

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BEKEMV 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ekulizumab je humanizovaná monoklonální IgG<sub>2/4k</sub> protilátka, kterou na principu technologie rekombinantní DNA produkuje buněčná linie CHO.

Jedna 30ml injekční lahvička obsahuje 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 50 mg sorbitolu. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 500 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý roztok, pH 5,2.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek BEKEMV je indikován u dospělých a dětí k léčbě paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH). Klinický přínos přípravku BEKEMV je prokázán u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem/klinickými příznaky, který/které svědčí o vysoké aktivitě onemocnění, bez ohledu na transfuze v anamnéze (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek BEKEMV musí být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hematologických poruch.

U pacientů, kteří dobře tolerovali infuzi v nemocničním prostředí, lze zvážit podání infuze v domácím prostředí. Po posouzení a doporučení ošetřujícím lékařem se pacient může rozhodnout pro podání infuze v domácím prostředí. Infuze v domácím prostředí mají být podávány kvalifikovaným zdravotnickým pracovníkem.

### Dávkování

#### PNH u dospělých

Režim dávkování při PNH u dospělých pacientů (ve věku  $\geq 18$  let) zahrnuje čtyřtýdenní úvodní fázi, po které následuje udržovací fáze:

- Úvodní fáze: během prvních čtyř týdnů se podává 600 mg přípravku BEKEMV formou 25 – 45minutové (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenózní infuze jednou týdně.

- Udržovací fáze: pátý týden se podává 900 mg přípravku BEKEMV formou 25 – 45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze, poté se podává 900 mg přípravku BEKEMV formou 25 – 45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze jednou za čtrnáct dní, plus minus 2 dny (viz bod 5.1).

### Pediatričtí pacienti s PNH

Pediatričtí pacienti s PNH s tělesnou hmotností  $\geq 40$  kg se léčí příslušnými doporučenými dávkami pro dospělé.

Přípravek BEKEMV je kontraindikován u dětí mladších než 2 roky (viz bod 4.3).

U pediatrických pacientů s PNH starších než 2 roky a s tělesnou hmotností do 40 kg režim dávkování přípravku BEKEMV zahrnuje:

<b>Tělesná hmotnost pacienta</b>	<b>Úvodní fáze</b>	<b>Udržovací fáze</b>
30 až < 40 kg	600 mg týdně po dobu prvních 2 týdnů	třetí týden 900 mg; poté 900 mg každé 2 týdny
20 až < 30 kg	600 mg týdně po dobu prvních 2 týdnů	třetí týden 600 mg; poté 600 mg každé 2 týdny
10 až < 20 kg	jednorázová dávka 600 mg v prvním týdnu	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 2 týdny
5 až < 10 kg	jednorázová dávka 300 mg v prvním týdnu	druhý týden 300 mg; poté 300 mg každé 3 týdny

Ekulizumab nebyl u pacientů s PNH s tělesnou hmotností do 40 kg hodnocen.

### Délka používání

Je doporučeno, aby léčba přípravkem BEKEMV pokračovala po celou dobu života pacienta, pokud není její přerušeni klinicky indikováno (viz bod 4.4).

### Zvláštní populace

#### *Starší osoby*

Přípravek BEKEMV je možné podávat pacientům ve věku 65 a více let. Neexistují žádné důkazy, na základě kterých by bylo možné se domnívat, že při léčbě starších osob jsou nutná zvláštní opatření, ačkoli zkušenosti s podáváním ekulizumabu u této skupiny pacientů jsou dosud omezené.

#### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná žádná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce jater*

Bezpečnost a účinnost přípravku BEKEMV nebyly u pacientů s poruchou funkce jater hodnoceny (viz bod 5.2).

### Způsob podání

Přípravek BEKEMV se nemá podávat formou intravenózní tlakové injekce nebo bolusové injekce. Přípravek BEKEMV lze podávat pouze formou intravenózní infuze níže uvedeným způsobem.

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Naředený roztok přípravku BEKEMV má být podáván formou intravenózní infuze, která kape buď samospádem, nebo je podávána stříkačkovou pumpou či infuzní pumpou po dobu 25 – 45 minut

(35 minut  $\pm$  10 minut) u dospělých a po dobu 1 – 4 hodin u pediatrických pacientů mladších 18 let. Během podávání infuze pacientovi není nutné chránit naředěný roztok přípravku BEKEMV před světlem.

Pacienti mají být po ukončení podání infuze sledováni po dobu jedné hodiny. Pokud se během podávání přípravku BEKEMV objeví nežádoucí reakce, podle uvážení lékaře lze snížit rychlost infuze, nebo infuzi zcela zastavit. V případě snížení rychlosti infuze by celková doba podávání infuze neměla překročit dvě hodiny u dospělých a čtyři hodiny u pediatrických pacientů mladších 18 let.

K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti podporující podání infuze v domácím prostředí, při podání v domácím prostředí se doporučují dodatečná preventivní opatření, jako je dostupnost akutní léčby reakcí na infuzi nebo anafylaxe.

Reakce na infuzi jsou popsány v bodech 4.4 a 4.8.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na ekulizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek BEKEMV je kontraindikován u pacientů s hereditární intolerancí fruktózy (HFI). Před zahájením léčby se má HFI vyloučit z klinických důvodů odpovídajících věku (viz bod 4.4).

Přípravek BEKEMV je kontraindikován u novorozenců, kojenců a dětí ve věku do 2 let, protože u nich nemusí být dosud diagnostikována hereditární intolerance fruktózy (HFI) (viz bod 4.4).

Léčba přípravkem BEKEMV nesmí být zahájena u pacientů (viz bod 4.4):

- s nevyлéčenou infekcí *Neisseria meningitidis*;
- kteří nemají platné očkování proti *Neisseria meningitidis*, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky do doby 2 týdnů po očkování.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Od přípravku BEKEMV se neočekává ovlivnění aplastické složky anémie u pacientů s PNH.

#### Meningokoková infekce

Vzhledem k mechanismu účinku přípravku BEKEMV jeho používání zvyšuje náchylnost pacientů k meningokokové infekci (původce *Neisseria meningitidis*). Může se vyskytnout meningokokové onemocnění způsobené jakoukoli séro skupinou. V zájmu snížení rizika infekce musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokové infekci minimálně dva týdny před zahájením léčby přípravkem BEKEMV, pokud riziko zpoždění terapie přípravkem BEKEMV nepřeváží nad riziky rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, u kterých byla zahájena léčba přípravkem BEKEMV dříve než 2 týdny po očkování tetraivalentní meningokokovou vakcínou, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky do doby 2 týdnů po očkování. Za účelem prevence běžných patogenních meningokokových sérotypů se doporučují vakcíny proti séro skupinám A, C, Y a W 135. Dále se doporučuje vakcína proti sérotypu B, je-li k dispozici. Pacienty je třeba očkovat nebo přeočkovat dle aktuálních národních pokynů pro očkování.

Očkování může dále aktivovat komplement. Jako výsledek může u pacientů s onemocněním zprostředkovaným komplementem, včetně PNH, dojít ke zvýšenému výskytu známek a příznaků základního onemocnění jako je hemolýza (u PNH). Proto se u pacientů mají po doporučeném očkování pozorně sledovat příznaky těchto onemocnění.

Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. Mají být vzaty v úvahu oficiální pokyny pro správné používání antibakteriálních látek. U pacientů léčených ekulizumabem byly hlášeny případy závažných a fatálních meningokokových infekcí. Častým projevem meningokokové infekce u pacientů léčených ekulizumabem je seps (viz bod 4.8). Všichni pacienti mají být sledováni

z důvodu možnosti výskytu časných příznaků meningokokové infekce, v případě podezření na infekci je třeba neodkladně vyhodnotit jejich stav a v případě potřeby u nich zahájit podávání vhodných antibiotik. Pacienti mají být informováni jak o těchto známkách a příznacích, tak i o nutných krocích vedoucích k neodkladnému vyhledání lékařské pomoci. Lékař musí s pacienty probrat přínosy a rizika léčby přípravkem BEKEMV a poskytnout jim informační brožuru pro pacienty a bezpečnostní kartu pacienta (jejich popis naleznete v příbalové informaci).

### Další systémové infekce

Vzhledem k mechanismu účinku přípravku BEKEMV je zapotřebí zvláštní opatrnosti při jeho použití v případě léčby pacientů s aktivními systémovými infekcemi. Pacienti mohou mít zvýšenou náchylnost k infekcím, především k infekcím bakteriemi rodu *Neisseria* a opouzdřenými bakteriemi. Byly hlášeny závažné infekce druhu rodu *Neisseria* (jinými než *Neisseria meningitidis*), včetně diseminovaných gonokokových infekcí.

Pacienty je třeba seznámit s informacemi uvedenými v příbalové informaci, aby se zvýšila jejich informovanost o potenciálních závažných infekcích a jejich známkách a příznacích. Lékaři musí pacienty poučit o prevenci gonorey.

### Reakce na infuzi

Podání přípravku BEKEMV může vyvolat reakci na infuzi nebo imunitní odpověď (imunogenita), která může vyústit v alergickou nebo hypersenzitivní reakci (včetně anafylaxe). V klinických studiích byla u 1 (0,9 %) pacienta s refrakterní generalizovanou myasthenia gravis (gMG) zaznamenána reakce na infuzi, která vyžadovala přerušení léčby ekulizumabem. U žádného pacienta s PNH nebyla zaznamenána reakce na infuzi, která by vyžadovala přerušení léčby ekulizumabem. U všech pacientů se závažnou reakcí na infuzi je třeba podávání přípravku BEKEMV přerušit a zahájit odpovídající léčbu.

### Imunogenita

Během léčby ekulizumabem se mohou tvořit protilátky proti ekulizumabu. Nebyla pozorována žádná zjevná korelace mezi vznikem protilátek a klinickou odpovědí či nežádoucími účinky.

### Imunizace

Před zahájením léčby přípravkem BEKEMV se doporučuje, aby byla u pacientů s PNH zahájena imunizace v souladu s aktuálními pokyny pro imunizaci. Navíc musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokové infekci minimálně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem BEKEMV, pokud riziko zpoždění terapie přípravkem BEKEMV nepřeváží nad rizikem rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, u kterých byla zahájena léčba přípravkem BEKEMV dříve než 2 týdny po podání tetraivalentní meningokokové vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky do doby 2 týdnů po očkování. Za účelem prevence běžných patogenních meningokokových sérotypů se doporučují vakcíny proti séroskupinám A, C, Y a W 135. Dále se doporučuje vakcína proti sérotypu B, je-li k dispozici (viz část meningokoková infekce).

Pacienti, kteří jsou mladší 18 let, musí být očkováni proti bakterii *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím, přičemž je nutné dodržovat národní očkovací doporučení pro každou věkovou skupinu.

Očkování může dále aktivovat komplement. Jako výsledek může u pacientů s onemocněním zprostředkovaným komplementem, včetně PNH, dojít ke zvýšenému výskytu známek a příznaků základního onemocnění jako je hemolýza (u PNH). Proto se u pacientů mají po doporučeném očkování pozorně sledovat příznaky těchto onemocnění.

### Antikoagulační terapie

Léčba přípravkem BEKEMV nemá ovlivnit antikoagulační léčbu.

## Laboratorní sledování PNH

Pacienti s PNH se mají sledovat kvůli známkám a příznakům intravaskulární hemolýzy včetně hladin laktátdehydrogenázy (LDH) v séru. U pacientů s PNH léčených přípravkem BEKEMV má být podobně sledován výskyt příznaků intravaskulární hemolýzy na základě stanovení hladin LDH, přičemž tito pacienti mohou během udržovací fáze doporučeného dávkovacího režimu jednou za 14 dní  $\pm$  2 dny vyžadovat úpravu dávkování (až jednou za 12 dní).

## Přerušování léčby u PNH

U pacientů s PNH, u kterých je léčba přípravkem BEKEMV přerušena, je třeba pečlivě sledovat výskyt známek a příznaků závažné intravaskulární hemolýzy. Závažná hemolýza je identifikována na základě výskytu zvýšených sérových hladin LDH nad hodnoty naměřené před zahájením léčby a současně výskytu kteréhokoli z následujících příznaků: absolutní snížení velikosti klonu PNH buněk o více než 25 % (za předpokladu, že nejsou rozředěny transfuzí) v průběhu maximálně jednoho týdne; snížení hladiny hemoglobinu pod hodnotu 5 g/dl nebo pokles hladiny hemoglobinu o více než 4 g/dl v průběhu maximálně jednoho týdne; angina pectoris; změna duševního stavu; 50 % vzestup hladiny sérového kreatininu nebo trombóza. Každého pacienta, u něhož je přerušena léčba přípravkem BEKEMV, je třeba monitorovat po dobu minimálně 8 týdnů, aby se odhalila závažná hemolýza a další reakce.

V případě, že po přerušování léčby přípravkem BEKEMV dojde k závažné hemolýze, je třeba zvážit následující léčebné postupy: krevní transfuze (červené krvinky oddělené od plazmy) nebo výměnná transfuze, jestliže počet PNH červených krvinek stanovených průtokovou cytometrií je vyšší než 50 % z celkového počtu červených krvinek; antikoagulace; kortikosteroidy nebo opětovné zahájení podávání přípravku BEKEMV. V rámci klinických studií, do nichž byli zařazeni pacienti s PNH, přerušilo léčbu ekulizumabem 16 pacientů. Nebyly zaznamenány žádné případy závažné hemolýzy.

## Edukační materiály

Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek BEKEMV, musí být dobře obeznámeni s pokyny pro preskripci pro předepisující lékaře. Lékař musí s pacienty diskutovat přínosy a rizika léčby přípravkem BEKEMV, poskytnout jim informační brožuru pro pacienta a bezpečnostní kartu pacienta.

Pacienti mají být poučeni, že pokud se u nich objeví horečka, bolest hlavy doprovázená horečkou a/nebo ztuhlou šíjí nebo citlivost na světlo, mají neprodleně vyhledat lékařskou pomoc, neboť tyto příznaky mohou ukazovat na infekci způsobenou meningokokem.

## Pomocné látky se známým účinkem

### Sorbitol

Jeden ml tohoto léčivého přípravku obsahuje 50 mg sorbitolu (E 420). Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HFI) nesmí tento lék užívat. U pacientů s HFI starších než 2 roky se vyvíjí spontánní averze vůči potravinám s obsahem fruktózy a může být kombinovaná s nástupem příznaků (zvracení, gastrointestinální poruchy, apatie, zpomalení růstu a zpomalení přírůstku tělesné hmotnosti). Z těchto důvodů je třeba před podáním přípravku BEKEMV odebrat u každého pacienta podrobnou anamnézu s ohledem na příznaky HFI. V případě neúmyslného podání a podezření na intoleranci fruktózy je nutné infuzi okamžitě zastavit, obnovit normální glykémii a pomocí intenzivní péče stabilizovat orgánovou funkci (viz bod 4.3).

U novorozenců, kojenců a dětí (do 2 let) nemusí být HFI ještě diagnostikována. Léčivé přípravky obsahující sorbitol/fruktózu podávané intravenózně mohou být život ohrožující a musí být u této populace kontraindikovány (viz body 4.2 a 4.3).

## Sodík

Injekční lahvičky přípravku BEKEMV obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že jsou v podstatě „bez sodíku“. Po naředění 5 % roztokem glukózy je léčivý přípravek v podstatě „bez sodíku“.

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) obsahuje tento léčivý přípravek 0,34 g sodíku na 180 ml v maximální dávce, což odpovídá 17,0 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) obsahuje tento léčivý přípravek 0,18 g sodíku na 180 ml v maximální dávce, což odpovídá 9,0 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě možného inhibičního účinku ekulizumabu na cytotoxicitu rituximabu závislou na komplementu může ekulizumab snižovat očekávané farmakodynamické účinky rituximabu.

Souběžné podávání ekulizumabu s intravenózním imunoglobulinem (IVIg) může snížit účinnost ekulizumabu. Pečlivě sledujte případnou sníženou účinnost ekulizumabu.

Souběžné použití ekulizumabu s blokátory neonatálního Fc receptoru (FcRn) může snížit systémovou expozici a snížit účinnost ekulizumabu. Doporučuje se pečlivě sledovat případnou sníženou účinnost ekulizumabu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

U žen ve fertilním věku se má za účelem prevence početí zvážit použití vhodné antikoncepce během léčby a nejméně po dobu 5 měsíců po podání poslední dávky ekulizumabu.

#### Těhotenství

Dobře kontrolované studie u těhotných žen léčených ekulizumabem nejsou k dispozici. Údaje získané z omezeného souboru těhotných žen exponovaných ekulizumabu (méně než 300 ukončených těhotenství) nenaznačují zvýšené riziko malformací plodu nebo fetální/neonatální toxicity. Nicméně vzhledem k nedostatku dobře kontrolovaných studií přetrvávají nejistoty. Z toho důvodu se před léčbou a během léčby ekulizumabem u těhotných žen doporučuje individuální analýza přínosů a rizik. Pokud je léčba během těhotenství považována za nutnou, doporučuje se pečlivé sledování matky i plodu v souladu s lokálními postupy.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s ekulizumabem provedeny (viz bod 5.3).

Je známo, že lidský IgG prostupuje přes lidskou placentární bariéru, a tudíž ekulizumab může ve fetálním oběhu potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu. Proto má být přípravek BEKEMV podáván těhotným ženám pouze v případech, kdy je to nezbytné.

#### Kojení

Neočekávají se žádné účinky na kojené novorozence/děti, jelikož omezené množství údajů naznačuje, že se ekulizumab nevylučuje do lidského mateřského mléka. Nicméně vzhledem k omezenosti dostupných údajů se mají zvážit vývojové a zdravotní přínosy kojení a klinická potřeba léčby

ekulizumabem pro matku a jakékoliv možné nežádoucí účinky na kojené dítě způsobené ekulizumabem nebo základním onemocněním matky.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné specifické studie ekulizumabu na fertilitu.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BEKEMV nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Podpurné údaje týkající se bezpečnosti byly získány z 33 klinických studií, do nichž bylo zařazeno 1 555 pacientů z populace s onemocněním zprostředkovaným komplementem, včetně PNH, aHUS, refrakterní generalizované myasthenia gravis (gMG) a neuromyelitis optica a poruch jeho širšího spektra (NMOSD), kterým byl podáván ekulizumab. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla bolest hlavy (objevovala se většinou v úvodní fázi léčby) a nejzávažnějším nežádoucím účinkem byla meningokoková infekce.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V tabulce 1 jsou uvedeny nežádoucí účinky zaznamenané při spontánních hlášeních a při dokončených klinických studiích po podání ekulizumabu, včetně studií při PNH, aHUS, refrakterní gMG a NMOSD. Nežádoucí účinky pozorované po podání ekulizumabu jsou uvedeny podle jednotlivých tříd orgánových systémů a preferovaných termínů. Jsou rozděleny podle četnosti na velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích s ekulizumabem u pacientů s PNH, aHUS, refrakterní gMG a NMOSD, a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh**

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ )
<b>Infekce a infestace</b>		Pneumonie, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, infekce močových cest, herpes labialis	Meningokoková infekce <sup>b</sup> , sepse, septický šok, peritonitida, infekce dolních cest dýchacích, mykotická infekce, virová infekce, absces <sup>a</sup> , celulitida, chřipka, gastrointestinální infekce, cystitida, infekce, sinusitida, gingivitida	Aspergilová infekce <sup>c</sup> , bakteriální artritida <sup>c</sup> , gonokoková infekce urogenitálního traktu, infekce <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigo



<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Velmi časté (≥ 1/10)</b>	<b>Časté (≥ 1/100 až &lt; 1/10)</b>	<b>Méně časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>	<b>Vzácné (≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b>
<b>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>				Maligní melanom, myelodysplastický syndrom
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Leukopenie, anemie	Trombocytopenie, lymfopenie	Hemolýza*, abnormální faktor krevního srážení, aglutinace erytrocytů, koagulopatie
<b>Poruchy imunitního systému</b>			Anafylaktická reakce, hypersenzitivita	
<b>Endokrinní poruchy</b>				Basedowova choroba
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			Snížená chuť k jídlu	
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Insomnie	Deprese, úzkost, výkyvy nálady, poruchy spánku	Abnormální sny
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolest hlavy	Závrať	Parestezie, tremor, dysgeuzie, synkopa	
<b>Poruchy oka</b>			Rozmazané vidění	Iritace spojivky
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>			Tinitus, vertigo	
<b>Srdeční poruchy</b>			Palpitace	
<b>Cévní poruchy</b>		Hypertenze	Akcelerovaná hypertenze, hypotenze, nával horka, žilní porucha	Hematom
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		Kašel, orofaryngeální bolest	Dyspnoe, krvácení z nosu, podráždění v krku, nazální překrvení, rinorea	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha	Zácpa, dyspepsie, břišní distenze	Refluxní choroba jícnu, bolest dásně
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>				Ikterus
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		Vyrážka, pruritus, alopecie	Kopřivka, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá kůže, dermatitida	Kožní depigmentace
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		Artralgie, myalgie, bolest v končetině	Svalový spasmus, kostní bolest, bolest zad, bolest šíje	Trismus, otok kloubu
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Porucha renální funkce, dysurie, hematurie	

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)
Poruchy reprodukčního systému a prsu			Spontánní erekce penisu	Porucha menstruace
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Pyrexie, únava, onemocnění podobající se chřipce	Edém, hrudní diskomfort, astenie, bolest na hrudi, bolest v místě infuze, zimnice	Extravazace, parestezie v místě infuze, pocit horka
Vyšetření			Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, snížený hematokrit, snížený hemoglobin	Pozitivní Coombsův test <sup>c</sup>
Poranění, otravy a procedurální komplikace		Reakce spojená s infuzí		

Zahrnuté studie: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyozitida (C99-006), refrakterní gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra (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). MedDRA verze 24.1.

\*Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

<sup>a</sup> Absces zahrnuje následující preferované termíny (PT): absces končetiny, absces tlustého střeva, absces ledviny, podkožní absces, zubní absces, hepatosplenický absces, perirektální absces, rektální absces.

<sup>b</sup> Meningokoková infekce zahrnuje následující preferované termíny: meningokoková infekce, meningokoková seps, meningokoková meningitida, neisseriová infekce.

<sup>c</sup> Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem ve všech klinických studiích byla meningokoková seps, která je u pacientů léčených ekulizumabem častým projevem meningokokové infekce (viz bod 4.4).

Byly hlášeny další případy infekce druhu rodu *Neisseria*, včetně sepse způsobené *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* a jinými nespecifikovanými druhy rodu *Neisseria*.

Protilátky proti ekulizumabu byly zjištěny u pacientů s PNH. Podobně jako u všech proteinů zde existuje možnost vzniku imunogenity.

V souboru s vynechanou dávkou nebo opožděným podáním dávky ekulizumabu v průběhu klinických studií PNH byly hlášeny případy hemolýzy (viz bod 4.4).

V souboru s vynechanou dávkou nebo opožděným podáním dávky ekulizumabu v průběhu klinických studií aHUS byly hlášeny případy komplikací trombotické mikroangiopatie.

### Pediatrická populace

U dětských a dospívajících pacientů s PNH (ve věku od 11 do méně než 18 let) zařazených do pediatrické PNH studie M07-005 vypadal bezpečnostní profil podobně jako bezpečnostní profil, který byl pozorován u dospělých pacientů s PNH. Nejčastějším nežádoucím účinkem zaznamenaným u pediatrických pacientů byla bolest hlavy.

## Další zvláštní populace

### Starší populace

Mezi staršími pacienty ( $\geq 65$  let) a mladšími pacienty ( $< 65$  let) s refrakterní gMG nebyly celkově hlášeny žádné rozdíly v bezpečnosti (viz bod 5.1).

### Pacienti s dalšími onemocněními

#### *Údaje týkající se bezpečnosti z jiných klinických studií*

Podpůrné údaje týkající se bezpečnosti byly získány z 12 dokončených klinických studií, do nichž bylo zařazeno 934 pacientů, kterým byl podáván ekulizumab. U těchto pacientů se nejednalo o PNH, aHUS, refrakterní gMG ani o NMOSD, ale o jiné typy onemocnění. U jednoho neočkovaného pacienta, u něhož byla diagnostikována idiopatická membranózní glomerulonefropatie, se vyskytla meningokoková meningitida. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s onemocněním jiným než PNH, aHUS, refrakterní gMG nebo NMOSD byly podobné nežádoucím účinkům hlášeným u pacientů s PNH, aHUS, refrakterní gMG nebo NMOSD (viz tabulka 1 výše). Žádné specifické nežádoucí účinky se v těchto klinických studiích neobjevily.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V žádné klinické studii nebyl hlášen případ předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: selektivní imunosupresiva, ATC kód: L04AJ01

BEKEMV je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

Přípravek BEKEMV je rekombinantní humanizovaná monoklonální IgG<sub>2/4k</sub> protilátka, která se váže na lidský protein komplementu C5 a inhibuje aktivaci terminálního komplementu. Protilátka BEKEMV obsahuje konstantní lidské oblasti a myší oblasti určující komplementaritu, přenesené na základní strukturu z lidských variabilních oblastí s lehkými a těžkými řetězci. Přípravek BEKEMV je složen ze dvou těžkých řetězců se 448 aminokyselinami a dvou lehkých řetězců s 214 aminokyselinami, přičemž jeho molekulová hmotnost je přibližně 148 kDa.

Přípravek BEKEMV je produkován buněčnou linií CHO a je purifikován afinitní a iontově výměnnou chromatografií. Proces výroby léčivé látky zahrnuje také specifickou virovou inaktivaci a postupy odstranění.

### Mechanismus účinku

Ekulizumab, léčivá látka přípravku BEKEMV, je inhibitor terminálního komplementu, který se specificky a s vysokou afinitou váže na protein komplementu C5, čímž brání jeho štěpení na C5a a C5b a tvorbě terminálního komplexu komplementu C5b-9. Ekulizumab zachovává iniciální složky

aktivace komplementu, které jsou nezbytné pro opsonizaci mikroorganismů a clearance (odstraňování) imunokomplexů.

U pacientů s PNH je léčbou přípravkem BEKEMV blokována nekontrolovaná aktivace terminálního komplexu komplementu a následná komplementem zprostředkovaná intravaskulární hemolýza.

Sérová koncentrace ekulizumabu přibližně 35 mikrogramů/ml zajistí v podstatě úplnou inhibici intravaskulární hemolýzy vyvolané terminálním komplementem u většiny pacientů s PNH.

Dlouhodobé podávání přípravku BEKEMV u PNH způsobilo rychlé a trvalé snížení hemolytické aktivity vyvolané komplementem.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Paroxysmální noční hemoglobinurie*

Bezpečnost a účinnost ekulizumabu byla hodnocena u pacientů s PNH a hemolýzou v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii (C04-001), která trvala 26 týdnů. Pacienti s PNH byli léčeni ekulizumabem také ve studii s jedinou skupinou pacientů, která trvala 52 týdnů (C04-002), a v dlouhodobé rozšířené studii (E05-001). Před zahájením podávání ekulizumabu pacienti dostali meningokokovou vakcínu. Ve všech studiích byl pacientům ekulizumab podáván v dávce 600 mg jednou za 7 dní  $\pm$  2 dny po dobu 4 týdnů, poté byl za 7  $\pm$  2 dny podán v dávce 900 mg, a dále byl podáván v dávce 900 mg jednou za 14 dní  $\pm$  2 dny po zbylou dobu trvání studií. Ekulizumab byl podáván formou 25 – 45minutové (35 minut  $\pm$  10 minut) intravenózní infuze. Byl také spuštěn pozorovací neintervenci registr u pacientů s PNH (M07-001), aby bylo možné charakterizovat normální průběh PNH u neléčených pacientů a klinické výsledky při léčbě ekulizumabem.

Ve studii C04-001 (TRIUMPH) byli pacienti s PNH, kteří během posledních 12 měsíců absolvovali nejméně 4 transfuze a u kterých podíl PNH buněk dosahoval nejméně 10 % (tento nález byl potvrzen průtokovou cytometrií) a počet jejich krevních destiček byl minimálně 100 000/mikrolitr, randomizováni na osoby léčené ekulizumabem (n = 43) nebo placebem (n = 44). Před randomizací všichni pacienti absolvovali iniciační pozorovací fázi, ve které se potvrdila potřeba transfuze červených krvinek a určila se koncentrace hemoglobinu, která by definovala stabilizaci hemoglobinu u pacienta a výsledky transfuzí (tzv. set point). Set-point hemoglobinu byl  $\leq$  9 g/dl u pacientů s příznaky a  $\leq$  7 g/dl u pacientů bez příznaků. Primární cílové parametry účinnosti byly stabilizace hemoglobinu (pacienti, u nichž se udržela vyšší hodnota koncentrace hemoglobinu, než byl set-point, a u nichž nemusela být po celou dobu 26 týdnů provedena transfuze červených krvinek) a potřeba krevní transfuze. Únava a kvalita života spojená se zdravím představovaly relevantní sekundární cílové parametry.

Hemolýza byla monitorovaná zejména na základě měření sérových hladin LDH a podíl PNH červených krvinek byl monitorován pomocí průtokové cytometrie. Pacienti, kteří na začátku studie dostávali antikoagulantia a systémové kortikosteroidy, pokračovali v užívání těchto léčivých přípravků. Základní charakteristiky na začátku studie byly vyvážené (viz tabulka 2).

V rámci nekontrolované studie C04-002 (SHEPHERD) byl pacientům s PNH, kteří během posledních 24 měsíců absolvovali nejméně jednu transfuzi a měli alespoň 30 000 krevních destiček na mikrolitr, podáván ekulizumab po dobu 52 týdnů. Pacienti současně užívali také další léčivé přípravky: 63 % pacientů užívalo antitrombotické přípravky a 40 % systémové kortikosteroidy. Výchozí charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2. Demografické údaje a charakteristika pacientů zařazených do studií C04-001 a C04-002**

Parametr	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Ekulizumab n = 97
Průměrný věk (standardní odchylka, SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Pohlaví - ženy (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Výskyt aplastické anémie nebo myelodysplastického syndromu (MDS) v anamnéze (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Současně podávaná antikoagulancia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Současně podávaná léčba steroidy/ imunosupresivy (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Přerušeni léčby	10	2	1
Podání červených krvinek oddělených od plazmy během posledních 12 měsíců (medián (první kvartil - Q1, třetí kvartil - Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Průměrná hladina hemoglobinu (g/dl) v určeném čase (set-point) (standardní odchylka)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Nehodnoceno
Hladiny LDH před zahájením léčby (medián, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Hladina volného hemoglobinu při počátečním vyšetření-výchozí parametr (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Ve studii TRIUMPH bylo u pacientů léčených ekulizumabem dosaženo signifikantního snížení hemolýzy ( $p < 0,001$ ), což mělo za následek zlepšení anémie. Toto se projevilo zvýšenou stabilizací hemoglobinu a sníženou potřebou transfuzí červených krvinek ve srovnání s pacienty, kterým bylo podáváno placebo (viz tabulka 3). Tyto účinky byly pozorovány u pacientů v každé ze tří skupin, do nichž byli rozděleni před začátkem studie podle transfuzí červených krvinek (4 – 14 jednotek, 15 – 25 jednotek, > 25 jednotek). Po třech týdnech léčby ekulizumabem pacienti hlásili snížení únavy a zlepšení kvality života spojené se zdravím. Vzhledem k velikosti studovaného vzorku a trvání studie nemohly být stanoveny účinky ekulizumabu na výskyt trombotických příhod. Studii SHEPHERD ukončilo 96 z 97 zařazených pacientů (jeden pacient zemřel v důsledku trombotické příhody). Během celé doby léčby přetrvávalo snížení intravaskulární hemolýzy, měřené na základě sérových hladin LDH, což mělo za následek zvýšení počtu pacientů, kteří nepotřebovali transfuzi, sníženou potřebu transfuze červených krvinek a snížení únavy (viz tabulka 3).

**Tabulka 3. Výsledky účinnosti ve studiích C04-001 a C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	p-hodnota	Ekulizumab n = 97	p-hodnota
Procento pacientů se stabilizovanou hladinou hemoglobinu na konci studie	0	49	< 0,001	Nehodnoceno	
Transfuze červených krvinek oddělených od plazmy během léčby (medián)	10	0	< 0,001	0	< 0,001

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	p-hodnota	Ekulizumab n = 97	p-hodnota
Pacienti, kteří nepotřebovali transfuzi během léčby (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Hladiny LDH na konci studie (medián, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC u LDH na konci studie (medián, U/l × den)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Hladina volného hemoglobinu na konci studie (medián, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fatigue (míra účinku)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\*Výsledky studie C04-002 se vztahují ke srovnání stavu před zahájením léčby a po jejím ukončení.

Ze 195 pacientů, kteří se zapojili do studií C04-001, C04-002 a do dalších úvodních studií, byli do dlouhodobé rozšířené studie (E05-001) zařazeni pacienti s PNH léčení ekulizumabem. U všech pacientů přerušovalo snížení intravaskulární hemolýzy po celou dobu léčby ekulizumabem, přičemž tato doba se pohybovala od 10 do 54 měsíců. U pacientů léčených ekulizumabem bylo zaznamenáno méně trombotických příhod ve srovnání se stejně dlouhým obdobím před zahájením léčby. Tento efekt byl však prokázán v nekontrolovaných studiích.

Registr PNH (M07-001) byl použit k hodnocení účinnosti ekulizumabu u pacientů s PNH bez transfuze erytrocytů v anamnéze. Tito pacienti měli vysokou aktivitu onemocnění, která byla definovaná zvýšenou hemolýzou ( $LDH \geq 1,5 \times$  horní hranice normálních hodnot) a přítomností souvisejícího klinického příznaku/souvisejících klinických příznaků: únavy, hemoglobinurie, bolesti břicha, dušnosti (dyspnoe), anemie (hemoglobin < 100 g/l), závažných vaskulárních nežádoucích příhod (včetně trombózy), dysfagie nebo erektilní dysfunkce.

V registru PNH bylo u pacientů léčených ekulizumabem pozorováno snížení hemolýzy a souvisejících příznaků. Za 6 měsíců došlo u pacientů léčených ekulizumabem bez transfuze erytrocytů v anamnéze k významnému poklesu hodnot LDH ( $p < 0,001$ ; medián LDH 305 U/l; viz tabulka 4). Kromě toho 74 % pacientů bez přechodného podání transfuze léčených ekulizumabem zaznamenalo klinicky významná zlepšení ve skóre FACIT-fatigue (tj. zvýšení o 4 body nebo více) a 84 % ve skóre EORTC fatigue (tj. snížení o 10 bodů nebo více).

**Tabulka 4. Výsledky účinnosti (hladina LDH a FACIT-fatigue) u pacientů s PNH bez transfuze v anamnéze ve studii M07-001**

Parametr	M07-001
	Ekulizumab Bez transfuze
Počáteční hladina LDH (medián, U/l)	n = 43 1 447
Hladina LDH za 6 měsíců (medián, U/l)	n = 36 305
Počáteční skóre FACIT-fatigue (medián)	n = 25 32
Skóre FACIT-fatigue při posledním dostupném hodnocení (medián)	n = 31 44

FACIT-fatigue se měří na stupnici 0 - 52, přičemž vyšší hodnoty znamenají menší únavu

## Pediatrická populace

### Paroxysmální noční hemoglobinurie

Celkem 7 pediatrických pacientů s PNH, s mediánem tělesné hmotnosti 57,2 kg (rozpětí 48,6 až 69,8 kg) a ve věku 11 až 17 let (medián věku 15,6 let) dostávalo ekulizumab ve studii M07-005.

Léčba ekulizumabem v navrženém režimu dávkování byla v pediatrické populaci spojena se snížením intravaskulární hemolýzy, dle naměřených hladin LDH v séru. Tato léčba rovněž vedla k výraznému poklesu nebo eliminaci krevních transfuzí a směřovala ke všeobecnému zlepšení celkové funkce. Účinnost léčby ekulizumabem u pediatrických pacientů s PNH vypadá shodně s účinností pozorovanou u dospělých pacientů s PNH, kteří byli zařazeni do pivotních studií (C04-001 a C04-002) (viz tabulky 3 a 5).

**Tabulka 5. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s PNH ve studii M07-005**

	Průměrná hodnota (SD)	p-hodnota	
		Wilcoxonův test	Párový t-test
Změna LDH oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC u LDH (U/l × den)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Změna volného hemoglobinu v plazmě oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu(mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Změna velikosti klonu červených krvinek typu III oproti výchozí hodnotě (procento aberantních buněk)	1,80 (358,1)		
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 generic core oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (pacienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 generic core oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (rodiče)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 multidimensional fatigue oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (pacienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Změna skóre podle škály PedsQL™ 4.0 multidimensional fatigue oproti výchozí hodnotě ve 12. týdnu (rodiče)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetika a metabolismus léčivé látky

#### Biotransformace

Lidské protilátky jsou odstraňovány trávením uvnitř buněk retikuloendotelového systému. Ekulizumab obsahuje pouze přirozeně se vyskytující aminokyseliny a nejsou známy žádné jeho aktivní metabolity. Lidské protilátky jsou převážně katabolizovány lysozomálními enzymy na malé peptidy a aminokyseliny.

### Eliminace

Nebyly provedeny žádné specifické studie hodnotící jaterní, renální, plicní, nebo gastrointestinální cestu exkrece/eliminace ekulizumabu. Zdravými ledvinami nejsou protilátky vylučovány a vzhledem ke své velikosti nepodléhají filtraci.

### Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

U 40 pacientů s PNH byly farmakokinetické parametry po podání více dávek přípravku studovány za použití jednodílného modelu. Průměrná hodnota clearance byla  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg a průměrný biologický poločas eliminace byl  $11,3 \pm 3,4$  dní. Ustáleného stavu je dosaženo za 4 týdny při použití dávkovacího režimu pro dospělé pacienty s PNH.

U pacientů s PNH farmakodynamická aktivita přímo koreluje s koncentracemi ekulizumabu v séru a udržování nejnižších hladin v ustáleném stavu nad hodnotou  $\geq 35$  mikrogramů/ml má za následek v podstatě úplné zablokování hemolytické aktivity u většiny pacientů s PNH.

Hodnoty clearance a poločasu ekulizumabu byly také hodnoceny během intervencí výměny plazmy. Výměna plazmy vedla k přibližně 50 % poklesu koncentrací ekulizumabu po 1hodinovém zákroku a eliminační poločas ekulizumabu byl snížen na 1,3 hodiny.

Farmakodynamická aktivita stanovená pomocí koncentrace volného C5  $< 0,5$  mikrogramů/ml koreluje s téměř úplnou blokadou aktivity terminálního komplexu komplementu u pacientů s PNH.

### Zvláštní skupiny pacientů

Nebyly provedeny jednoúčelové studie hodnotící farmakokinetiku ekulizumabu u zvláštních skupin pacientů charakterizovaných podle pohlaví, rasy, věku (geriatřičtí pacienti) nebo podle přítomnosti poruchy funkce ledvin nebo jater.

Populační farmakokinetická analýza údajů získaných ze studií ekulizumabu prokázala, že pohlaví, rasa, věk (geriatřičtí pacienti) ani přítomnost poruchy funkce ledvin nebo jater nemají vliv na farmakokinetiku ekulizumabu. Tělesná hmotnost byla významnou kovariátou, což mělo za následek nižší clearance ekulizumabu u pediatrických pacientů, u kterých je nutné při dávkování vycházet z tělesné hmotnosti.

### Pediatrická populace

Farmakokinetika ekulizumabu byla hodnocena ve studii M07-005 u pediatrických pacientů s PNH (ve věku od 11 do méně než 18 let) s dávkovacím režimem založeným na tělesné hmotnosti.

Tělesná hmotnost byla významnou kovariátou, která u dospívajících pacientů s PNH vedla k nižší clearance ekulizumabu 0,0105 l/hod.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Specifická působení ekulizumabu na C5 v lidském séru byla hodnocena v rámci dvou *in vitro* studií.

Zkřížená tkáňová reaktivita ekulizumabu byla hodnocena na základě posouzení jeho vazby na panel 38 lidských tkání. Expres C5 na panelu lidských tkání, posuzovaná v této studii, je shodná s publikovanými zprávami o expresi C5, neboť C5 byl nalezen v hladké svalovině, příčně pruhované svalovině a v renálním epitelu proximálního tubulu. Nebyla pozorována žádná neočekávaná zkřížená reaktivita.

Reprodukční studie u zvířat nebyly v případě ekulizumabu provedeny vzhledem k nedostatku jeho farmakologické aktivity u jiných živočišných druhů než u člověka.



Ve 26týdenní studii toxicity, která byla provedena u myší s náhradní protilátkou proti myšimu C5, neměla léčba vliv na žádný ze zkoumaných parametrů toxicity. Hemolytická aktivita během studie byla účinně blokována u myších samic i samců.

V reprodukčních toxikologických studiích u myší s náhradní protilátkou inhibující terminální komplement, která byla použita za účelem posouzení reprodukční bezpečnosti blokády C5, nebyly zaznamenány žádné účinky či nežádoucí účinky jednoznačně související s léčbou. Tyto studie zahrnovaly vyhodnocení fertility a časného embryonálního vývoje, vývojové toxicity a prenatálního a postnatálního vývoje.

Pokud během organogeneze došlo k expozici matky protilátkám, mezi 230 mláďaty narozenými matkám vystaveným působení vyšších hladin protilátek (přibližně čtyřnásobku doporučené maximální dávky ekulizumabu u lidí, určené na základě přepočtu rozdílů tělesné hmotnosti) byly pozorovány dva případy dysplazie retiny a jeden případ umbilikální hernie; expozice však nezvýšila fetální ztráty nebo úmrtnost novorozenech mláďat.

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech, které by hodnotily genotoxický a karcinogenní potenciál ekulizumabu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kyselina octová  
Hydroxid sodný  
Dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA)  
Sorbitol (E 420)  
Polysorbát 80  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Po naředění byla prokázána chemická a fyzikální stabilita před použitím u následujících:

- polyolefinové i.v. vaky: po dobu 14 dnů při teplotě 2 °C až 8 °C a poté až po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo při pokojové teplotě
- PVC i.v. vaky: po dobu 48 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C nebo při pokojové teplotě

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvičky přípravku BEKEMV v původním obalu mohou být vyjmuty z chladničky pouze na jediné období v délce až 7 dnů. Na konci tohoto období je možné přípravek do chladničky vrátit.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička (sklo třídy I) s elastomerickým uzávěrem a hliníkovým těsněním s odtrhovacím víčkem.

Velikost balení je jedna injekční lahvička.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před aplikací má být naředěný roztok přípravku BEKEMV vizuálně posouzen s ohledem na přítomnost částic a zbarvení.

### Pokyny

Ředění má být prováděno v souladu se zásadami správné praxe, zejména pokud jde o asepsi.

Pomocí sterilní injekční stříkačky natáhněte celkové množství přípravku BEKEMV z injekční lahvičky (lahviček).

Doporučenou dávku přidejte do infuzního vaku.

Nařeďte roztok přípravku BEKEMV na konečnou koncentraci 5 mg/ml tak, že dávku přípravku přidáte do infuzního vaku s použitím injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), injekčního roztoku chloridu sodného 4,5 mg/ml (0,45 %) nebo 5 % glukózy ve vodě jako ředícího přípravku.

Konečný objem naředěného roztoku o koncentraci 5 mg/ml je 60 ml pro přípravu 300 mg dávek, 120 ml pro přípravu 600 mg dávek a 180 ml pro přípravu 900 mg dávek. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Infuzní vak obsahující naředěný roztok jemně protřepejte, čímž zajistíte smíchání léčivého přípravku s ředícím přípravkem.

Naředěný roztok je třeba před aplikací nechat volně na vzduchu ohřát na pokojovou teplotu.

Nepoužitý zbytek přípravku v lahvičce ihned zlikvidujte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/23/1727/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 19. duben 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

únor 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.