

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

BEKEMV 300 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každý ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 500 mg sorbitolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Čirý až opalescenčný, bezfarebný až slabožltý roztok, pH 5,2.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek BEKEMV je indikovaný dospelým a deťom na liečbu paroxyzmálnej nočnej hemoglobinúrie (PNH). Dôkaz o klinickom prínose je preukázaný u pacientov s hemolýzou, s klinickým symptómom (symptómami) naznačujúcim (naznačujúcimi) vysokú aktivitu ochorenia, bez ohľadu na anamnézu transfúzie (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

PNH u dospelých pacientov

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

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

Pediatrickí pacienti s PNH

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

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

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

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

Ekulizumab sa neskúmal u pacientov s PNH, ktorí vážia menej ako 40 kg.

Dĺžka používania

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

Osobitné skupiny

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Spôsob podávania

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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

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

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

Reakcie na infúziu sú opísané v častiach 4.4 a 4.8.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Meningokoková infekcia

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

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

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

Iné systémové infekcie

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

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

Reakcie na infúziu

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

Imunogenita

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

Imunizácia

Pred začatím liečby liekom BEKEMV sa odporúča, aby pacienti s PNH začali imunizáciu v súlade s aktuálnymi pravidlami imunizácie. Okrem toho sa všetci pacienti musia zaočkovať proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred liečbou liekom BEKEMV, pokiaľ riziko oneskorenia liečby liekom BEKEMV neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť liekom BEKEMV v čase kratšom ako 2 týždne po zaočkovaní proti meningokokom tetravalentnou vakcínou, musia dostať liečbu príslušnými profylaktickými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových séroskupín sa odporúčajú vakcíny proti séroskupinám A, C, Y a W 135. Taktiež sa odporúča vakcína proti séroskupine B, ak je dostupná (pozri meningokoková infekcia).

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

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

Antikoagulačná terapia

Liečba liekom BEKEMV nemá meniť manažment antikoagulácie.

Laboratórne monitorovanie PNH

Pacientov s PNH je nutné sledovať pre prejavy a symptómy intravaskulárnej hemolýzy vrátane hladín laktátdehydrogenázy (LDH) v sére. Pacientov s PNH, ktorí sa liečia liekom BEKEMV, je nutné rovnako sledovať kvôli intravaskulárnej hemolýze meraním hladín LDH a dávkovanie ich liečby si môže vyžadovať úpravu v rámci odporúčaného 14 ± 2 -dňového dávkovacieho plánu počas udržiavacej fázy (maximálne každých 12 dní).

Ukončenie liečby PNH

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

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

Edukačné materiály

Všetci lekári, ktorí budú predpisovať BEKEMV, musia byť dobre oboznámení s edukačným materiálom pre lekárov. Lekári musia prediskutovať prínosy a riziká liečby liekom BEKEMV s pacientmi a poskytnúť im informačnú príručku pre pacienta a kartu pacienta.

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

Pomocné látky so známym účinkom

Sorbitol

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

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

Sodík

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

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

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

Sledovateľnosť

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie ekulizumabu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

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

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

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Infekcie a nákazy		pneumónia, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, infekcia močových ciest, herpes v ústach	meningokoková infekcia ^b , sepsa, septický šok, peritonitída, infekcia dolných dýchacích ciest, plesňová infekcia, vírusová infekcia, absces ^a , celulitída, chrípka, gastrointestinálna infekcia, cystitída, infekcia, sinusitída, gingivitída	infekcia spôsobená plesňou <i>Aspergillus</i> ^c , bakteriálna artritída ^c , gonokoková infekcia močovopohlavných ciest, infekcia spôsobená <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				malígný melanóm, myelodysplastický syndróm
Poruchy krvi a lymfatického systému		leukopénia, anémia	trombocytopénia, lymfopénia	hemolýza*, nezvyčajný faktor zrážania, aglutinácia červených krviniek, koagulopatia
Poruchy imunitného systému			anafylaktická reakcia, hypersenzitivita	
Poruchy endokrinného systému				Basedowova choroba
Poruchy metabolizmu a výživy			znížená chuť k jedlu	
Psychické poruchy		nespavosť	depresia, úzkosť, výkyvy nálady, porucha spánku	nezvyčajné sny
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	parestézia, tremor, porucha chuti, synkopa	
Poruchy oka			rozmazané videnie	podráždenie spojoviek
Poruchy ucha a labyrintu			tinnitus, vertigo	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			palpitácia	
Poruchy ciev		hypertenzia	zrýchlená hypertenzia, hypotenzia, návaly horúčavy, ochorenie žíl	hematóm

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		kašeľ, orofaryngeálna bolesť	dyspnoe, epistaxa, podráždenie hrdla, kongescia nosa, rinorea	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		hnačka, vracanie, nauzea, bolesť brucha	zápcha, dyspepsia, distenzia brucha	gastroezofageálna refluxná choroba, bolesť d'asien
Poruchy pečene a žlčových ciest				žltacka
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka, svrbenie, alopecia	urtikária, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá koža, dermatitída	depigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia, myalgia, bolesť v končatinách	svalové kŕče, bolesť v kostiach, bolesť chrbta, bolesť krku	trizmus, opuch kĺbov
Poruchy obličiek a močových ciest			porucha funkcie obličiek, dyzúria, hematúria	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			spontánna erekcia penisu	poruchy menštruačného cyklu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke	edém, nepríjemný pocit na hrudi, pocit slabosti (asténia), bolesť na hrudi, bolesť v mieste podania infúzie, zimnica	extravazácia, parestézia v mieste infúzie, pocit horúčavy
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zvýšená alanín aminotransferáza, zvýšená aspartát aminotransferáza, zvýšená gama-glutamyltransferáza, znížený hematokrit, znížený hemoglobín	pozitívny Coombsov test ^c
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcia súvisiaca s podaním infúzie		

Zahrnuté štúdie: astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyozitída (C99- 006), refraktérna gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica a jej spektrum ochorení (ECU- NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriáza (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). verzia MedDRA 24.1.

* Pozri „Opis vybraných nežiaducich reakcií“.

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

^b Meningokoková infekcia zahŕňa nasledovnú skupinu PT: meningokoková infekcia, meningokoková sepsa, meningokoková meningitída, infekcia spôsobená baktériou *Neisseria*.

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

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

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

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

V prípade vynechania alebo oneskorenia dávky ekulizumabu sa v aHUS klinických skúšaní zaznamenali prípady komplikácií trombotickej mikroangiopatie.

Pediatrická populácia

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

Iná osobitná skupina

Populácia starších pacientov

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

Pacienti s inými ochoreniami

Bezpečnostné údaje z iných klinických štúdií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V žiadnych klinických štúdiách nebol hlásený prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AJ01.

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

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

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

Mechanizmus účinku

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

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	M07-001
Parameter	Ekulizumab Bez transfúzie
FACIT-únava skóre pri poslednom dostupnom hodnotení (medián)	N = 31 44

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

Pediatrická populácia

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria

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

Liečba ekulizumabom v navrhovanom dávkovacom režime u detí a dospievajúcich súvisela so znížením intravaskulárnej hemolýzy meranej sérovou hladinou LDH. Tiež spôsobila výrazné zníženie alebo elimináciu krvných transfúzií a sklon k celkovému zlepšeniu celkovej funkcie. Zdá sa, že účinnosť liečby ekulizumabom u detských a dospievajúcich pacientov s PNH sa zhoduje s účinnosťou pozorovanou u dospelých pacientov s PNH zaradených do pivotných PNH štúdií (C04-001 a C04-002) (pozri tabuľky 3 a 5).

Tabuľka 5. Výsledky účinnosti v pediatrickej PNH štúdiu M07-005

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a metabolizmus liečiva

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

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

Klírens a polčas ekulizumabu sa tiež hodnotili v priebehu intervencií výmeny plazmy. Výmena plazmy viedla k približne 50 % poklesu koncentrácií ekulizumabu po 1-hodinovej intervencii a eliminačný polčas ekulizumabu sa znížil na 1,3 hodiny.

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

Osobitné skupiny

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

Populačné PK analýzy z údajov zozbieraných v štúdiách s ekulizumabom ukázali, že pohlavie, rasa, vek (geriatrický) alebo prítomnosť poruchy funkcie obličiek alebo pečene neovplyvňujú PK ekulizumabu. U pediatrických pacientov bola telesná hmotnosť významná kovarianta, ktorá spôsobila nižší klírens ekulizumabu, čo si vyžadovalo úpravu dávky podľa telesnej hmotnosti u pediatrických pacientov.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika ekulizumabu u pediatrických pacientov s PNH (vo veku 11 až menej ako 18 rokov) s dávkovacím režimom podľa telesnej hmotnosti sa hodnotila v štúdií M07-005.

Hmotnosť bola významným kovariátom, ktorý má za následok nižší klírens ekulizumabu $0,0105$ l/h u dospievajúcich pacientov s PNH.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

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

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

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neučovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

Podmienky na uchovávanie po zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Veľkosť balenia jednej injekčnej liekovky.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

Pokyny

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

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

Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.

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

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

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

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

Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý ostal v injekčnej liekovke.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/23/1727/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

február 2024

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