekulizumab, prejmejo ustrezno izobraževalno gradivo.
2. Vsi bolniki, ki se zdravijo z ekulizumabom, prejmejo kartico za bolnika.
3. Zdravniki, ki predpisujejo zdravilo ali farmacevti, ki bodo izdali zdravilo BEKEMV, prejmejo opomnik za cepljenje.

Izobraževalno gradivo mora biti skladno z dogovorom s pristojnim nacionalnim organom in mora vsebovati naslednje:

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

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila
- vodnik za zdravstvene delavce

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

- Zdravljenje z ekulizumabom zveča tveganje za hude okužbe in sepso, zlasti z bakterijo *Neisseria meningitidis* in drugimi vrstami *Neisseria*, vključno z diseminirano gonorejo.
- Vse bolnike je treba spremljati za znake meningokoknih okužb.
- Bolnike je treba dva tedna pred prejemom ekulizumaba cepiti proti bakteriji *Neisseria meningitidis* in/ali morajo prejeti ustrezno antibiotično profilakso. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Opozorilo o vsebnosti sorbitola in tveganjih za bolnike z dedno intoleranco na fruktozo, ki so intravensko izpostavljeni sorbitolu.
- Kontraindikacija zdravljenja z zdravilom BEKEMV pri bolnikih z dedno intoleranco na fruktozo (ne glede na njihovo starost) in otrocih, mlajših od 2 let, pri katerih dedna intoleranca na fruktozo morda še ni diagnosticirana.
- Bolnikom/staršem/skrbnikom je treba razložiti in se prepričati, da razumejo naslednje:
 - tveganja zdravljenja z ekulizumabom,
 - znake in simptome sepse/hude okužbe in kaj morajo storiti v takem primeru,
 - vodnike za bolnike/starše/skrbnike in njihovo vsebino,
 - kartico za bolnika morajo imeti vedno pri sebi in vse zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri njihovem zdravljenju opozoriti, da se zdravijo z ekulizumabom,
 - zahtevo po cepljenjih/antibiotični profilaksi ter cepljenji z obnovitvenimi odmerki v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje,
 - tveganja za resne presnovne motnje zaradi zdravljenja z zdravilom BEKEMV, če ima bolnik tudi dedno intoleranco na fruktozo.

Izobraževalno gradivo za bolnike/starše/skrbnike mora vsebovati:

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

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

- Zdravljenje z ekulizumabom zveča tveganje za hude okužbe, zlasti z bakterijo *Neisseria meningitidis* in drugimi vrstami *Neisseria*, vključno z diseminirano gonorejo.
- Znaki in simptomi hude okužbe in potreba po nujni medicinski pomoči.
- Kartico za bolnika mora imeti bolnik vedno pri sebi. Vsakega zdravstvenega delavca, ki sodeluje pri njegovem zdravljenju, mora opozoriti, da se zdravi z ekulizumabom.
- Pomen cepljenja proti meningokokom in/ali antibiotične zaščite pred zdravljenjem z ekulizumabom.
- Bolnik mora biti cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Pred zdravljenjem z ekulizumabom je treba otroke cepiti proti pnevmokokom in *Haemophilus influenzae*.
- Tveganje za resno trombotično mikroangiopatijo (pri bolnikih z aHUS) po prekinitvi/odlogu dajanja ekulizumaba, znake in simptome zapleta in priporočilo, naj se pred prekinitvijo/odlogom zdravljenja z ekulizumabom posvetujejo z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal.
- Tveganja za resne presnovne motnje (potencialno življenjsko ogrožajoče) zaradi zdravljenja z zdravilom BEKEMV, če ima bolnik tudi dedno intoleranco na fruktozo.
- Kontraindikacijo zdravljenja z zdravilom BEKEMV pri bolnikih z dedno intoleranco na fruktozo (ne glede na njihovo starost) in otrocih, mlajših od 2 let, pri katerih dedna intoleranca na fruktozo morda še ni diagnosticirana.

Kartica za bolnika mora vsebovati:

- Znake in simptome okužbe in sepse.
- Opozorilo, naj nemudoma poišče zdravniško pomoč, če se zgoraj naštet pojavi.
- Izjavo, da bolnik prejema ekulizumab.
- Izjavo, da mora biti bolnik cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Datumi cepljenja in ponovnega cepljenja morajo biti zabeleženi na kartici za bolnika.
- Opozorilo o vsebnosti sorbitola in potencialno življenjsko ogrožajočih tveganjih za bolnike z dedno intoleranco na fruktozo, ki so intravensko izpostavljeni zdravilom, ki vsebujejo sorbitol.
- Kontraindikacijo zdravljenja z zdravilom BEKEMV pri bolnikih z dedno intoleranco na fruktozo (ne glede na njihovo starost) in otrocih, mlajših od 2 let, pri katerih dedna intoleranca na fruktozo morda še ni diagnosticirana.
- Kontaktne podatke, kamor se lahko zdravstveni delavec obrne za dodatne informacije.

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

BEKEMV 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ekulizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ocetna kislina, natrijev hidroksid, dinatrijev edetat (EDTA), sorbitol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.
Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 5 mg/ml.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Bolniki z dedno intoleranco na fruktozo in otroci, mlajši od 2 let, ne smejo prejeti tega zdravila, ker vsebuje sorbitol.
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1727/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA NA VIALI****1. IME ZDRAVILA**

BEKEMV 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje
ekulizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ocetna kislina, natrijev hidroksid, dinatrijev edetat (EDTA), sorbitol, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za intravensko uporabo po redčenju.

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

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1727/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

BEKEMV 300 mg koncentrat za raztopino za infundiranje ekulizumab

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo BEKEMV in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo BEKEMV

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

Za kaj se zdravilo BEKEMV uporablja

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

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

Atipični hemolitično-uremični sindrom

Zdravilo BEKEMV se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov z določeno vrsto bolezni, ki prizadene krvni sistem in ledvice, in jo imenujemo atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS). Pri bolnikih z aHUS so lahko njihove ledvice in krvne celice, vključno s trombociti, vneti, kar lahko povzroči nizko število krvnih celic (trombocitopenijo in anemijo), zmanjšano ali odsotno delovanje ledvic, krvne strdke, utrujenost in zmanjšano zmogljivost. Ekulizumab lahko blokira vnetni

odziv telesa in njegovo zmožnost, da napada in uničuje svoje lastne občutljive krvne in ledvične celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo BEKEMV

Ne uporabljajte zdravila BEKEMV

- če ste alergični na ekulizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate intoleranco na fruktozo, redko dedno bolezen, pri kateri ne nastaja encim za razgradnjo fruktoze,
- otroci, mlajši od 2 let ne smejo prejeti tega zdravila. To zdravilo vsebuje sorbitol in sorbitol je lahko smrten pri dedni intoleranci na fruktozo. Pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, dedna intoleranca na fruktozo morda še ni diagnosticirana (glejte posebna opozorila na koncu tega poglavja pod podnaslovom »Zdravilo BEKEMV vsebuje sorbitol«),
- če niste bili cepljeni proti meningokokni okužbi, razen če jemljete antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju,
- če imate meningokokno okužbo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

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

Pred jemanjem zdravila BEKEMV se posvetujte z zdravnikom, da bi tako najmanj dva tedna pred začetkom zdravljenja zanesljivo prejeli cepivo proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, tj. organizmu, ki povzroča meningokokno okužbo, ali da bi jemali antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju.

Prepričajte se, da je vaše cepljenje proti meningokokni okužbi še učinkovito. Vendar pa se morate zavedati dejstva, da cepljenje morda ne bo preprečilo tovrstne okužbe. V skladu z nacionalnimi priporočili utegne vaš zdravnik presoditi, da potrebujete dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe.

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

Simptomi meningokokne okužbe

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

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

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

Zdravljenje meningokokne okužbe med potovanjem

Če potujete na odročno območje, kjer se ne boste mogli posvetovati z zdravnikom ali kjer začasno ne boste imeli možnosti zdravljenja, vam lahko zdravnik kot preventivni ukrep izda recept za antibiotik

proti meningokoku *Neisseria meningitidis*, ki ga imejte ves čas pri sebi. Če se pri vas pojavi kateri od zgoraj navedenih simptomov, vzemite antibiotike, kot vam je bilo predpisano. Vendar pojdite čim prej k zdravniku, tudi če se po zaužitju antibiotikov počutite bolje.

Okužbe

Pred začetkom jemanja zdravila BEKEMV obvestite zdravnika, če imate katero koli okužbo.

Alergijske reakcije

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

Otroci in mladostniki

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

Starejše osebe

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

Druga zdravila in zdravilo BEKEMV

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

Nosečnost, dojenje in plodnost

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

Ženske v rodni dobi

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo BEKEMV vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 50 mg sorbitola v 1 ml.

Sorbitol je vir fruktoze. Če imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco na fruktozo, redko genetsko bolezen, vi (ali vaš otrok) ne smete dobiti tega zdravila. Bolniki z dedno intoleranco na fruktozo ne morejo razgraditi fruktoze, kar lahko povzroči resne neželene učinke.

Preden boste dobili zdravilo, morate zdravniku povedati, da imate (ali ima vaš otrok) dedno intoleranco na fruktozo. Povedati morate tudi, če vaš otrok ne more več uživati sladke hrane ali pijače, ker mu je po njej slabo, bruha ali ima težave, kot so napihnjenost, želodčni krči ali driska.

Natrij

Zdravilo BEKEMV vsebuje natrij, ko je redčeno z natrijevim kloridom.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«. Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo pri največjem odmerku vsebuje 0,34 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 180 ml. To je enako 17,0 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Po redčenju s 4,5 mg/ml (0,45 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo pri največjem odmerku vsebuje 0,18 g natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na 180 ml. To je enako 9,0 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Če zdravstveni delavec redči vialo zdravila BEKEMV s 5-% raztopino glukoze je zdravilo v bistvu »brez natrija«.

Polisorbat 80

To zdravilo vsebuje 3,0 mg polisorbata 80 (E433) v eni viali (30-ml viala), kar je enako 0,3 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso več kot 10 kg, in je enako 0,6 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za pediatrične bolnike s telesno maso od 5 kg do < 10 kg. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate vi/vaš otrok kakršne koli poznane alergije.

3. Kako uporabljati zdravilo BEKEMV

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

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

Navodila za pravilno uporabo

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

Če jemljete to zdravilo za zdravljenje PNH

Za odrasle:

- Začetna faza:

Prve štiri tedne vam bo zdravnik vsak teden dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila BEKEMV. Vsaka infuzija bo vsebovala odmerek 600 mg (2 viali po 30 ml) in bo trajala 25–45 minut (35 minut ± 10 minut).

- Faza vzdrževanja:

- Peti teden vam bo zdravnik dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila BEKEMV v odmerku 900 mg (3 viale po 30 ml), ki bo trajala 25–45 minut (35 minut ± 10 minut).
- Od petega tedna dalje vam bo zdravnik vsaka dva tedna dal 900 mg razredčenega zdravila BEKEMV kot dolgoročno zdravljenje.

Če jemljete to zdravilo za zdravljenje aHUS

Za odrasle:

- Začetna faza:

Prve štiri tedne vam bo zdravnik vsak teden dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila BEKEMV. Vsaka infuzija bo vsebovala odmerek 900 mg (3 vial po 30 ml) in bo trajala 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).

- Faza vzdrževanja:
 - Peti teden vam bo zdravnik dal intravensko infuzijo razredčenega zdravila BEKEMV v odmerku 1200 mg (4 vial po 30 ml), ki bo trajala 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
 - Od petega tedna dalje vam bo zdravnik vsaka dva tedna dal 1200 mg razredčenega zdravila BEKEMV, kot dolgoročno zdravljenje.

Za otroke in mladostnike:

- Otroci in mladostniki s PNH ali aHUS in tisti s telesno maso 40 kg ali več se zdravijo z odmerki za odrasle.
- Otroci in mladostniki s PNH ali aHUS in tisti s telesno maso manj kot 40 kg potrebujejo manjše odmerke, ki so izračunani na osnovi njihove telesne mase. To bo izračunal vaš zdravnik.

Za otroke in mladostnike s PNH ali aHUS, starejše od 2 let in telesno maso pod 40 kg:

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

Osebe, ki prejmejo izmenjalno transfuzijo plazme, bodo morda potrebovali dodatne odmerke zdravila BEKEMV.

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

Če ste uporabili večji odmerek zdravila BEKEMV, kot bi smeli

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

Če ste pozabili na termin za zdravljenje z zdravilom BEKEMV

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo BEKEMV za PNH

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

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

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

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

Če ste prenehali uporabljati zdravilo BEKEMV za aHUS

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

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

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

Najbolj resen neželeni učinek je bila meningokokna sepsa. Če opazite kakšne simptome meningokokne okužbe (glejte poglavje 2 Opozorilo v zvezi z meningokoknimi okužbami in drugimi okužbami z bakterijami *Neisseria*), morate nemudoma obvestiti zdravnika.

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

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

- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- okužba pljuč (pljučnica), navaden prehlad (nazofaringitis), okužba sečil
- nizko število belih krvničk (levkopenija), znižanje števila rdečih krvničk, zaradi česar je lahko koža bleda in kar povzroči oslabelost ali zasoplost
- nespečnost
- omotica, visok krvni tlak
- okužba zgornjih dihal, kašelj, bolečina v žrelu (orofaringealna bolečina), bronhitis, mehurčki na ustnicah (herpes simpleks)
- driska, bruhanje, slabost (navzea), bolečine v trebuhu, izpuščaj, izpadanje las (alopecija), srbenje kože (pruritus)
- bolečine v sklepih (rokah in nogah), bolečine v okončinah (rokah in nogah)

- zvišana telesna temperatura (pireksija), občutek utrujenosti (utrujenost), gripi podobna bolezen
- reakcija v povezavi z infuzijo

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

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

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- glivična okužba (okužba z glivico *Aspergillus*), okužba sklepa (bakterijski artritis), okužba z bakterijo *Haemophilus*, impetigo, bakterijska spolno prenosljiva bolezen (gonoreja ali kapavica)
- kožni tumor (melanom), bolezen kostnega mozga
- razkroj rdečih krvničk (hemoliza), zlepljanje celic, nenormalni faktorji strjevanja krvi, nenormalno strjevanje krvi
- bolezen z zvečanim delovanjem ščitnice (Gravesova bolezen)
- neobičajne sanje
- razdraženost oči
- modrice
- neobičajno vračanje hrane iz želodca, boleče dlesni
- porumenelost kože in/ali oči (zlatenica)
- sprememba barve kože
- spazem ustnih mišic, otekanje sklepov
- menstrualne motnje
- nenormalno uhajanje infundiranega zdravila iz vene, nenormalni občutki na mestu infuzije, občutek vročine

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- poškodba jeter

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila BEKEMV

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

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

Viale zdravila BEKEMV v originalni ovojnini lahko vzamete iz hladilnika **samo enkrat za največ 7 dni**. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Po razredčenju je treba zdravilo uporabiti v roku 24 ur.

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo BEKEMV

- Učinkovina je ekulizumab (300 mg/30 ml v viali, kar ustreza 10 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so:
 - očetna kislina
 - natrijev hidroksid (E524)
 - dinatrijev edetat (EDTA)
 - sorbitol (E420, glejte poglavje 2 »Zdravilo BEKEMV vsebuje sorbitol«)
 - polisorbitat 80 (E433) (rastlinskega izvora)
 - voda za injekcije

Zdravilo BEKEMV vsebuje sorbitol, natrij in polisorbitat 80. Glejte poglavje 2.

Izgled zdravila BEKEMV in vsebina pakiranja

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

Zdravilo BEKEMV je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

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

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, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

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

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

1. Kako se zdravilo BEKEMV dobavlja?

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

2. Pred uporabo

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

Zdravilo BEKEMV mora z aseptično tehniko za uporabo pripraviti strokovno usposobljen zdravstveni delavec.

- Vizualno preverite, ali raztopina zdravila BEKEMV vsebuje delce in ali je razbarvana.

- S sterilno brizgo odzemetite zahtevano količino zdravila BEKEMV iz vial (vial).
- Priporočeni odmerek prenesite v infuzijsko vrečko.
- Zdravilo BEKEMV razredčite do končne koncentracije 5 mg/ml (začetna koncentracija, deljena z dva) z dodajanjem ustrezne količine vehikla za redčenje v infuzijsko vrečko.
 - Za 300 mg odmerke uporabite 30 ml zdravila BEKEMV (10 mg/ml) in dodajte 30 ml vehikla za redčenje.
 - Za 600 mg odmerke uporabite 60 ml zdravila BEKEMV in dodajte 60 ml vehikla za redčenje.
 - Za 900 mg odmerke uporabite 90 ml zdravila BEKEMV in dodajte 90 ml vehikla za redčenje.
 - Za 1200 mg odmerke uporabite 120 ml zdravila BEKEMV in dodajte 120 ml vehikla za redčenje.

Končni volumen 5 mg/ml razredčene raztopine zdravila BEKEMV je 60 ml za 300 mg odmerke, 120 ml za 600 mg odmerke, 180 ml za 900 mg odmerke ali 240 ml za 1200 mg odmerke.

- Vehikli za redčenje so 9 mg/ml (0,9-%) raztopina natrijevega klorida za injiciranje, 4,5 mg/ml (0,45-%) raztopina natrijevega klorida za injiciranje ali 5 % raztopina glukoze v vodi.
- Infuzijsko vrečko z razredčenim zdravilom BEKEMV rahlo pretresite, da zagotovite temeljito mešanje zdravila in vehikla za redčenje.
- Pred uporabo razredčeno raztopino izpostavite temperaturi okolice in počakajte, da se ogreje na sobno temperaturo [18 °C – 25 °C].
- Razredčene raztopine ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali z drugim virom toplote, ogreti se sme samo s toploto zraka pri temperaturi okolice.
- Neuporabljene ostanke v viali zavrzite.
- Razredčeno raztopino zdravila BEKEMV lahko hranite pri temperaturi 2 °C – 8 °C največ 24 ur pred uporabo.

3. Uporaba

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

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

4. Posebno ravnanje in shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Vial zdravila BEKEMV v originalni ovojnini lahko vzamete iz hladilnika **samo enkrat za največ 7 dni**. Na koncu tega obdobja lahko zdravilo vrnete nazaj v hladilnik. Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki vial poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.