

#

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.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

PNH u dospelých

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

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

aHUS u dospelých

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

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

Pediatrickí pacienti s PNH a aHUS

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

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

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

Telesná hmotnosť pacienta	Počiatočná 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

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

V prípade súbežnej plazmaferézy (*plasmapheresis*, PP), výmeny plazmy (*plasma exchange*, PE) alebo infúzie čerstvej zmrazenej plazmy (*plasma infusion*, PI) sa vyžaduje doplnková dávka lieku BEKEMV:

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

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

Sledovanie liečby

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

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

Osobitné skupiny

Staršie osoby

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Spôsob podávania

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

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

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

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

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

Reakcie na infúziu sú opísané v častiach 4.4 a 4.8.

4.3 Kontraindikácie

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 a aHUS, môžu vo zvýšenej miere prejavovať prejavy a symptómy ich základného ochorenia, ako je napríklad hemolýza (PNH) a TMA (aHUS). Preto sa u pacientov po vakcinácii majú symptómy základného ochorenia pozorne monitorovať.

Očkovanie však nemusí byť dostatočné na prevenciu meningokokovej infekcie. Je potrebné vziať do úvahy oficiálnu smernicu o správnom používaní antibakteriálnych liekov. Boli hlásené prípady závažnej alebo smrteľnej meningokokovej infekcie u pacientov liečených ekulizumabom. Častým prejavom meningokokových infekcií u pacientov liečených ekulizumabom je sepsa (pozri časť 4.8). Všetkých pacientov je potrebné monitorovať od prvých prejavov meningokokovej infekcie, okamžite pri podozrení na infekciu zhodnotiť ich stav a podľa potreby liečiť vhodnými antibiotikami. Pacienti by mali byť informovaní o týchto prejavoch a symptómoch a o opatreniach, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc. Lekári musia s pacientmi prediskutovať prínosy a riziká liečby liekom BEKEMV a poskytnúť im 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 precitlivosť (vrátane anafylaxie). V klinických skúšaníach mal 1 pacient (0,9 %) s refraktérnou generalizovanou myasténiou gravis (gMG) reakciu na infúziu, ktorá si vyžadovala ukončenie podávania ekulizumabu. Žiadni pacienti s PNH alebo aHUS nemali reakciu na infúziu, ktorá by si vyžadovala ukončenie podávania ekulizumabu. U každého pacienta so závažnými reakciami na infúziu sa má podávanie lieku BEKEMV prerušiť a má sa podať vhodná medikamentózna terapia.

Imunogenita

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

Imunizácia

Pred začatím liečby liekom BEKEMV sa odporúča, aby pacienti s PNH a aHUS začali imunizáciu v súlade s aktuálnymi pravidlami imunizácie. Okrem toho sa všetci pacienti musia zaočkovať proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred 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 séro skupín sa odporúčajú vakcíny proti séro skupinám A, C, Y a W 135. Taktiež sa odporúča vakcína proti séro skupine 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 a aHUS, môžu vo zvýšenej miere prejavovať prejavy a symptómy ich základného ochorenia, ako je napríklad hemolýza (PNH) a TMA (aHUS). Preto sa u pacientov po vakcinácii majú symptómy základného ochorenia pozorne monitorovať.

Antikoagulačná terapia

Liečba liekom BEKEMV nemá meniť manažment antikoagulácie.

Laboratórne monitorovanie PNH

Pacientov s PNH je nutné sledovať pre prejavy a symptómy intravaskulárnej hemolýzy vrátane hladín laktátdehydrogenázy (LDH) v sére. Pacientov s PNH, ktorí sa liečia liekom BEKEMV, je nutné rovnako sledovať kvôli intravaskulárnej hemolýze meraním hladín LDH a dávkovanie ich liečby si

môže vyžadovať úpravu v rámci odporúčaného 14 ± 2 -dňového dávkovacieho plánu počas udržiavacej fázy (maximálne každých 12 dní).

Laboratórne monitorovanie aHUS

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

Ukončenie liečby PNH

Ak pacienti s PNH ukončia liečbu liekom BEKEMV, musia sa starostlivo monitorovať na prejavy a symptómy závažnej intravaskulárnej hemolýzy. Závažná hemolýza je určená sérovými 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.

Prerušenie liečby aHUS

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

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

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

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

liečby liekom BEKEMV; alebo (ii) akéhokoľvek z nasledujúcich ukazovateľov: zmena duševného stavu alebo záchvaty; angína alebo dyspnoe; alebo trombóza.

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

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.

Ukázalo sa, že výmena plazmy (PE), plazmaferéza (PP) a infúzia čerstvej zmrazenej plazmy (PI) znižujú sérové hladiny ekulizumabu. V takýchto prípadoch je potrebná doplnková dávka ekulizumabu. Pokyny v prípade súbežnej liečby PE, PP alebo PI nájdete v časti 4.2. Súbežné používanie ekulizumabu s intravenóznym imunoglobulínom (IVIg) môže znížiť účinnosť ekulizumabu. Pozorne sledujte, či nie je znížená účinnosť ekulizumabu. Súbežné používanie ekulizumabu s blokátormi Fc receptorov (FcRn) novorodencov môže znížiť systémové expozície a znížiť účinnosť ekulizumabu. Pozorne sledujte, či nie je znížená účinnosť ekulizumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie ekulizumabu na fertilitu.

4.7 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 skúšaní s ekulizumabom, vrátane pacientov s PNH, aHUS, refraktérnou gMG a NMOSD a taktiež založených na skúsenostiach po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
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 ^e , gonokoková infekcia močopohlavných 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	

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 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
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 žľových ciest				žltáčka
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

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)
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 a aHUS. Tak ako v prípade všetkých proteínov, je tu potenciál imunogenicity.

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

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

Pediatrická populácia

Zdá sa, že bezpečnostný profil u detí a 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.

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

Iná osobitná skupina

Populácia starších pacientov

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

Pacienti s inými ochoreniami

Bezpečnostné údaje z iných klinických štúdií

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na 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 klirens imúnnych komplexov.

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

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

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

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

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria

Bezpečnosť a účinnosť ekulizumabu u PNH pacientov s hemolýzou sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej 26-týždňovej štúdiu, kontrolovanej placebom (C04-001). PNH pacienti boli liečení ekulizumabom aj v štúdiu, trvajúcej 52 týždňov, s jednou skupinou (C04-002) a v jednej dlhodobej rozšírenej štúdiu (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 placebom (n = 44). Všetci pacienti pred randomizáciou podstúpili vstupné pozorovanie na potvrdenie potreby RBC transfúzie a na zistenie koncentrácie hemoglobínu (*set-point*), ktorá definovala hemoglobínovú stabilizáciu každého pacienta a výsledky transfúzie. *Set-point* hemoglobínu bol menší alebo rovný 9 g/dl u pacientov so symptómami a menší alebo rovný 7 g/dl u pacientov bez symptómov. Primárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti bola stabilizácia hemoglobínu (pacienti, ktorí si udržali koncentráciu hemoglobínu nad *set-pointom* hemoglobínu a počas celého 26-týždňového obdobia sa vyhli RBC 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 štúdií 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 štúdií TRIUMPH sa u pacientov liečených ekulizumabom pozorovala významne znížená ($p < 0,001$) hemolýza, ktorá viedla k zlepšeniu anémie, čo vyplýva zo zvýšenej stabilizácie hemoglobínu, a k zníženej potrebe RBC transfúzií v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (pozri tabuľku 3). Tieto účinky sa pozorovali u pacientov v každej z troch predštudijných vrstiev RBC transfúzie (4 – 14 jednotiek; 15 – 25 jednotiek; > 25 jednotiek). Po 3 týždňoch liečby ekulizumabom pacienti hlásili menšiu únavu a zlepšenú kvalitu života spojenú so zdravím. Vzhľadom na veľkosť skúmanej vzorky a trvanie štúdie sa nemohli určiť účinky ekulizumabu na trombotické udalosti. V štúdií SHEPHERD dokončilo štúdiu 96 z 97 zaradených pacientov (jeden pacient zomrel v dôsledku trombotickej udalosti). Zníženie intravaskulárnej hemolýzy, merané sérovými koncentraciami LDH, bolo počas obdobia liečby trvalé a viedlo k menšiemu počtu transfúzií, k zníženej potrebe RBC transfúzií a k menšej únave (pozri tabuľku 3).

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

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

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

Zo 195 pacientov, ktorí začínali v 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

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

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

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria

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

Liečba ekulizumabom v navrhovanom dávkovacom režime u detí a dospelých 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 dospelých pacientov s PNH sa zhoduje s účinnosťou pozorovanou u dospelých pacientov s PNH zaradených do pívotných PNH štúdií (C04-001 a C04-002) (pozri tabuľky 3 a 9).

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

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

Atypický hemolyticko-uremický syndróm

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

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

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

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

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

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

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

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

*Jeden pacient dosiahol zlepšenie eGFR po transplantácii obličky

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

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

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

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

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

Tabuľka 13 zahŕňa výsledky účinnosti pre aHUS C10-003.

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika a metabolizmus liečiva

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

U 40 pacientov s PNH sa uskutočnila 1-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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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 sa hodnotila v štúdiu M07-005 u pediatrických pacientov s PNH (vo veku 11 až menej ako 18 rokov), v štúdiách C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 u pediatrických pacientov s aHUS (vo veku 2 mesiace až menej ako 18 rokov) s dávkovacím režimom podľa telesnej hmotnosti.

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 štúdiu 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 nehumánných druhov.

V 26-týždňovej štúdiu 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 úmrtia 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 uchovávaní 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). Neuchovávajúte 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

Nariadenie 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.

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

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

Pred podávaním nechajte nariadený 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 REGISTRÁCI

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

máj 2024

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