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 $IgG_{2/4\kappa}$ protilátka, kterou na principu technologie rekombinantní DNA produkuje buněčná linie CHO.

Jedna 30 ml 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. Jedna injekční lahvička obsahuje 3,0 mg polysorbátu 80 (30 ml injekční lahvička).

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 a osmolalita přibližně 250-350 mOsm/kg.

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).
- atypického hemolyticko-uremického syndromu (aHUS) (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 a ledvinových 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 ≥ 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 ± 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).

aHUS u dospělých

Režim dávkování při aHUS pro dospělé pacienty (≥ 18 let) zahrnuje čtyřtýdenní úvodní fázi, po které následuje udržovací fáze:

- Úvodní fáze: během prvních čtyř týdnů se podává 900 mg přípravku BEKEMV formou 25–45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze jednou týdně.
- Udržovací fáze: pátý týden se podává 1 200 mg přípravku BEKEMV formou 25–45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze, poté se podává 1 200 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 a aHUS

Pediatričtí pacienti s PNH a aHUS s tělesnou hmotností ≥ 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 a aHUS starších než 2 roky a s tělesnou hmotností do 40 kg režim dávkování přípravku BEKEMV zahrnuje:

Tělesná hmotnost pacienta	**Úvodní fáze**	**Udržovací fáze**
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 zkoumán. Dávkování ekulizumabu určené pro podání pediatrickým pacientům s PNH s tělesnou hmotností nižší než 40 kg je identické s dávkou doporučenou u pediatrických pacientů s aHUS, vycházející z tělesné hmotnosti. Na základě dostupných farmakokinetických (PK) / farmakodynamických (PD) údajů u pacientů s aHUS a PNH léčených ekulizumabem se očekává, že tato dávka pro pediatrické pacienty založená na tělesné hmotnosti bude mít podobný profil účinnosti a bezpečnosti jako u dospělých.

Při nasazení souběžné plazmaferézy (*plasmapheresis*, PP) / výměny plazmy (*plasma exchange*, PE) / infuze čerstvě zmražené plazmy (*plasma infusion*, PI) je vyžadováno dodatečné dávkování přípravku BEKEMV, jak je uvedeno níže:

Druh plazmového zásahu	**Poslední dávka přípravku BEKEMV**	**Dodatečná dávka přípravku BEKEMV s každým PP/PE/PI zásahem**	**Načasování dodatečné dávky přípravku BEKEMV**
Plazmaferéza nebo výměna plazmy	300 mg	300 mg na každý případ plazmaferézy nebo výměny plazmy	Během 60 minut po každé plazmaferéze nebo výměně plazmy
	≥ 600 mg	600 mg na každý případ plazmaferézy nebo výměny plazmy	
Infuze čerstvě zmražené plazmy	≥ 300 mg	300 mg na každou infuzi čerstvě zmražené plazmy	60 minut před každou infuzí čerstvě zmražené plazmy

Zkratky: PP/PE/PI = plazmaferéza / výměna plazmy / infuze plazmy

Monitorování léčby
Pacienti s aHUS mají být monitorovaní pro zachycení známek či příznaků trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.4 Laboratorní sledování aHUS).

Je doporučeno, aby léčba přípravkem BEKEMV pokračovala po celou dobu života pacienta, pokud není její přerušení 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.

Naředěný 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 ± 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 nevyléčenou 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 mechanizmu účinku přípravku BEKEMV jeho používání zvyšuje náchylnost pacientů k meningokokové infekci (původce *Neisseria meningitidis*). Může se vyskytnout meningokokové onemocnění způsobené jakoukoli séroskupinou. 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 tetravalentní 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 všem dostupným séroskupinám včetně A, C, Y, W 135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni v souladu s aktuálními národními směrnicemi pro vakcinaci.

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

Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. Mají se vzít 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 sepse (viz bod 4.8). U všech pacientů mají být sledovány časné příznaky meningokokové infekce, v případě podezření na infekci je třeba neodkladně vyhodnotit stav pacienta a v případě potřeby 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 Příručku pro pacienta, rodiče a pečovatele a Kartu pacienta (jejich popis naleznete v příbalové informaci).

Další systémové infekce

Vzhledem k mechanizmu 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 druhy 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 nebo aHUS 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 závislost mezi tvorbou protilátek a klinickou odpovědí či nežádoucími účinky.

Imunizace

Před zahájením léčby přípravkem BEKEMV se doporučuje, aby byla u pacientů s PNH a aHUS 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 tetravalentní 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 všem dostupným séroskupinám včetně A, C, Y, W 135 a B. Pacienti musí být očkováni nebo přeočkováni v souladu s aktuálními národními směrnicemi pro vakcinaci (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 a aHUS, dojít ke zvýšenému výskytu známek a příznaků základního onemocnění jako je hemolýza (u PNH) a TMA (u aHUS). 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 ± 2 dny vyžadovat úpravu dávkování (až jednou za 12 dní).

Laboratorní sledování aHUS

U pacientů s aHUS léčených přípravkem BEKEMV má být sledován výskyt příznaků trombotické mikroangiopatie na základě stanovení počtu krevních destiček a hladin LDH a kreatininu v séru, přičemž tito pacienti mohou během udržovací fáze doporučeného dávkovacího režimu (jednou za 14 dní ± 2 dny) vyžadovat úpravu dávkování (až jednou za 12 dní).

Přerušení 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 přerušení 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; antikoagulační léčba; 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.

Přerušení léčby u aHUS

U některých pacientů s aHUS byly již ve 4. týdnu a až do 127. týdne po přerušení léčby ekulizumabem pozorovány komplikace ve formě trombotické mikroangiopatie (TMA). O přerušení léčby lze uvažovat pouze v případě, že k tomu existují lékařské důvody.

V klinických studiích zahrnujících pacienty s aHUS přerušilo léčbu ekulizumabem 61 pacientů (21 pediatrických pacientů) s mediánem období následného sledování 24 týdnů. Bylo zaznamenáno patnáct závažných komplikací ve formě trombotické mikroangiopatie (TMA) u 12 pacientů po přerušení léčby a ke 2 závažným komplikacím ve formě TMA došlo u 2 dalších pacientů užívajících snížené dávkování ekulizumabu, které neodpovídalo schválenému dávkování (viz bod 4.2). K závažným komplikacím ve formě TMA docházelo bez ohledu na to, zda byly u pacientů identifikovány genové mutace, vysoké riziko polymorfismu nebo autoprotilátky. U těchto pacientů došlo k dalším závažným zdravotním komplikacím, včetně závažného zhoršení funkce ledvin, hospitalizace v souvislosti s onemocněním a progrese do konečného stadia renálního onemocnění, které vyžaduje dialýzu. U jednoho pacienta došlo k progresi do konečného stadia renálního onemocnění bez ohledu na znovuzahájení léčby po jejím přerušení.

U pacientů s aHUS, u kterých je léčba přípravkem BEKEMV přerušena, je třeba pečlivě sledovat výskyt známek a příznaků závažné trombotické mikroangiopatie. Monitorování nemusí stačit k tomu, aby bylo možné predikovat nebo předejít závažným komplikacím ve formě trombotické mikroangiopatie po přerušení léčby přípravkem BEKEMV u pacientů s aHUS.

Závažné komplikace ve formě trombotické mikroangiopatie po přerušení léčby mohou být identifikovány na základě výsledku (i) kterýchkoliv dvou měření nebo opakováním jakéhokoli jednoho z následujících měření: snížení počtu krevních destiček o 25 % nebo více ve srovnání s výchozím počtem nebo maximálním počtem destiček během léčby přípravkem BEKEMV; vzestup hladiny sérového kreatininu o 25 % nebo více ve srovnání s výchozí nebo minimální hodnotou během léčby přípravkem BEKEMV; nebo výskyt zvýšené sérové hladiny LDH o 25 % nebo více ve srovnání s výchozí nebo minimální hodnotou během léčby přípravkem BEKEMV; nebo (ii) výskytu kteréhokoli z následujících příznaků: změna mentálního stavu nebo záchvaty; angina pectoris nebo dyspnoea; nebo trombóza.

V případě, že po přerušení léčby přípravkem BEKEMV dojde k závažným komplikacím ve formě trombotické mikroangiopatie, je třeba zvážit opětovné zahájení léčby přípravkem BEKEMV, podpůrnou péči s PE/PI nebo vhodná orgánově specifická podpůrná opatření zahrnující podporu ledvin pomocí dialýzy, podporu dýchání pomocí mechanické ventilace nebo antikoagulační léčby.

Edukační materiály

Všichni lékaři, kteří budou předepisovat přípravek BEKEMV, musí být dobře obeznámeni s Příručkou pro lékaře. Lékař musí s pacienty diskutovat přínosy a rizika léčby přípravkem BEKEMV, poskytnout jim Příručku pro pacienta, rodiče a pečovatele a 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.

Polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,0 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné injekční lahvičce (30 ml lahvička), což odpovídá 0,3 mg/kg nebo méně při maximální dávce pro dospělé pacienty a pediatrické pacienty s tělesnou hmotností vyšší než 10 kg a odpovídá 0,6 mg/kg nebo méně při maximální dávce pro pediatrické pacienty s tělesnou hmotností 5 až < 10 kg. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

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.

Bylo prokázáno, že výměna plazmy (PE), plazmaferéza (PP) a infuze čerstvě zmrazené plazmy (PI) snižují sérové hladiny ekulizumabu. V těchto situacích je nutná dodatečná dávka ekulizumabu. Pokyny pro případ souběžné léčby PE, PP nebo PI viz bod 4.2.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 vlivu podávání 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

Podpůrné údaje týkající se bezpečnosti byly získány z 33 klinických studií, do nichž bylo zařazeno 1 555 pacientů z populací 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 ze spontánních hlášeních a z dokončených klinických studií 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), nebo není známo (z dostupných dat nelze určit). 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 (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)**	**Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)**	**Není známo (z dostupných údajů nelze určit)**
Infekce a infestace		Pneumonie, infekce horních cest dýchacích, bronchitida, nazofaryngitida, infekce močových cest, herpes labialis	Meningokoková infekce[b], sepse, septický šok, peritonitida, infekce dolních cest dýchacích, mykotická infekce, virová infekce, absces[a], celulitida, chřipka, gastrointestinální infekce , cystitida, infekce, sinusitida, gingivitida	Aspergilová infekce[c], bakteriální artritida[c], gonokoková infekce urogenitálního traktu, hemofilová infekce , impetigo	

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)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)				Maligní melanom, myelodysplastický syndrom	
Poruchy krve a lymfatického systému		Leukopenie, anemie	Trombocytopenie, lymfopenie	Hemolýza*, abnormální faktor krevního srážení, aglutinace erytrocytů, koagulopatie	
Poruchy imunitního systému			Anafylaktická reakce, hypersenzitivita		
Endokrinní poruchy				Gravesova choroba	
Poruchy metabolismu a výživy			Snížená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy		Insomnie	Deprese, úzkost, výkyvy nálady, poruchy spánku	Abnormální sny	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Závrať	Parestezie, tremor, dysgeuzie, synkopa		
Poruchy oka			Rozmazané vidění	Iritace spojivky	
Poruchy ucha a labyrintu			Tinitus, vertigo		
Srdeční poruchy			Palpitace		
Cévní poruchy		Hypertenze	Akcelerovaná hypertenze, hypotenze, návaly horka, žilní porucha	Hematom	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel, orofaryngeální bolest	Dyspnoe, krvácení z nosu, podráždění v krku, nazální překrvení, rinorea		
Gastrointestinální poruchy		Průjem, zvracení, nauzea, bolest břicha	Zácpa, dyspepsie, břišní distenze	Refluxní choroba jícnu, bolest dásně	
Poruchy jater a žlučových cest			Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy	Ikterus	Poškození jater[d]

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)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pruritus, alopecie	Kopřivka, erytém, petechie, hyperhidróza, suchá kůže, dermatitida	Kožní depigmentace	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie, bolest v končetině	Svalový spasmus, kostní bolest, bolest zad, bolest šíje	Trismus, otok kloubu	
Poruchy ledvin a močových cest			Porucha renální funkce, dysurie, hematurie		
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			snížený hematokrit, snížená hladina hemoglobinu	Pozitivní Coombsův test[c]	
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 26.1.

*Viz „Popis vybraných nežádoucích účinků“.

[a] Absces zahrnuje následující preferované termíny (PT): absces končetiny, absces tlustého střeva, absces ledviny, podkožní absces, zubní absces, jaterní absces, perirektální absces, rektální absces.

[b] Meningokoková infekce zahrnuje následující preferované termíny: meningokoková infekce, meningokoková sepse, meningokoková meningitida.

[c] Nežádoucí účinky hlášené po uvedení na trh.

[d] Četnost nelze z dostupných post marketingových údajů odhadnout.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem ve všech klinických studiích byla meningokoková sepse, která je u pacientů léčených ekulizumabem častým projevem meningokokové infekce (viz bod 4.4). Byly hlášeny další případy infekce druhy 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 a aHUS. 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 (viz bod 4.4).

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.

U pediatrických pacientů s aHUS (ve věku od 2 měsíců do méně než 18 let) zařazených do studií aHUS C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 se bezpečnostní profil jeví podobně jako bezpečnostní profil, který byl pozorován u dospělých pacientů s aHUS. Bezpečnostní profil v různých pediatrických věkových podskupinách se zdá být podobný.

Další zvláštní populace

Starší populace

Mezi staršími pacienty (≥ 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: inhibitory komplementu, 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.

Přípravek BEKEMV je rekombinantní humanizovaná monoklonální $IgG_{2/4\kappa}$ 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 mikroorganizmů 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.

U pacientů s aHUS je léčbou ekulizumabem blokována nekontrolovaná aktivace terminálního komplexu komplementu a následná komplementem zprostředkovaná trombotická mikroangiopatie. Všichni pacienti, léčení ekulizumabem podávaným podle doporučení, vykazovali rychlé a trvalé snížení aktivity terminálního komplexu komplementu. Sérová koncentrace ekulizumabu přibližně 50 – 100 mikrogramů/ml zajistí v podstatě úplnou inhibici aktivity terminálního komplexu komplementu u všech pacientů s aHUS.

Dlouhodobé podávání ekulizumabu u aHUS způsobilo rychlé a trvalé snížení komplementem zprostředkované trombotické mikroangiopatie.

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 ± 2 dny po dobu 4 týdnů, poté byl za 7 ± 2 dny podán v dávce 900 mg, a dále byl podáván v dávce 900 mg jednou za 14 dní ± 2 dny po zbylou dobu trvání studií. Ekulizumab byl podáván formou 25 – 45minutové (35 minut ± 10 minut) intravenózní infuze. Byl také spuštěn pozorovací neintervenční 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 pro podávaní ekulizumabu (n = 43) nebo placeba (n = 44). Před randomizací všichni pacienti absolvovali iniciální 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 ≤ 9 g/dl u pacientů s příznaky a ≤ 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 antikoagulancia 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

	C04-001		**C04-002**
Parametr	**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)
Přerušení 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
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 léčeni ekulizumabem. U všech pacientů přervávalo 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 ≥ 1,5 × horní hranice normálu) 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 přechozího 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

	M07-001
Parametr	**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

Atypický hemolyticko-uremický syndrom

K hodnocení účinnosti ekulizumabu v léčbě aHUS byly použity údaje 100 pacientů ve čtyřech prospektivních kontrolovaných studiích, třech s dospělými a dospívajícími pacienty (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) a jedné s pediatrickými a dospívajícími pacienty (C10-003), a 30 pacientů v jedné retrospektivní studii (C09-001r).

Studie C08-002A/B byla prospektivní, kontrolovaná, otevřená studie, která zahrnovala pacienty v časné fázi aHUS s prokázanými klinickými projevy trombotické mikroangiopatie, jako počet krevních destiček ≤ 150 x 10^9/l, ačkoliv byla provedena PE/PI a hodnoty LDH a sérového kreatininu nad horním hranice normálu.
Studie C08-003A/B byla prospektivní, kontrolovaná, otevřená studie, která zahrnovala pacienty s aHUS dlouhodobě nemocné, bez jasně prokázaných klinických projevů trombotické mikroangiopatie a podstupující dlouhodobou PE/PI (≥ 1 PE/PI každé dva týdny a ne více než 3 PE/PI za týden po dobu nejméně 8 týdnů před první dávkou). Pacienti v obou prospektivních studiích byli léčeni ekulizumabem 26 týdnů a většina pacientů byla zařazena do dlouhodobé, otevřené, rozšířené studie. Všichni pacienti zařazení v obou prospektivních studiích měli hladinu ADAMTS-13 nad 5 %.

Pacienti byli naočkováni meningokokovou vakcínou před předepsáním ekulizumabu nebo dostávali profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu dvou týdnů po očkování. Ve všech studiích byla dávka ekulizumabu pro dospělé a dospívající pacienty s aHUS 900 mg každých 7 ± 2 dny po dobu 4 týdnů, poté 1 200 mg o 7 ± 2 dny později a pak 1 200 mg každých 14 ± 2 dny po dobu trvání studie. Ekulizumab byl podáván pomocí intravenózních infuzí po dobu 35 minut. Režim dávkování u pediatrických pacientů a dospívajících, vážících méně než 40 kg, byl stanoven na základě farmakokinetické (PK) simulace, která určila doporučenou dávku a harmonogram podle tělesné hmotnosti pacienta (viz bod 4.2).

Ve studii C08-002A/B primární koncové parametry zahrnovaly změnu v počtu krevních destiček od výchozího bodu a ve studii C08-003A/B stav bez příhod trombotické mikroangiopatie (TMA). Další koncové parametry zahrnovaly míru intervence TMA, hematologickou normalizaci, úplnou odpověď TMA, změny v LDH, funkci ledvin a kvalitu života. Stav bez příhod TMA byl definován jako absence následujících příznaků po dobu minimálně 12 týdnů: snížení počtu krevních destiček o > 25 % oproti výchozí hodnotě, PE/PI a nové dialýzy. Intervence TMA byla definována jako PE/PI nebo nová dialýza. Hematologická normalizace byla definována jako normalizace počtu krevních destiček a hladin LDH, které se udrží ve ≥ 2 po sobě jdoucích měření po dobu ≥ 4 týdnů. Úplná odpověď TMA byla definována jako hematologická normalizace a snížení sérového kreatininu o ≥ 25 %, které se udrží ve ≥ 2 po sobě jdoucích měření po dobu ≥ 4 týdnů

V tabulce 5 jsou uvedeny základní charakteristiky.

Tabulka 5. Demografie a charakteristika pacientů ve studiích C08-002A/B a C08-003A/B

Parametr	**C08-002A/B**	**C08-003A/B**
	Ekulizumab N = 17	**Ekulizumab** N = 20
Čas od první diagnózy do screeningu v měsících, medián (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Čas od současných klinických projevů TMA do screeningu v měsících, medián (min, max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Počet případů PE/PI při současné manifestaci TMA, medián (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Počet případů PE/PI v 7 dnech před první dávkou ekulizumabu, medián (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Výchozí hodnota počtu krevních destiček ($\times 10^9$/l), průměr (SD)	109 (32)	228 (78)
Výchozí hodnota LDH (U/l), průměr (SD)	323 (138)	223 (70)
Pacienti bez identifikované mutace, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pacientům ve studii aHUS C08-002A/B byl podáván ekulizumab minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciální 26 týdnů trvající léčby pokračovala většina pacientů zařazením do rozšířené fáze studie. Medián doby trvání terapie ekulizumabem ve studii aHUS C08-002A/B byl přibližně 100 týdnů (rozpětí: 2 až 145 týdnů).
Po zahájení terapie ekulizumabem byla pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu a zvýšený počet krevních destiček vzhledem k výchozí hodnotě. U všech pacientů byla po zahájení léčby ekulizumabem pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu. Tabulka 6 shrnuje výsledky účinnosti ve studii aHUS C08-002A/B. Všechny parametry účinnosti se zlepšily nebo se udržely po dobu 2 let léčby. Kompletní odpověď TMA se udržela u všech účastníků studie. Po prodloužení léčby na více než 26 týdnů dva další pacienti dosáhli a udrželi kompletní odpověď TMA kvůli normalizaci LDH (1 pacient) a snížení kreatininu v séru (2 pacienti).
Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí eGFR, se během léčby ekulizumabem zlepšily a udržely. Čtyři z pěti pacientů, kteří vyžadovali dialýzu při zařazení do klinické studie, byli v průběhu léčby ekulizumabem schopni dialýzu přerušit a jeden pacient nově dialýzu vyžadoval. Pacienti udávali zlepšení kvality života (QoL).

Ve studii aHUS C08-002A/B byla odpověď na léčbu ekulizumabem podobná u pacientů s identifikovanými mutacemi v genech kódujících regulační faktory proteinů komplementu i bez nich.

Pacientům ve studii aHUS C08-003A/B byl podáván ekulizumab minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciální 26 týdnů trvající léčby pokračovala většina pacientů zařazením do rozšířené fáze studie. Medián doby trvání terapie ekulizumabem ve studii aHUS C08-003A/B byl přibližně 114 týdnů (rozpětí: 26 až 129 týdnů). Tabulka 6 shrnuje výsledky účinnosti ve studii aHUS C08-003A/B. Ve studii aHUS C08-003A/B byla odpověď na léčbu ekulizumabem podobná u pacientů s identifikovanými mutacemi v genech kódujících regulační faktory proteinů komplementu i bez nich. U všech pacientů byla po zahájení léčby ekulizumabem pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu. Všechny parametry účinnosti se zlepšily nebo zůstaly zachovány po dobu 2 let léčby. Kompletní odpověď TMA se udržela u všech účastníků studie. Po prodloužení léčby na více než 26 týdnů šest dalších pacientů dosáhlo a udrželo kompletní odpověď TMA kvůli snížení kreatininu v séru. Žádný pacient léčený ekulizumabem nově nevyžadoval dialýzu. Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí mediánu eGFR, se během léčby ekulizumabem zlepšily.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti v prospektivních studiích aHUS C08-002A/B a C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		**C08-003A/B N = 20**	
	Ve 26 týdnech	Ve 2 letech[1]	Ve 26 týdnech	Ve 2 letech[1]
Normalizace počtu krevních destiček Všichni pacienti, n (%) (95% CI) Pacienti s abnormální výchozí hodnotou, n/n (%)	 14 (82) (57-96) 13/15 (87)	 15 (88) (64-99) 13/15 (87)	 18 (90) (68-99) 1/3 (33)	 18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Bezpříznaková TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Výskyt intervence TMA Denní výskyt před aplikací ekulizumabu, medián (min, max) Denní výskyt při aplikaci ekulizumabu, medián (min, max) Hodnota *P*	 0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) *P* < 0,0001	 0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) *P* < 0,0001	 0,23 (0,05; 1,09) 0 *P* < 0,0001	 0,23 (0,05; 1,09) 0 *P* < 0,l0001
Zlepšení CKD o ⩾1 stupeň, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Změna eGFR ml/min/1,73 m^2: medián (rozpětí)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Zlepšení 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)
Změna 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 normalizace, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Úplná odpověď TMA, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

[1] Při uzávěrce údajů (20. dubna 2012)
[2] Studie C08-002: 3 pacienti dostávali ESA, která byla vysazena po zahájení léčby ekulizumabem
[3] Studie C08-003: 8 pacientů dostávalo ESA, která byla u 3 z nich vysazena v průběhu léčby ekulizumabem

Studie aHUS C10-004 zahrnovala 41 pacientů, kteří vykazovali známky TMA (trombotická mikroangiopatie). Pro přijetí do studie bylo nutné, aby pacienti měli počet krevních destiček < dolní hranici normálního rozpětí, aby byla prokázaná hemolýza, např. zvýšení hladiny LDH v séru, a aby kreatinin v séru přesahoval horní hranici normálu, bez potřeby chronické dialýzy. Medián věku pacientů byl 35 let (rozpětí: 18 až 80 let). Všichni pacienti zahrnutí do studie aHUS C10-004 měli hladinu ADAMTS-13 nad 5 %. U padesáti jednoho procenta pacientů byla identifikována mutace regulačního faktoru komplementu nebo autoprotilátky. Celkem 35 pacientů dostávalo před ekulizumabem PE/PI. Tabulka 7 shrnuje klíčové počáteční klinické charakteristiky spojené s onemocněním u pacientů ve studii aHUS C10-004.

Tabulka 7. Počáteční charakteristika pacientů zahrnutých ve studii aHUS C10-004

Parametr	Studie aHUS C10-004 N= 41
Doba od diagnózy aHUS do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Doba od současné klinické manifestace TMA do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Počáteční počet krevních destiček ($\times 10^9$/l), medián (min, max)	125 (16; 332)
Počáteční hodnota LDH (U/l), medián (min, max)	375 (131; 3318)
Počáteční hodnota eGFR (ml/min/1,73 m^2), medián (min, max)	10 (6; 53)

Pacientům ve studii aHUS C10-004 byl podáván ekulizumab minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciální 26 týdnů trvající léčby zvolila většina pacientů pokračování v dlouhodobém podávání.

Po zahájení terapie ekulizumabem byla pozorována redukce aktivity terminálního komplexu komplementu a zvýšený počet krevních destiček vzhledem k výchozí hodnotě. Ekulizumab zmenšil známky aktivity TMA zprostředkované komplementem, což bylo prokázáno zvýšením průměrného počtu krevních destiček mezi začátkem a 26. týdnem léčby. Ve studii aHUS C10-004 se průměrný počet krevních destiček (± SD) zvýšil ze 119 ± 66 x 10^9/l na začátku na 200 ± 84 x 10^9/l za jeden týden; tento účinek se udržel po dobu 26 týdnů (průměrný počet krevních destiček (± SD) ve 26. týdnu: 252 ± 70 x 10^9/l). Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí hodnoty eGFR, se během léčby ekulizumabem zlepšily. Dvacet z 24 pacientů, kteří vyžadovali dialýzu na začátku studie, bylo v průběhu léčby ekulizumabem schopno dialýzu přerušit. Tabulka 8 shrnuje výsledky účinnosti ze studie aHUS C10-004.

Tabulka 8. Výsledky účinnosti v prospektivní studii aHUS C10-004

Parametr účinnosti	Studie aHUS C10-004 (N = 41) ve 26. týdnu
Změna počtu krevních destiček za 26 týdnů (10^9/l)	111 (-122; 362)
Hematologická normalizace, n (%) Medián doby trvání do hematologické normalizace, týdny (rozpětí)[1]	36 (88) 46 (10; 74)
Kompletní odpověď TMA, n (%) Medián doby trvání do kompletní odpovědi TMA, týdny (rozpětí)[1]	23 (56) 42 (6; 74)
TMA stav bez příhod, n (%) 95% CI	37 (90) 77; 97
Denní výskyt intervence TMA, medián (rozpětí) Před ekulizumabem Při léčbě ekulizumabem	 0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

[1] V době uzávěrky údajů (4. září 2012) s mediánem doby trvání terapie ekulizumabem 50 týdnů (rozpětí: 13 týdnů až 86 týdnů).

Dlouhodobější léčba ekulizumabem (medián 52 týdnů s rozpětím od 15 do 126 týdnů) byla u dospělých pacientů s aHUS spojena se zvýšenou četností klinicky významných zlepšení. Když léčba ekulizumabem trvala déle než 26 týdnů, tři další pacienti (63 % pacientů celkem) dosáhli kompletní odpovědi TMA a čtyři další pacienti (98 % pacientů celkem) dosáhli hematologické normalizace. Při posledním hodnocení bylo dosaženo zlepšení eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 oproti výchozí hodnotě u 25 z 41 pacientů (61 %).

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 9).

Tabulka 9. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů s PNH ve studii M07-005

		p-hodnota	
	Průměr(SD)	**Wilcoxonův test**	**Párový t-test**
Změna hladiny 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

Atypický hemolyticko-uremický syndrom

Celkem 15 pediatrickým pacientům (ve věku 2 měsíce až 12 let) byl podáván ekulizumab ve studii aHUS C09-001r. Z toho 47 % pacientům byla identifikována mutace v regulačních faktorech komplementu nebo autoprotilátky. Medián času od stanovení diagnózy aHUS do prvního podání ekulizumabu byl 14 měsíců (rozpětí < 1, 110 měsíců). Medián času od aktuální manifestace trombotické mikroangiopatie do prvního podání ekulizumabu byl 1 měsíc (rozpětí < 1 až 16 měsíců). Medián doby trvání terapie ekulizumabem byl 16 týdnů (rozpětí: 4 až 70 týdnů) u dětí mladších 2 let (n=5) a 31 týdnů (rozpětí: 19 až 63 týdnů) u dětí od 2 do < 12 let (n = 10).

Shrnuto, výsledky účinnosti se u těchto pediatrických pacientů jevily konzistentní s tím, co bylo pozorováno u pacientů zařazených do aHUS pivotních studií C08-002 a C08-003 (tabulka 6). Během léčby ekulizumabem nepotřeboval žádný pediatrický pacient novou dialýzu.

Tabulka 10. Výsledky účinnosti u pediatrických pacientů zařazených do studie aHUS C09-001r

Parametr účinnosti	< 2 roky (n = 5)	2 až < 12 let (n = 10)	< 12 let (n = 15)
Pacienti s normalizací počtu krevních destiček, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Kompletní TMA odpověď, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Denní výskyt intervence TMA, medián (rozpětí) Před ekulizumabem Při léčbě ekulizumabem	 1 (0; 2) < 1 (0; < 1)	 < 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	 < 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Pacienti se zlepšením eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

U pediatrických pacientů s kratší dobou trvání právě probíhající těžké klinické manifestace trombotické mikroangiopatie (TMA) před podáním ekulizumabu byla po nasazení léčby ekulizumabem dosažena kontrola stavu a zlepšení funkcí ledvin (viz tabulka 10).

U pediatrických pacientů s delší dobou trvání právě probíhající těžké klinické manifestace TMA před podáním ekulizumabu byla po nasazení léčby ekulizumabem dosažena kontrola stavu. Nicméně funkce ledvin nebyla vzhledem k nevratnému poškození ledvin zlepšena (viz tabulka 11).

Tabulka 11. Výsledky účinnosti léčby u pediatrických pacientů ve studii C09-001r vzhledem k délce trvání těžké klinické manifestace probíhající trombotické mikroangiopatie (TMA)

	Délka trvání probíhající těžké klinické manifestace TMA	
	< 2 měsíce N = 10 (%)	**> 2 měsíce N = 5 (%)**
Normalizace počtu krevních destiček	9 (90)	5 (100)
TMA stav bez příhod	8 (80)	3 (60)
Kompletní TMA odpověď	7 (70)	0
eGFR zlepšení > 15 ml/min/1,73 m^2	7 (70)	0*

***** jeden pacient dosáhl zlepšení eGFR po transplantaci ledviny

Celkem 22 pediatrickým a dospívajícím pacientům (ve věku 5 měsíců až 17 let) byl podáván ekulizumab ve studii aHUS C10-003.

Ve studii C10-003 bylo nutné, aby pacienti zahrnutí do studie měli počet krevních destiček < dolní hranice normálního rozpětí, aby byla prokázaná hemolýza, např. zvýšená hladina LDH v séru nad horní hranice normálu, a aby hladina kreatininu v séru ≥ 97. percentil pro daný věk, bez potřeby chronické dialýzy. Medián věku pacientů byl 6,5 roku (rozpětí: 5 měsíců až 17 let). Pacienti zahrnutí do studie aHUS C10-003 měli hladinu ADAMTS-13 nad 5 %. U padesáti procent pacientů byla identifikována mutace regulačního faktoru komplementu nebo autoprotilátky. Celkem 10 pacientů dostávalo před ekulizumabem PE/PI. Tabulka 12 shrnuje klíčové počáteční klinické charakteristiky spojené s onemocněním u pacientů zahrnutých do studie aHUS C10-003.

Tabulka 12. Výchozí charakteristiky pediatrických a dospívajících pacientů zahrnutých ve studii aHUS C10-003

Parametr	1 měsíc až < 12 let (N = 18)	Všichni pacienti (N = 22)
Doba od diagnózy aHUS do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)

Parametr	1 měsíc až < 12 let (N = 18)	Všichni pacienti (N = 22)
Doba od současné klinické manifestace TMA do první dávky studovaného léku (měsíce), medián (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Počáteční počet krevních destiček (× 10^9/l), medián (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
Počáteční hodnota LDH (U/l), medián (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
Počáteční hodnota eGFR (ml/min/1,73 m^2), medián (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Pacientům ve studii aHUS C10-003 byl podáván ekulizumab minimálně 26 týdnů. Po dokončení iniciální 26 týdnů trvající léčby zvolila většina pacientů pokračování v dlouhodobém podávání. Po zahájení terapie ekulizumabem bylo u všech pacientů pozorováno snížení aktivity terminálního komplexu komplementu. Ekulizumab snížil známky aktivity TMA zprostředkované komplementem, což bylo prokázáno zvýšením průměrného počtu krevních destiček mezi začátkem a 26. týdnem léčby. Průměrný počet krevních destiček (± SD) se zvýšil z 88 ± 42 x 10^9/l na začátku na 281 ± 123 x 10^9/l za jeden týden; tento účinek se udržel po dobu 26 týdnů (průměrný počet krevních destiček (± SD) ve 26. týdnu: 293 ± 106 x 10^9/l). Funkce ledvin, které byly měřeny pomocí hodnoty eGFR, se během léčby ekulizumabem zlepšily. Devět z 11 pacientů, kteří vyžadovali dialýzu na počátku studie, již dialýzu nepotřebovali po 15. dni léčby ekulizumabem ve studii. Odpověď byla podobná napříč věkovým spektrem od 5 měsíců do 17 let věku. Ve studii aHUS C10-003 byla odpověď na ekulizumab podobná u pacientů s identifikovanými mutacemi v genech kódujících proteiny regulačních faktorů komplementu nebo autoprotilátkami proti faktoru H a u pacientů bez těchto mutací nebo autoprotilátek.

Tabulka 13 shrnuje výsledky účinnosti ze studie aHUS C10-003.

Tabulka 13. Výsledky účinnosti v prospektivní studii aHUS C10-003

Parametr účinnosti	1 měsíc až < 12 let (N = 18) ve 26. týdnu	Všichni pacienti (N = 22) ve 26. týdnu
Kompletní hematologická normalizace, n (%) Medián doby trvání kompletní hematologické normalizace, týdny (rozpětí)[1]	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Kompletní odpověď TMA, n (%) Medián doby trvání kompletní odpovědi TMA, týdny (rozpětí)[1]	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
TMA stav bez příhod, n (%) 95% CI	17 (94) nehodnoceno	21 (96) 77; 99
Denní výskyt intervence TMA, medián (rozpětí) Před ekulizumabem, medián Při léčbě ekulizumabem, medián	 nehodnoceno nehodnoceno	 0.4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
Zlepšení eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m^2, n (%)	16 (89)	19 (86)
Změna eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m^2) za 26 týdnů, medián (rozpětí)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Zlepšení CKD o ≥ 1 stupeň, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stav bez potřeby PE/PI, n (%) Stav bez potřeby nové dialýzy, n (%) 95% CI	16 (89) 18 (100) nehodnoceno	20 (91) 22 (100) 85; 100

[1] V době uzávěrky údajů (12. října 2012), s mediánem doby trvání terapie ekulizumabem 44 týdnů (rozpětí: 1 dávka až 88 týdnů).).

Dlouhodobější léčba ekulizumabem (medián 55 týdnů s rozpětím od 1 dne do 107 týdnů) byla u pediatrických a dospívajících pacientů s aHUS spojena se zvýšenou četností klinicky významných zlepšení. Když léčba ekulizumabem trvala déle než 26 týdnů, jeden další pacient (68 % pacientů celkem) dosáhl kompletní odpovědi TMA a dva další pacienti (91 % pacientů celkem) dosáhli hematologické normalizace. Při posledním hodnocení bylo dosaženo zlepšení eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m^2 oproti výchozí hodnotě u 19 z 22 pacientů (86 %). Během léčby ekulizumabem nepotřeboval žádný pacient novou dialýzu.

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 jednokompartmentového modelu. Průměrná hodnota clearance byla 0,31 ± 0,12 ml/h/kg, průměrný distribuční objem byl 110,3 ± 17,9 ml/kg a průměrný biologický poločas eliminace byl 11,3 ± 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 ≥ 35 mikrogramů/ml má za následek v podstatě úplné zablokování hemolytické aktivity u většiny pacientů s PNH.

Ve studiích C08-002A/B a C08-003A/B byla provedena druhá populační PK analýza za použití standardního jednokompartmentového modelu na základě PK údajů z opakovaného dávkování u 37 pacientů s aHUS, kteří dostávali doporučené dávky ekulizumabu. V tomto modelu byla clearance ekulizumabu u typického pacienta s aHUS, který váží 70 kg, 0,0139 l/h a distribuční objem byl 5,6 l. Eliminační poločas byl 297 h (přibližně 12,4 dnů).

Model druhé populační PK analýzy byl použit na PK údaje z opakovaného dávkování 22 pediatrických pacientů s aHUS, kterým byl podáván ekulizumab v doporučeném režimu ve studii aHUS C10-003. Clearance a distribuční objem ekulizumabu jsou závislé na hmotnosti, což tvoří základ pro režimy dávkování u pediatrických pacientů založené na hmotnostních kategoriích (viz bod 4.2). Hodnoty clearance ekulizumabu u pediatrických pacientů s aHUS byly 10,4; 5,3 a 2,2 ml/h při tělesné hmotnosti 70, 30, resp. 10 kg; odpovídající distribuční objem byl 5,23; 2,76, resp. 1,21 l. Odpovídající eliminační poločas zůstal převážně nezměněný, v rozpětí 349 až 378 h (přibližně 14,5 až 15,8 dnů).

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 snížený na 52,4 hodiny.

Doplňkové dávkování je doporučeno, pokud je ekulizumab podáván pacientům s aHUS, kteří dostali infuzi plazmy nebo výměnu plazmy (viz bod 4.2).

Všichni pacienti s aHUS léčení ekulizumabem podávaným dle doporučení vykazovali rychlou a trvalou redukci v aktivitě terminálního komplexu komplementu. U pacientů s aHUS farmakodynamická aktivita přímo koreluje s koncentracemi sérového ekulizumabu a zachování nejnižších hladin přibližně 50–100 mikrogramů/ml po celou dobu má za následek v podstatě úplnou blokádu aktivity terminálního komplexu komplementu u všech pacientů s aHUS.

Farmakokinetické parametry jsou konzistentní napříč populacemi pacientů s PNH a aHUS.

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

Zvláštní skupiny pacientů

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

Populační farmakokinetická (PopPK) analýza údajů získaných ze studií ekulizumabu prokázala, že pohlaví, rasa, věk (geriatričtí pacienti) ani přítomnost poruchy funkce ledvin nebo jater nemají vliv na farmakokinetiku ekulizumabu.

Pediatrická populace

Farmakokinetika ekulizumabu byla hodnocena ve studii M07-005 u pediatrických pacientů s PNH (ve věku od 11 do méně než 18 let) a ve studiích C08-002, C08-003, C09-001r a C10-003 u pediatrických pacientů s aHUS (ve věku od 2 měsíců do méně než 18 let) s dávkovacím režimem založeným na tělesné hmotnosti. PopPK analýza ukázala, že v případě PNH, aHUS, refrakterní gMG a NMOSD byla tělesná hmotnost významnou kovariantou, která u pediatrických pacientů vyžadovala dávkování podle tělesné hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Specificita 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. Exprese 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 myšímu 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 doporučované 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 novorozených 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 (E 524)
Dihydrát dinatrium-edetátu (EDTA)
Sorbitol (E 420)
Polysorbát 80 (E 433)
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 zabarvení.

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 ředicího přípravku.

Konečný objem naředěného roztoku o koncentraci 5 mg/ml je 60 ml pro přípravu 300mg dávek, 120 ml pro přípravu 600mg dávek a 180 ml pro přípravu 900mg dávek a 240 ml pro přípravu 1 200mg dávek. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Infuzní vak obsahující naředěný roztok jemně protřepejte, čímž zajistíte smíchání léčivého přípravku s ředicím 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 Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/23/1727/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. dubna 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

srpen 2026

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