

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BEKEMV 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ekulizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem (IgG_{2/4κ}), wytwarzanym w linii komórek CHO techniką rekombinacji DNA.

Jedna fiolka 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 50 mg sorbitolu. Każda fiolka zawiera 1 500 mg sorbitolu. Każda fiolka zawiera 3 mg polisorbatu 80 (fiolka 30 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Klarowny do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,2 i osmolalności około 250 do 350 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BEKEMV jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci z

- Napadową nocną hemoglobinurią (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*). Dowody klinicznych korzyści wykazano u pacjentów z hemolizą z jednym lub kilkoma objawami klinicznymi wskazującymi na dużą aktywność choroby, niezależnie od wcześniejszych przetoczeń lub bez przetoczeń (patrz punkt 5.1).
- Atypowym zespołem hemolityczno-mocznicowym (aHUS, ang. *atypical hemolytic uremic syndrome*) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy BEKEMV musi być podawany przez osobę z fachowego personelu medycznego, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi i zaburzeniami nerek.

U pacjentów, którzy dobrze tolerują infuzje podawane w placówce medycznej, można rozważyć podawanie wlewu w warunkach domowych. Decyzję o wykonywaniu infuzji w domu pacjenta należy podjąć na podstawie oceny i zalecenia lekarza prowadzącego. Infuzje w warunkach domowych powinien prowadzić wykwalifikowany personel medyczny.

Dawkowanie

PNH u osób dorosłych

Schemat dawkowania u dorosłych (w wieku ≥ 18 lat) przy PNH obejmuje 4-tygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

- Faza leczenia początkowego: dawka 600 mg produktu BEKEMV, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.
- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 900 mg produktu BEKEMV, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 900 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) co 14 dni $\pm$ 2 dni (patrz punkt 5.1).

aHUS u osób dorosłych

Schemat dawkowania w aHUS u dorosłych pacjentów (w wieku ≥ 18 lat) obejmuje czterotygodniową fazę leczenia początkowego, a następnie fazę leczenia podtrzymującego:

- Faza leczenia początkowego: dawka 900 mg produktu BEKEMV, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut), co tydzień przez pierwsze 4 tygodnie.
- Faza leczenia podtrzymującego: dawka 1200 mg produktu BEKEMV, podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) w piątym tygodniu, a następnie dawka 1200 mg podawana w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) co 14 dni $\pm$ 2 dni (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież z PNH i aHUS

Dzieci i młodzież z PNH i aHUS o masie ciała ≥ 40 kg są leczone zgodnie z odpowiednimi zaleceniami dotyczącymi dawkowania jak w przypadku pacjentów dorosłych.

Produkt leczniczy BEKEMV jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz punkt 4.3).

U dzieci i młodzieży z PNH i aHUS w wieku powyżej 2 lat i o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu leczniczego BEKEMV jest następujący:

Masa ciała pacjenta	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
Od 30 do < 40 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do < 30 kg	600 mg co tydzień przez pierwsze 2 tygodnie	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do < 20 kg	600 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do < 10 kg	300 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania ekulizumabu u pacjentów z PNH o masie ciała poniżej 40 kg. Dawkowanie ekulizumabu u dzieci i młodzieży z PNH o masie ciała poniżej 40 kg jest identyczne jak dawkowanie oparte na masie ciała zalecane w przypadku dzieci i młodzieży z aHUS. Na podstawie danych farmakokinetycznych (PK) i farmakodynamicznych (PD) dotyczących pacjentów z aHUS i PNH leczonych ekulizumabem oczekuje się, że oparty na masie ciała schemat dawkowania u dzieci i młodzieży będzie miał podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa co u pacjentów dorosłych.

Uzupełniające podanie produktu BEKEMV jest konieczne podczas równoczesnego leczenia z zastosowaniem osocza (plazmafereza, wymiana osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza) zgodnie z opisem poniżej:

Rodzaj leczenia z zastosowaniem osocza	Ostatnia dawka produktu BEKEMV	Uzupełniająca dawka produktu BEKEMV przy każdym leczeniu z zastosowaniem osocza	Czas podania uzupełniającej dawki produktu BEKEMV
Plazmafereza lub wymiana osocza	300 mg	300 mg na każdą sesję plazmaferezy lub wymiany osocza	W ciągu 60 minut po każdej plazmaferezie lub po wymianie osocza
	≥600 mg	600 mg na każdą sesję plazmaferezy lub wymiany osocza	
Infuzja świeżego, mrożonego osocza	≥300 mg	300 mg na każdą infuzję świeżego, mrożonego osocza	60 minut przed infuzją świeżego, mrożonego osocza

Monitorowanie leczenia

Należy obserwować, czy u pacjentów z aHUS nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe mikroangiopatii zakrzepowej (patrz punkt 4.4 Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS).

Zaleca się stosowanie produktu BEKEMV przez cały okres życia pacjenta, chyba że przerwanie leczenia jest wskazane ze względów klinicznych (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy BEKEMV można podawać pacjentom w wieku 65 lat i starszym. Dostępne dane nie wskazują na to, aby w leczeniu osób w podeszłym wieku konieczne były szczególne środki ostrożności, choć doświadczenia ze stosowaniem ekulizumabu w tej populacji pacjentów są wciąż ograniczone.

Niewydolność nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki u pacjentów z niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

Niewydolność wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego BEKEMV u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Nie należy podawać produktu BEKEMV w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

Produkt leczniczy BEKEMV należy podawać jedynie w infuzji dożylnej, zgodnie z poniższym opisem.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Rozcieńczony roztwór produktu leczniczego BEKEMV należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 25–45 minut (35 minut ± 10 minut) w przypadku dorosłych oraz 1–4 godzin w przypadku dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu leczniczego BEKEMV przed światłem podczas podawania go pacjentowi.

Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylniej. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu leczniczego BEKEMV, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylniej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania infuzji w warunkach domowych. Dlatego zaleca się zastosowanie dodatkowych środków ostrożności, takich jak dostępność do możliwości doraźnego leczenia reakcji na wlew lub reakcji anafilaktycznej.

Reakcje na infuzję dożylną opisano w punktach 4.4 i 4.8.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ekulizumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy BEKEMV jest przeciwwskazany u pacjentów z wrodzoną nietolerancją fruktozy (*ang. hereditary fructose intolerance*, HFI). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć HFI na podstawie danych klinicznych odpowiednich do wieku (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy BEKEMV jest przeciwwskazany u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat, ponieważ wrodzona nietolerancja fruktozy może jeszcze nie być u nich rozpoznana (patrz punkt 4.4).

Nie rozpoczynać leczenia produktem BEKEMV u pacjentów (patrz punkt 4.4):

- z niewyleczonym zakażeniem *Neisseria meningitidis*,
- którzy nie mają aktualnego szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* o ile nie otrzymują zapobiegawczo odpowiednich antybiotyków przez 2 tygodnie po zaszczepieniu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie przypuszcza się, aby produkt leczniczy BEKEMV miał wpływ na aplastyczną składową niedokrwistości u pacjentów z PNH.

Zakażenia meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu leczniczego BEKEMV zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (*Neisseria meningitidis*). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiejkolwiek grupy serologicznej. W celu zmniejszenia ryzyka zakażenia każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniu meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu BEKEMV, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem leczniczym BEKEMV przeważa nad ryzykiem rozwinięcia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem leczniczym BEKEMV wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko wszystkim dostępnym grupom serologicznym, w tym A, C, Y, W 135 i B. Pacjenci muszą być zaszczepieni i powtórnie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH i aHUS, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH) i mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS). W związku z tym, po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.

Szczepienie może nie być wystarczające do uniknięcia zakażenia meningokokowego. Należy zwrócić uwagę na oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. U

pacjentów leczonych ekulizumabem notowano przypadki ciężkiego lub śmiertelnego zakażenia meningokokowego. Posocznica jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych ekulizumabem (patrz punkt 4.8). Każdego pacjenta należy obserwować w celu wykrycia wczesnych objawów zakażenia meningokokami; jeśli podejrzewa się zakażenie, należy niezwłocznie wykonać badania i w razie konieczności zastosować leczenie odpowiednimi antybiotykami. Pacjenta należy poinformować o tych objawach przedmiotowych i podmiotowych, a także o działaniach, jakie należy podjąć w celu niezwłocznego otrzymania pomocy lekarskiej. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego BEKEMV i dostarczyć mu Przewodnik dla pacjenta oraz Kartę dla pacjenta (ich opis można znaleźć w ulotce dołączonej do opakowania).

Inne zakażenia układowe

Ze względu na mechanizm działania leku, należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BEKEMV pacjentom z czynnymi zakażeniami układowymi. U pacjentów może występować zwiększona podatność na zakażenia, zwłaszcza na infekcje spowodowane przez bakterie z rodzaju *Neisseria* i bakterie otoczkowe. Zgłaszano ciężkie zakażenia gatunkami z rodzaju *Neisseria* (innymi niż *Neisseria meningitidis*), w tym rozsiane zakażenia gonokokowe.

Pacjentom należy udostępnić informacje znajdujące się w ulotce dołączonej do opakowania w celu zwiększenia ich wiedzy o możliwych ciężkich zakażeniach oraz ich objawach podmiotowych i przedmiotowych. Lekarz powinien poinformować pacjentów o sposobach zapobiegania rzeżączce.

Reakcje na infuzję dożylną

Podanie produktu leczniczego BEKEMV może wywołać reakcje na infuzję lub odczyny immunologiczne, które mogą powodować alergię lub reakcje nadwrażliwości (w tym reakcje anafilaktyczne). W badaniach klinicznych u 1 (0,9%) pacjenta z uogólnioną miastenią rzekomoporażną (gMG, ang. *generalized myasthenia gravis*), wystąpiła reakcja na infuzję dożylną, która powodowała konieczność przerwania podawania ekulizumabu. U żadnego pacjenta z PNH lub aHUS nie wystąpiły reakcje na infuzję dożylną, które powodowałyby konieczność przerwania podawania ekulizumabu. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji na infuzję dożylną należy przerwać podawanie produktu BEKEMV i zastosować odpowiednie leczenie.

Immunogenność

Podczas leczenia ekulizumabem mogą pojawić się przeciwciała przeciwko ekulizumabowi. Nie zaobserwowano korelacji między powstawaniem przeciwciał a odpowiedzią kliniczną lub zdarzeniami niepożądanymi.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem BEKEMV zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH i aHUS, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem produktu leczniczego BEKEMV, chyba że ryzyko wynikające z opóźnienia leczenia produktem BEKEMV przeważa nad ryzykiem rozwinienia się zakażenia meningokokowego. Pacjentom, u których rozpoczęto leczenie produktem BEKEMV wcześniej niż po 2 tygodniach od momentu podania tetrawalentnej szczepionki przeciwko meningokokom, należy podawać zapobiegawczo odpowiedni antybiotyk przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia. W zapobieganiu zakażeniom często występującymi chorobotwórczymi grupami serologicznymi meningokoków zaleca się szczepionki przeciwko wszystkim dostępnym grupom serologicznym, w tym A, C, Y, W 135 i B. Pacjenci muszą być zaszczepieni i powtórnie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek (patrz Zakażenia meningokokowe).

Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczyć przeciwko *Haemophilus influenzae* i przeciwko zakażeniom pneumokokami, przy czym w każdej grupie wiekowej należy ściśle stosować się do krajowych zaleceń dotyczących szczepień.

Szczepienie może powodować dalszą aktywację dopełniacza, co z kolei może, u pacjentów z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH i aHUS, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH) i mikroangiopatia zakrzepowa (aHUS). W związku z tym po wykonaniu zalecanego szczepienia pacjentów należy uważnie monitorować pod kątem objawów chorobowych.

Stosowanie leków przeciwzakrzepowych

Leczenie produktem BEKEMV nie powinno mieć wpływu na stosowanie leków przeciwzakrzepowych.

Badania laboratoryjne u pacjentów z PNH

Pacjentów z PNH należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. Podobnie, pacjentów z PNH leczonych produktem BEKEMV należy monitorować pod kątem hemolizy wewnątrznaczyniowej mierząc aktywność LDH. Może być konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 dni $\pm$ 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (minimalny odstęp między dawkami = 12 dni).

Badania laboratoryjne u pacjentów z aHUS

Pacjentów z aHUS leczonych produktem BEKEMV należy monitorować pod kątem zakrzepowej mikroangiopatii mierząc liczbę płytek krwi, aktywność LDH i stężenie kreatyniny w surowicy. Może być konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 dni $\pm$ 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (minimalny odstęp między dawkami = 12 dni).

Przerwanie leczenia u pacjentów z PNH

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z PNH, którzy przerwą leczenie produktem BEKEMV, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej hemolizy wewnątrznaczyniowej. Ciężką hemolizę rozpoznaje się, gdy aktywność LDH w surowicy jest większa niż przed leczeniem i występuje jedno z poniższych zjawisk: bezwzględne zmniejszenie wielkości klonu PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym, stężenie hemoglobiny < 5 g/dl lub zmniejszenie o > 4 g/dl w ciągu tygodnia lub w czasie krótszym, dławica piersiowa, zmiana stanu psychicznego, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o 50% lub zakrzepica. W celu wykrycia ciężkiej hemolizy i innych reakcji, każdego pacjenta odstawiającego produkt BEKEMV należy obserwować przez co najmniej 8 tygodni.

Jeżeli po odstawieniu produktu BEKEMV wystąpi ciężka hemoliza, należy rozważyć następujące sposoby postępowania (leczenia): przetoczenie krwi (masy erytrocytarnej lub koncentratu krwinek czerwonych) lub transfuzja wymienna, jeżeli odsetek komórek PNH oznaczany metodą cytometrii przepływowej wynosi $> 50\%$ wszystkich krwinek czerwonych, podawanie leków przeciwzakrzepowych, stosowanie kortykosteroidów lub ponowne zastosowanie produktu BEKEMV. W badaniach klinicznych dotyczących PNH 16 pacjentów przerwało leczenie ekulizumabem. Nie zaobserwowano ciężkiej hemolizy.

Przerwanie leczenia u pacjentów z aHUS

Po przerwaniu leczenia ekulizumabem u niektórych pacjentów już po 4 tygodniach i do 127 tygodni obserwowano powikłania w postaci mikroangiopatii zakrzepowej (TMA, ang. *Thrombotic microangiopathies*). Przerwanie leczenia należy rozważać tylko w przypadkach medycznie uzasadnionych.

Podczas badań klinicznych dotyczących aHUS 61 pacjentów (w tym 21 pacjentów pediatrycznych) przerwało leczenie ekulizumabem z medianą okresu obserwacji wynoszącą 24 tygodnie. Po przerwaniu leczenia zaobserwowano 15 powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) u 12 pacjentów, a 2 powikłania w postaci ciężkiej TMA wystąpiły u dodatkowych 2 pacjentów, u których stosowano zmniejszone dawkowanie ekulizumabu, wykraczające poza zarejestrowany schemat dawkowania (patrz punkt 4.2). Powikłania w postaci ciężkiej TMA występowały u pacjentów niezależnie od tego, czy stwierdzono u nich mutację genetyczną, polimorfizm wysokiego ryzyka lub autoprzeciwciała. U tych pacjentów wystąpiły dodatkowe ciężkie powikłania, w tym ciężkie pogorszenie czynności nerek, hospitalizacja związana z chorobą i progresja do schyłkowej niewydolności nerek, wymagające dializowania. U jednego pacjenta nastąpiła progresja do schyłkowej niewydolności nerek pomimo wznowienia leczenia ekulizumabem po jego odstawieniu.

Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów z aHUS, którzy przerwą leczenie produktem BEKEMV, nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii. Monitorowanie może okazać się niewystarczające dla prognozowania ciężkich mikroangiopatii zakrzepowych lub im zapobiegania u pacjentów z aHUS po przerwaniu leczenia produktem BEKEMV.

Wystąpienie powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej po przerwaniu leczenia można stwierdzić na podstawie (i) zmiany jakichkolwiek dwóch lub powtarzającej się zmiany któregokolwiek z następujących parametrów: zmniejszenie liczby płytek krwi o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub maksymalnej liczby płytek krwi podczas leczenia produktem BEKEMV, lub zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem BEKEMV; lub zwiększenie aktywności LDH o co najmniej 25% w porównaniu do stanu początkowego lub minimum obserwowanego podczas leczenia produktem BEKEMV; lub (ii) któregokolwiek z następujących: zmiana stanu psychicznego lub drgawki; dławica piersiowa lub duszności; lub zakrzepica.

Jeżeli po przerwaniu leczenia produktem BEKEMV wystąpi powikłanie w postaci ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii, należy rozważyć: ponowne zastosowanie leczenia produktem BEKEMV, podtrzymujące leczenie z zastosowaniem osocza lub odpowiednie dla danego narządu metody podtrzymujące, w tym podtrzymywanie czynności nerek za pomocą dializ, czynności oddechowych za pomocą mechanicznej wentylacji lub podawania leków przeciwzakrzepowych.

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt leczniczy BEKEMV, musi upewnić się, że zna wytyczne dla fachowego personelu medycznego dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia wynikające ze stosowania produktu leczniczego BEKEMV i dostarczyć mu Przewodnik dla pacjenta oraz Kartę dla pacjenta.

Należy pouczyć pacjenta, że w razie wystąpienia gorączki, bólu głowy przebiegającego z gorączką i (lub) sztywnością karku lub wrażliwością na światło, należy natychmiast zwrócić się do lekarza, ponieważ objawy te mogą wskazywać na zakażenie meningokokami.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Sorbitol

Produkt leczniczy zawiera 50 mg sorbitolu (E420) w każdym ml. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego. U pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy w wieku powyżej 2 lat rozwija się spontaniczna niechęć do pokarmów zawierających fruktozę, która może łączyć się z wystąpieniem objawów (wymioty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, apatia, opóźnienie wzrostu i przyrostu masy ciała). Dlatego przed podaniem produktu BEKEMV należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów dziedzicznej nietolerancji fruktozy dla

każdego pacjenta. W przypadku nieumyślnego podania i podejrzenia nietolerancji fruktozy należy natychmiast przerwać infuzję, przywrócić prawidłową glikemię i ustabilizować czynność narządową z wykorzystaniem intensywnej terapii (patrz punkt 4.3).

Dziedziczna nietolerancja fruktozy może nie być jeszcze zdiagnozowana u niemowląt i dzieci (w wieku poniżej 2 lat). Produkty lecznicze zawierające sorbitol/fruktozę podawane dożylnie mogą stanowić zagrożenie dla życia takich dzieci i są u nich przeciwwskazane (patrz punkt 4.2 i 4.3).

Sód

Fiolki z produktem BEKEMV zawierają mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że produkt leczniczy uznaje się zasadniczo za „wolny od sodu”. Po rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy produkt leczniczy jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Po rozcieńczeniu 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań ten produkt leczniczy zawiera 0,34 g sodu na 180 ml w dawce maksymalnej, co odpowiada 17,0% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g u osób dorosłych.

Po rozcieńczeniu 4,5 mg/ml (0,45%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań ten produkt leczniczy zawiera 0,18 g sodu na 180 ml w dawce maksymalnej, co odpowiada 9,0% zalecanej przez WHO maksymalnej, dobowej dawki sodu wynoszącej 2 g u osób dorosłych.

Polisorbat 80

Ten produkt leczniczy zawiera 3 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce (fiolka 30 ml), co odpowiada ilości 0,3 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 10 kg oraz odpowiada ilości 0,6 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 5 do <10 kg. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Ze względu na potencjalny hamujący wpływ ekulizumabu na zależną od układu dopełniacza cytotoksyczność rytuksymabu, ekulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.

Wykazano, że plazmafereza, wymiana osocza lub infuzja świeżego, mrożonego osocza powodują zmniejszenie stężenia ekulizumabu w surowicy. W takich przypadkach wymagane jest podanie uzupełniającej dawki ekulizumabu. Wytyczne dotyczące jednoczesnego stosowania plazmaferezy, wymiany osocza lub infuzji świeżego, mrożonego osocza, patrz punkt 4.2.

Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z dożylnym preparatem immunoglobulin (IVIg, ang. *intravenous human immunoglobulin*) może obniżać skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem obniżonej skuteczności ekulizumabu.

Jednoczesne stosowanie ekulizumabu z blokerami noworodkowego receptora Fc (FcRn, ang. *neonatal Fc receptor*) może obniżać ogólnoustrojową ekspozycję i zmniejszać skuteczność ekulizumabu. Należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem zmniejszonej skuteczności ekulizumabu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W celu zapobiegania ciąży u kobiet w wieku rozrodczym należy rozważyć stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji przez co najmniej 5 miesięcy po podaniu ostatniej dawki ekulizumabu.

Ciąża

Brak jest dobrze kontrolowanych badań u kobiet w okresie ciąży leczonych ekulizumabem. Dane dotyczące ograniczonej liczby kobiet w ciąży poddanych ekspozycji na ekulizumab (mniej niż 300 kobiet w ciąży) wskazują na brak podwyższonego ryzyka wystąpienia wad rozwojowych płodu lub toksycznego wpływu na płód bądź noworodka. Wciąż jednak istnieją wątpliwości ze względu na brak dobrze kontrolowanych badań. Dlatego przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia ekulizumabem u kobiet w okresie ciąży zaleca się przeprowadzanie indywidualnej analizy korzyści i ryzyka. Jeśli stosowanie takiego leczenia w okresie ciąży zostanie uznane za konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie matki i płodu zgodnie z lokalnymi wytycznymi.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem ekulizumabu na reprodukcję u zwierząt (patrz punkt 5.3).

Ponieważ wiadomo, że ludzkie IgG przenikają przez barierę łożyska, ekulizumab może doprowadzić do zahamowania końcowej aktywacji dopełniacza w krążeniu płodowym. Dlatego produktu leczniczego BEKEMV nie należy stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie należy się spodziewać wpływu na organizm noworodków/dzieci karmionych piersią, ponieważ dostępne ograniczone dane wskazują, że ekulizumab nie przenika do mleka ludzkiego. Jednak ze względu na ograniczenia dostępnych danych należy rozważyć korzyści dla rozwoju i zdrowia dziecka wynikające z karmienia piersią w stosunku do klinicznej potrzeby podawania ekulizumabu matce oraz wszelkich potencjalnych działań niepożądanych u karmionego dziecka wynikających ze stosowania ekulizumabu lub choroby podstawowej matki.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu ekulizumabu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy BEKEMV nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskano z 33 badań klinicznych, które obejmowały 1 555 pacjentów poddanych ekspozycji na ekulizumab w populacjach osób z chorobami związanymi z zaburzeniami układu dopełniacza, w tym z PNH, aHUS, oporną na leczenie uogólnioną postacią myasthenia gravis (gMG) i chorobą ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD, ang. *neuromyelitis optica spectrum disorder*). Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból głowy (występujący głównie w początkowej fazie dawkowania), a najcięższym działaniem niepożądanym było zakażenie meningokokowe.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W Tabeli 1 podano działania niepożądane odnotowane na podstawie spontanicznych zgłoszeń oraz zakończonych badań klinicznych ekulizumabu, w tym dotyczących PNH, aHUS, opornej na leczenie gMG i NMOSD. Działania niepożądane, zgłaszane bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) lub częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych) po podaniu ekulizumabu, są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz z uwzględnieniem preferowanych terminów. W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych ekulizumabu, w tym u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, jak również działania niepożądane zgłoszone po dopuszczeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie oskrzeli, zapalenie nosa i gardła, zakażenie dróg moczowych, opryszczka wargowa	zakażenie meningokokami ^b , posocznica, wstrząs septyczny, zapalenie otrzewnej, zakażenie dolnych dróg oddechowych, zakażenie grzybicze, zakażenia wirusowe, ropień ^a , zapalenie tkanki łącznej, grypa, zakażenia układu pokarmowego, zapalenie pęcherza moczowego, zakażenie, zapalenie zatok, zapalenie dziąseł	zakażenie grzybicze wywołane przez <i>Aspergillus</i> ^c , bakteryjne zapalenie stawów ^c , rzeżączkowe zakażenie układu moczowo-płciowego, zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus</i> , liszajec	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				czerniak złośliwy, zespół mielodysplastyczny	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		leukopenia, niedokrwistość	małopłytkowość, limfopenia	hemoliza*, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, aglutynacja czerwonych krwinek, koagulopatia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość		
Zaburzenia endokrynologiczne				choroba Gravesa	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbęd często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			osłabione łaknienie		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność	depresja, niepokój, zmiany nastroju, zaburzenia snu	niezwykłe sny	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zawroty głowy	zaburzenia czucia, drżenia, zaburzenia smaku, omdlenia		
Zaburzenia oka			niewyraźne widzenie	podrażnienie spojówek	
Zaburzenia ucha i błędnika			szumy uszne, zawroty głowy		
Zaburzenia serca			kołatanie serca		
Zaburzenia naczyniowe		nadciśnienie	nadciśnienie złośliwe, niedociśnienie, uderzenie gorąca, zaburzenia żyłne	krwiaki	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		kaszel, ból gardła i krtani	duszność, krwawienie z nosa, podrażnienie gardła, przekrwienie błony śluzowej nosa, wodnisty katar		
Zaburzenia żołądka i jelit		biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha	zaparcia, niestrawność, wzdęcia brzucha	refluks żołądkowo-przełykowy, bóle dziąseł	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy	żółtaczka	uszkodzenie wątroby ^d

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyst często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)	Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka, świąd, łysienie	pokrzywka, rumień, wybroczyny, nadmierna potliwość, suchość skóry, zapalenie skóry	odbarwienie skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		bóle stawów, bóle mięśni, bóle kończyn	kurcze mięśni, bóle kości, bóle pleców, bóle szyi	szczękościsk, obrzęk stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			zaburzenie czynności nerek, bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, krwimocz		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			samoistna erekcja prącia	zaburzenia miesiączkowania	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		gorączka, zmęczenie, dolegliwości grypopodobne	obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, astenia, ból w obrębie klatki piersiowej, ból w miejscu infuzji, dreszcze	wynaczynienie, zaburzenia czucia w miejscu infuzji, uczucie gorąca	
Badania diagnostyczne			zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny	dodatni odczyn Coombsa ^c	
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		reakcja związana z infuzją			

Uwzględnione badania: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), zapalenie skórno-mięśniowe (C99-006), oporna na leczenie gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), choroba ze spektrum zapalenia nerwów wzrokowych i rdzenia kręgowego (NMOSD) (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), łuszczyca (C99-

007), RZS (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA wersja 26.1.

* Patrz 'Opis wybranych działań niepożądanych.'

^a Ropień obejmuje następujące grupy preferowanych terminów (PTs, ang. *preferred terms*): ropień kończyny, ropień okrężnicy, ropień nerki, ropień podskórny, ropień zęba, ropień wątroby, ropień okołoodbytniczy, ropień odbytnicy.

^b Zakażenie meningokokami obejmuje następujące grupy preferowanych terminów: zakażenie meningokokami, posocznica meningokokowa, meningokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

^c Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

^d Częstość nie może być określona na podstawie danych dostępnych po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

We wszystkich badaniach klinicznych najcięższym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa, która jest częstą postacią zakażeń meningokokowych u pacjentów leczonych ekulizumabem (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki zakażeń innymi gatunkami z rodzaju *Neisseria*, w tym posocznicę wywołaną przez *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, nieokreślone gatunki z rodzaju *Neisseria*.

Przeciwciała wobec ekulizumabu wykryto u pacjentów z PNH i aHUS. Podobnie jak w przypadku wszystkich białek istnieje możliwość działania immunogennego.

Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących PNH przypadki hemolizy były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki ekulizumabu (patrz punkt 4.4).

Zgłaszane w badaniach klinicznych dotyczących aHUS przypadki powikłań w postaci zakrzepowej mikroangiopatii były związane z pominięciem lub opóźnieniem przyjęcia dawki ekulizumabu (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat) włączonych do badania M07-005 dotyczącego populacji pediatrycznej z PNH był podobny do profilu obserwowanego u pacjentów dorosłych z PNH. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u dzieci i młodzieży był ból głowy.

U dzieci i młodzieży z aHUS (w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat) włączonych do badań C08-002, C08-003, C09-001r oraz C10-003 dotyczących aHUS, profil bezpieczeństwa wydawał się podobny do obserwowanego u pacjentów dorosłych z aHUS. Profil bezpieczeństwa dla różnych podgrup wiekowych dzieci i młodzieży wydaje się być podobny.

Inne szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ogółem, nie stwierdzono różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania między pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami (< 65 lat) cierpiącymi na oporną na leczenie gMG (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z innymi chorobami

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania z innych badań klinicznych

Uzupełniające dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskano w 12 zakończonych badaniach klinicznych, w których uczestniczyło łącznie 934 pacjentów otrzymujących ekulizumab, w innych populacjach osób z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD. U jednego niezaszczepionego pacjenta z meningokokowym zapaleniem opon mózgowych rozpoznano

idiopatyczną glomerulonefropatię błonową. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z chorobami innymi niż PNH, aHUS, oporna na leczenie gMG lub NMOSD były podobne do tych, które zgłaszano u pacjentów z PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG lub NMOSD (patrz tabela 1 powyżej). W tych badaniach klinicznych nie zaobserwowano występowania specyficznych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania w żadnym z badań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory dopełniacza, kod ATC: L04AJ01

BEKEMV jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków; www.ema.europa.eu.

Produkt leczniczy BEKEMV jest rekombinowanym, humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG_{2/4κ}, które wiąże się z ludzkim białkiem C5 dopełniacza i hamuje końcową fazę aktywacji. Przeciwciało BEKEMV zawiera regiony stałe pochodzenia ludzkiego oraz regiony kodujące cechy komplementarności pochodzące od myszy, wbudowane w obszar ludzkich regionów zmiennych łańcucha lekkiego i ciężkiego. Przeciwciało BEKEMV składa się z dwóch łańcuchów ciężkich, liczących po 448 aminokwasów, oraz dwóch łańcuchów lekkich, liczących po 214 aminokwasów; masa cząsteczkowa wynosi ok. 148 kDa.

BEKEMV jest wytwarzany w linii komórkowej CHO i oczyszczany metodą chromatografii powinowactwa i chromatografii jonowymiennej. Proces masowej produkcji substancji czynnej obejmuje również etapy swoistej inaktywacji i usuwania wirusów.

Mechanizm działania

Ekulizumab, substancja czynna produktu leczniczego BEKEMV, jest inhibitorem końcowej fazy aktywacji dopełniacza, który w sposób swoisty i z wysokim powinowactwem wiąże się z białkiem C5 dopełniacza, hamując w ten sposób jego rozkład na C5a i C5b i zapobiegając wytwarzaniu końcowego kompleksu dopełniacza C5b-9. Ekulizumab nie wpływa na wcześniejsze etapy aktywacji dopełniacza, które mają zasadnicze znaczenie dla opsonizacji drobnoustrojów i usuwania kompleksów immunologicznych.

U pacjentów z PNH niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do hemolizy wewnątrznaczyniowej wyzwalanej przez dopełniacz jest blokowana przez leczenie produktem BEKEMV.

U większości pacjentów z PNH stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 35 mikrogramów/ml wystarcza do zasadniczo całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza.

U pacjentów z PNH długotrwałe podawanie produktu leczniczego BEKEMV powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie działania hemolitycznego wyzwalanego przez aktywację dopełniacza.

U pacjentów z aHUS niekontrolowana końcowa faza aktywacji dopełniacza prowadząca do wyzwalanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii jest blokowana w wyniku stosowania ekulizumabu. U wszystkich pacjentów podawanie ekulizumabu zgodnie z zaleceniami, powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U wszystkich pacjentów z aHUS stężenie ekulizumabu w surowicy wynoszące około 50–100 mikrogramów/ml jest wystarczające do zasadniczo całkowitego zablokowania aktywacji końcowej fazy dopełniacza.

U pacjentów z aHUS długotrwałe podawanie ekulizumabu powodowało szybkie i trwałe złagodzenie zakrzepowej mikroangiopatii wyzwalanej przez dopełniacz.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Napadowa nocna hemoglobinuria

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ekulizumabu u pacjentów z PNH, z hemolizą, oceniano w 26-tygodniowym badaniu prowadzonym z randomizacją, metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo (C04-001). Leczenie pacjentów z PNH ekulizumabem również prowadzono w 52-tygodniowym badaniu bez grupy kontrolnej (C04-002) i w przedłużonym badaniu długoterminowym (E05-001). Przed otrzymaniem ekulizumabu pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko meningokokom. We wszystkich badaniach, dawka ekulizumabu wynosiła 600 mg co 7 dni $\pm$ 2 dni przez 4 tygodnie, następnie 900 mg po 7 dniach $\pm$ 2 dniach, a następnie 900 mg co 14 dni $\pm$ 2 dni przez cały czas trwania badania. Ekulizumab podawano w infuzji dożylniej przez 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut). Rozpoczęto również nieinterwencyjny rejestr obserwacyjny pacjentów z PNH (M07-001) w celu scharakteryzowania naturalnego przebiegu PNH u nieleczonych pacjentów oraz wyników klinicznych podczas leczenia ekulizumabem.

W badaniu C04-001 (TRIUMPH) do grupy leczonej ekulizumabem ($n = 43$) lub placebo ($n = 44$) losowo przypisano pacjentów z PNH po co najmniej 4 przetoczeniach w poprzedzających 12 miesiącach, z co najmniej 10% komórek PNH w cytometrii przepływowej i z liczbą płytek krwi co najmniej 100 000/mikrolitr. Przed randomizacją, wszystkich pacjentów poddano wstępnej obserwacji w celu potwierdzenia konieczności przetoczenia masy erytrocytarnej i ustalenia stężenia hemoglobiny („wartość odniesienia”), określającego stabilizację stężenia hemoglobiny i skuteczność przetoczenia. Wartość odniesienia hemoglobiny była mniejsza lub równa 9 g/dl u pacjentów z objawami podmiotowymi i mniejsza lub równa 7 g/dl u pacjentów bez objawów. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi oceny skuteczności były stabilizacja poziomu hemoglobiny (stężenie hemoglobiny utrzymało się powyżej wartości odniesienia, bez konieczności przetoczenia masy erytrocytarnej przez cały okres 26 tygodni) oraz konieczność wykonania transfuzji. Istotne drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmęczenie i jakość życia zależną od zdrowia.

Monitorowanie hemolizy polegało głównie na oznaczaniu aktywności LDH w surowicy, a odsetek erytrocytów w PNH monitorowano metodą cytometrii przepływowej. Pacjenci przyjmujący na początku badania leki przeciwzakrzepowe i kortykosteroidy o działaniu ogólnym, kontynuowali stosowanie tych produktów leczniczych. Główne początkowe cechy charakterystyczne pacjentów były zrównoważone (patrz tabela 2).

W badaniu C04-002 (SHEPHERD) bez grupy kontrolnej, pacjenci z PNH, u których wykonano co najmniej jedno przetoczenie w ostatnich 24 miesiącach, z liczbą płytek co najmniej 30 000/mikrolitr, otrzymywali ekulizumab przez okres 52 tygodni. Jednocześnie stosowano leki przeciwzakrzepowe u 63% pacjentów oraz ogólnie działające kortykosteroidy u 40% pacjentów. Charakterystykę początkową przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2. Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniach C04-001 i C04-002

	C04-001		C04-002
Parametr	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Ekulizumab n = 97
Średni wiek (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Płeć - kobiety (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Niedokrwistość aplastyczna lub MDS w wywiadzie (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Jednoczesne stosowanie steroidów lub leków immunosupresyjnych (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Przerwanie leczenia	10	2	1
Przetoczenia masy erythrocytarnej w okresie ostatnich 12 miesięcy [mediana (Q1,Q3)]	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Średnie stężenie Hb (g/dl) w punkcie odniesienia (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Brak danych
Aktywność LDH przed leczeniem (mediana, j./l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Stężenie wolnej hemoglobiny na początku badania (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

U uczestników badania TRIUMPH leczonych ekulizumabem doszło do znamienego zmniejszenia ($p < 0,001$) hemolizy, a w rezultacie do zmniejszenia nasilenia niedokrwistości, na co wskazywała poprawa stabilizacji poziomu hemoglobiny oraz zmniejszenia konieczności przetaczania masy erythrocytarnej w porównaniu z pacjentami, którym podawano placebo (patrz tabela 3). Działania te obserwowano w każdej z trzech grup pacjentów wyróżnionych w zależności od przetoczeń masy erythrocytarnej przed badaniem (4–14 jednostek; 15–25 jednostek; >25 jednostek). Po 3 tygodniach leczenia ekulizumabem pacjenci zgłaszali zmniejszenie zmęczenia i poprawę zależnej od zdrowia jakości życia. Ze względu na wielkość próby i czas trwania badania, nie można było określić wpływu ekulizumabu na incydenty zakrzepowe. Badanie SHEPHERD ukończyło 96 z 97 pacjentów zakwalifikowanych do badania (jeden pacjent zmarł wskutek incydentu zakrzepowego). Zmniejszenie nasilenia hemolizy wewnątrznaczyniowej, określane na podstawie aktywności LDH w surowicy, utrzymało się podczas leczenia, dzięki czemu pacjenci częściej unikali przetoczeń, mniejsza była konieczność przetaczania masy erythrocytarnej i występowało mniejsze zmęczenie (patrz tabela 3).

Tabela 3. Wyniki oceny skuteczności w badaniach C04-001 i C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Wartość p	Ekulizumab n = 97	Wartość p
Odsetek pacjentów ze stabilnym stężeniem hemoglobiny pod koniec badania	0	49	< 0,001	brak danych	
Przetoczenie masy erytrocytarnej w czasie leczenia (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Unikanie przetoczeń w czasie leczenia (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Aktywność LDH pod koniec badania (mediana, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC dla LDH pod koniec badania (mediana, U/l × dzień)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Stężenie wolnej hemoglobiny pod koniec badania (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
Zmęczenie w skali FACIT (wielkość efektu)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Wyniki badania C04-002 odnoszą się do porównania stanu sprzed leczenia i po jego zakończeniu.

Spośród 195 pacjentów, którzy brali udział w badaniach C04-001, C04-002 i innych badaniach początkowych, pacjenci z PNH otrzymujący ekulizumab zostali zakwalifikowani do długoterminowego badania przedłużonego (E05-001). U wszystkich pacjentów zmniejszenie hemolizy wewnątrznaczyniowej utrzymało się w ciągu łącznego czasu ekspozycji na ekulizumab, wynoszącego od 10 do 54 miesięcy. W czasie leczenia ekulizumabem stwierdzono mniej incydentów zakrzepowych w porównaniu z identycznym okresem przed leczeniem. Wynik ten uzyskano jednakże w badaniach prowadzonych bez grupy kontrolnej.

Rejestr PNH (M07-001) wykorzystano do oceny skuteczności ekulizumabu u pacjentów z PNH bez przetoczeń czerwonych krwinek w wywiadzie. U tych pacjentów występowała duża aktywność choroby wskazywana przez podwyższoną hemolizę ($LDH \geq 1,5 \times GGN$) oraz obecność jednego lub kilku powiązanych objawów klinicznych, takich jak: zmęczenie, hemoglobinuria, ból brzucha, duszność, niedokrwistość (hemoglobina < 100 g/l), poważne niepożądane zdarzenie naczyniowe (w tym zakrzepica), dysfagia lub zaburzenia erekcji.

W rejestrze PNH obserwowano, że u pacjentów leczonych ekulizumabem występowało zmniejszenie nasilenia hemolizy i powiązanych objawów. Po 6 miesiącach u pacjentów leczonych ekulizumabem bez przetoczeń czerwonych krwinek w wywiadzie obserwowano znaczne ($p < 0,001$) zmniejszenie aktywności LDH (mediana LDH wynosiła 305 U/l; patrz tabela 4). Ponadto u 74% pacjentów bez przetoczeń w wywiadzie, leczonych ekulizumabem, nastąpiła klinicznie istotna poprawa w zakresie skali zmęczenia w ocenie czynnościowej leczenia chorób przewlekłych FACIT (tj. zwiększenie o 4 punkty lub więcej) oraz u 84% pacjentów – w zakresie skali Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów EORTC (tj. zmniejszenie o 10 punktów lub więcej).

Tabela 4. Wyniki oceny skuteczności (aktywność LDH i skala zmęczenia FACIT) u pacjentów z PNH bez przetoczeń w wywiadzie w badaniu M07-001

	M07-001
Parametr	Ekulizumab Bez przetoczeń
Aktywność LDH na początku badania (mediana, U/l)	n = 43 1 447
Aktywność LDH po 6 miesiącach (mediana, U/l)	n = 36 305
Wynik na skali zmęczenia FACIT na początku badania (mediana)	n = 25 32
Wynik na skali zmęczenia FACIT po ostatniej dostępnej ocenie (mediana)	n = 31 44

Zmęczenie w skali FACIT jest mierzone w skali 0–52. Im mniejsze jest odczuwane zmęczenie, tym wyższe wartości na skali

Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy

Do oceny skuteczności ekulizumabu w leczeniu aHUS wykorzystano dane pochodzące od 100 pacjentów biorących udział w czterech kontrolowanych prospektywnych badaniach: trzech obejmujących dorosłych pacjentów i młodzież (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) i jednym, obejmującym dzieci i młodzież (C10-003) oraz od 30 pacjentów biorących udział w jednym badaniu retrospektywnym (C09-001r).

Badanie C08-002A/B było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto pacjentów we wczesnej fazie aHUS z następującymi klinicznymi objawami zakrzepowej mikroangiopatii: liczba płytek krwi $\leq 150 \times 10^9/l$, pomimo leczenia z zastosowaniem osocza, oraz z aktywnością LDH i stężeniem kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy. Badanie C08-003A/B było prospektywnym, kontrolowanym, otwartym badaniem, którym objęto pacjentów z dłuższym przebiegiem aHUS, u których nie stwierdzono klinicznych objawów zakrzepowej mikroangiopatii, którzy otrzymywali dłuższe leczenie z zastosowaniem osocza (co najmniej 1 zabieg z zastosowaniem osocza co 2 tygodnie i nie więcej niż 3 zabiegi z zastosowaniem osocza tygodniowo, przez co najmniej 8 tygodni przed podaniem pierwszej dawki). W obu badaniach prospektywnych pacjenci byli leczeni ekulizumabem przez 26 tygodni i większość pacjentów została zakwalifikowana do długoterminowego, otwartego badania przedłużonego. U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do obu badań prospektywnych aktywność ADAMTS-13 wynosiła powyżej 5%.

Pacjenci byli zaszczepieni przeciwko meningokokom przed przyjęciem ekulizumabu lub byli poddawani odpowiedniej profilaktycznej antybiotykoterapii do 2 tygodni po zaszczepieniu. We wszystkich badaniach dawka ekulizumabu u dorosłych i młodzieży z aHUS wynosiła 900 mg co 7 dni $\pm$ 2 dni przez 4 tygodnie, następnie 1200 mg 7 dni $\pm$ 2 dni później, po czym 1200 mg co 14 dni $\pm$ 2 dni przez czas trwania badania. Ekulizumab był podawany w postaci infuzji dożylną trwającej 35 minut. Schemat dawkowania dla dzieci i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 40 kg został określony na podstawie symulacji farmakokinetycznej, która umożliwiła określenie zalecanej dawki i schematu jej podawania na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2).

Pierwszorzędowe punkty końcowe obejmowały zmianę liczby płytek krwi w stosunku do wartości początkowej w badaniu C08-002A/B oraz brak zdarzeń w postaci zakrzepowej mikroangiopatii w badaniu C08-003A/B. Dodatkowe punkty końcowe obejmowały: odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii, normalizację parametrów hematologicznych, pełną odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, zmiany aktywności LDH, czynność nerek i jakość życia. Brak

zdarzeń w postaci zakrzepowej mikroangiopatii został zdefiniowany jako brak przez okres co najmniej 12 tygodni: zmniejszenia liczby płytek krwi o >25% w stosunku do poziomu początkowego, leczenia z zastosowaniem osocza lub nowych dializ. Interwencje w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii zostały zdefiniowane jako leczenie z zastosowaniem osocza lub nowe dializy. Normalizacja hematologiczna została zdefiniowana jako normalizacja liczby płytek krwi i aktywności LDH utrzymująca się w ≥ 2 kolejnych pomiarach, w okresie ≥ 4 tygodni. Pełną odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii zdefiniowano jako normalizację hematologiczną oraz zmniejszenie o $\geq 25\%$ stężenia kreatyniny w osoczu, utrzymujące się w ≥ 2 kolejnych pomiarach, w okresie ≥ 4 tygodni. Początkowe charakterystyki przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Dane demograficzne i charakterystyka pacjentów w badaniach C08-002A/B oraz C08-003A/B

Parametr	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ekulizumab n = 17	Ekulizumab n = 20
Czas między rozpoznaniem a badaniem przesiewowym w miesiącach, mediana (min., maks.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Czas między aktualnym zdarzeniem klinicznym zakrzepowej mikroangiopatii a badaniem przesiewowym w miesiącach, mediana (min., maks.)	<1 (<1, 4)	9 (1, 45)
Liczba zabiegów z zastosowaniem osocza w czasie ostatniego zdarzenia klinicznego zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (min., maks.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Liczba zabiegów z zastosowaniem osocza w ciągu 7 dni przed zastosowaniem pierwszej dawki ekulizumabu, mediana (min., maks.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Początkowa liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$), średnia (SD)	109 (32)	228 (78)
Początkowa aktywność LDH (U/l), średnia (SD)	323 (138)	223 (70)
Pacjenci bez zidentyfikowanej mutacji, n (%)	4 (24)	6 (30)

W badaniu C08-002 A/B dotyczącym aHUS pacjenci byli leczeni ekulizumabem przez przynajmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia większość pacjentów w dalszym ciągu otrzymywała ekulizumab, gdyż została zakwalifikowana do badania przedłużonego. W badaniu C08-002A/B dotyczącym aHUS mediana okresu leczenia ekulizumabem wynosiła około 100 tygodni (zakres od 2 do 145 tygodni).

Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem obserwowano zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oraz istotne zwiększenie liczby płytek krwi w stosunku do poziomu początkowego. Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza obserwowano u wszystkich pacjentów po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem. W tabeli 6 znajduje się podsumowanie wyników dotyczących skuteczności dla badania C08-002A/B dotyczącego aHUS. Wartości wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności zwiększyły się lub utrzymały się na tym samym poziomie w ciągu 2 lat leczenia. Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii została uzyskana u wszystkich pacjentów reagujących na leczenie. W przypadku leczenia trwającego przez okres dłuższy niż 26 tygodni, u dwóch kolejnych pacjentów wystąpiła i utrzymała się pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii dzięki normalizacji LDH (1 pacjent) oraz zmniejszeniu stężenia kreatyniny w osoczu (2 pacjentów).

Czynność nerek, jak stwierdzono na podstawie pomiaru eGFR, poprawiła się i utrzymała podczas leczenia ekulizumabem. Czterech z pięciu pacjentów, u których konieczne było przeprowadzanie dializ na początku badania, nie kontynuowało dializ w trakcie leczenia ekulizumabem. U jednego pacjenta zaistniała konieczność przeprowadzania dializ. Pacjenci zgłaszali poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia (QoL, ang. *Quality of Life*).

W badaniu C08-002A/B dotyczącym aHUS odpowiedź na leczenie ekulizumabem była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej.

W badaniu C08-003A/B dotyczącym aHUS pacjenci byli leczeni ekulizumabem przez co najmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia, większość pacjentów w dalszym ciągu otrzymywała ekulizumab, gdyż została zakwalifikowana do badania przedłużonego. W badaniu HUS C08-003A/B mediana okresu leczenia ekulizumabem wynosiła około 114 tygodni (zakres od 26 do 129 tygodni). W Tabeli 6 znajduje się podsumowanie wyników dotyczących skuteczności dla badania C08-003A/B dotyczącego aHUS. W badaniu C08-003A/B dotyczącym aHUS, odpowiedź na leczenie ekulizumabem była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza, jak i bez niej. Zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza obserwowano u wszystkich pacjentów po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem. Wartości wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności zwiększyły się lub utrzymały się na tym samym poziomie w ciągu 2 lat leczenia. Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii została uzyskana przez wszystkich pacjentów reagujących na leczenie. W przypadku leczenia trwającego przez okres dłuższy niż 26 tygodni, u sześciu kolejnych pacjentów wystąpiła i utrzymała się pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii dzięki zmniejszeniu stężenia kreatyniny w osoczu. U żadnego z pacjentów nie było konieczne przeprowadzanie dializ podczas leczenia ekulizumabem. Czynność nerek, oceniona na podstawie mediany eGFR, poprawiła się podczas leczenia ekulizumabem.

Tabela 6. Wyniki oceny skuteczności w badaniach prospektywnych dotyczących aHUS: C08-002A/B i C08-003A/B

	C08-002A/B n=17		C08-003A/B n=20	
	Po 26 tygodniach	Po 2 latach ¹	Po 26 tygodniach	Po 2 latach ¹
Normalizacja liczby płytek Wszyscy pacjenci, n (%) (przedział ufności 95%) Pacjenci z nieprawidłowym poziomem początkowym; 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)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii, n (%) (przedział ufności 95%)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii Dobowy odsetek przed leczeniem ekulizumabem, mediana (min., maks.) Dobowy odsetek podczas leczenia ekulizumabem, mediana (min., maks.) Wartość <i>p</i>	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>p</i> <0,0001	0,88 (0,04, 1,59) 0 (0, 0,31) <i>p</i> <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>p</i> <0,0001	0,23 (0,05, 1,09) 0 <i>p</i> <0,0001
Poprawa PChN o ≥1 stadium, n (%) (przedział ufności 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Zmiana eGFR w ml/min/1,73 m ² : mediana (przedział)	20 (-1-98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Poprawa eGFR o ≥15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (przedział ufności 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Zmiana w Hgb >20 g/l, n (%) (przedział ufności 95%)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)

	C08-002A/B n=17		C08-003A/B n=20	
	Po 26 tygodniach	Po 2 latach ¹	Po 26 tygodniach	Po 2 latach ¹
Normalizacja hematologiczna, n (%) (przedział ufności 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%) (przedział ufności 95%)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ W punkcie odcięcia danych (20 kwietnia 2012).

² Badanie C08-002: 3 pacjentów otrzymywało czynniki stymulujące erytropoezę (ESA). Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem zaprzestano ich podawania.

³ Badanie C08-003: 8 pacjentów otrzymywało czynniki stymulujące erytropoezę ESA). Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem u 3 pacjentów zaprzestano ich podawania.

Do badania C10-004 dotyczącego aHUS zakwalifikowano 41 pacjentów z objawami mikroangiopatii zakrzepowej. Warunkami zakwalifikowania pacjenta do badania były: liczba płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN), objawy świadczące o występowaniu hemolizy, takie jak zwiększenie aktywności LDH oraz zwiększenie stężenia kreatyniny w osoczu powyżej górnej granicy normy (GGN), bez konieczności stałego dializowania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 35 lat (zakres od 18 do 80 lat). U wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS aktywność ADAMTS-13 wynosiła powyżej 5%. U 51% pacjentów stwierdzono występowanie mutacji w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwciała. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem, 35 pacjentów otrzymywało leczenie z zastosowaniem osocza. W tabeli 7 znajduje się podsumowanie kluczowych czynników klinicznych stanu początkowego oraz czynników związanych z chorobą u pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS.

Tabela 7. Charakterystyka początkowa pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-004 dotyczącego aHUS

Parametr	Badanie C10-004 dotyczące aHUS n = 41
Czas między rozpoznaniem aHUS a podaniem pierwszej dawki w ramach badania (w miesiącach) (min., maks.)	0,79 (0,03, 311)
Czas między aktualnym zdarzeniem klinicznym zakrzepowej mikroangiopatii a podaniem pierwszej dawki w badaniu (w miesiącach), mediana (min., maks.)	0,52 (0,03, 19)
Początkowa liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$), mediana (min., maks.)	125 (16, 332)
Początkowa aktywność LDH (j./l), mediana (min., maks.)	375 (131, 3318)
Początkowy eGFR (ml/min/1,73m ²), mediana (min., maks.)	10 (6, 53)

Pacjenci w badaniu C10-004 dotyczącym aHUS byli leczeni ekulizumabem przez co najmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia większość pacjentów podjęła decyzję o kontynuacji długotrwałego stosowania ekulizumabu.

Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem obserwowano zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza oraz istotne zwiększenie liczby płytek krwi w stosunku do poziomu początkowego. Ekulizumab łagodzi objawy wyzwalanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii, co wykazano poprzez zwiększenie średniej liczby płytek krwi od poziomu początkowego do 26. tygodnia.

W badaniu C10-004 dotyczącym aHUS, średnia ($\pm$ SD) liczba płytek krwi wzrosła z $119 \pm 66 \times 10^9/l$ na początku badania, do $200 \pm 84 \times 10^9/l$ po pierwszym tygodniu. Efekt ten został utrzymany przez okres 26 tygodni (średnia ($\pm$ SD) ilość płytek krwi w 26 tygodniu: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Czynność nerek,

jak stwierdzono na podstawie pomiaru eGFR, poprawiła się podczas leczenia ekulizumabem. U dwudziestu spośród 24 pacjentów, którzy wymagali dializowania na początku badania, możliwe było przerwanie dializ w czasie leczenia ekulizumabem. W tabeli 8 znajduje się podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu C10-004 dotyczącym aHUS.

Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności w badaniu prospektywnym C10-004 dotyczącym aHUS

Parametr skuteczności	Badanie C10-004 dotyczące aHUS (n = 41) po 26 tygodniach
Zmiana liczby płytek krwi do 26 tygodnia ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Normalizacja parametrów hematologicznych, n (%)	36 (88)
Mediana czasu trwania normalizacji parametrów hematologicznych, tygodnie (zakres) ¹	46 (10, 74)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	23 (56)
Mediana czasu pełnej odpowiedzi na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, tygodnie (zakres) ¹	42 (6, 74)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	37 (90)
Przedział ufności 95%	77; 97
Dobowy odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (zakres)	
Przed leczeniem ekulizumabem	0,63 (0, 1,38)
W czasie leczenia ekulizumabem	0 (0, 0,58)

¹ Do daty odcięcia danych (4 września 2012), z medianą czasu trwania leczenia ekulizumabem wynoszącą 50 tygodni (zakres: od 13 tygodni do 86 tygodni).

Dłuższe leczenie ekulizumabem (mediana 52 tygodnie z zakresem od 15 do 126 tygodni) wiązało się ze zwiększonym odsetkiem klinicznie istotnej poprawy u dorosłych pacjentów z aHUS. Gdy leczenie ekulizumabem kontynuowano przez ponad 26 tygodni, u trzech dodatkowych pacjentów (łącznie 63% pacjentów) osiągnięto pełną odpowiedź TMA, a u dodatkowych czterech pacjentów (łącznie 98% pacjentów) osiągnięto normalizację parametrów hematologicznych. Podczas ostatniej oceny 25 z 41 pacjentów (61%) osiągnęło poprawę w zakresie $eGFR \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ w porównaniu do pomiaru początkowego.

Dzieci i młodzież

Napadowa nocna hemoglobinuria

W badaniu M07-005 ekulizumab otrzymywało łącznie 7 pacjentów pediatrycznych z PNH, o medianie masy ciała 57,2 kg (zakres od 48,6 do 69,8 kg) i w wieku od 11 do 17 lat (mediana wieku: 15,6 lat).

Leczenie ekulizumabem według proponowanego schematu dawkowania w populacji pediatrycznej było związane ze zmniejszeniem hemolizy wewnątrznaczyniowej mierzonej na podstawie aktywności LDH w surowicy. Prowadziło ono także do istotnego zmniejszenia lub eliminacji przetoczeń oraz ogólnej poprawy czynności organizmu. Skuteczność ekulizumabu w leczeniu pacjentów pediatrycznych z PNH wydaje się być taka sama jak skuteczność obserwowana u pacjentów dorosłych włączonych do badań kluczowych dotyczących PNH (C04-001 i C04-002) (patrz tabela 3 i 9).

Tabela 9. Wyniki oceny skuteczności w populacji dzieci i młodzieży w badaniu M07-005 dotyczącym PNH

	Średnia (SD)	Wartość p	
		Test rangowanych znaków Wilcozona	Test t dla par zależnych
Zmiana aktywności LDH (U/l) w 12. tygodniu w stosunku do punktu początkowego	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC dla LDH (U/l × dzień)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Zmiana w wartości stężenia wolnej hemoglobiny w osoczu (mg/dl) w 12. tygodniu w stosunku do punktu początkowego	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Zmiana w wielkości klonu krwinek czerwonych typu III w stosunku do wartości początkowej (odsetek nieprawidłowych komórek)	1,80 (358,1)		
Zmiana w wyniku w skali PedsQL™ 4.0 Generic Core w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (pacjenci)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Zmiana w wyniku w skali PedsQL™ 4.0 Generic Core w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (rodzice)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Zmiana w wyniku w skali PedsQL™ Multidimensional Fatigue w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (pacjenci)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Zmiana w wyniku w skali PedsQL™ Multidimensional Fatigue w 12. tygodniu w stosunku do wartości początkowej (rodzice)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypowy zespół hemolityczno–mocznicowy

W badaniu C09-001r dotyczącym aHUS 15 dzieci (w wieku od 2 miesięcy do 12 lat) otrzymywało ekulizumab. U 47% pacjentów stwierdzono występowanie mutacji w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwciała. Mediana czasu od momentu rozpoznania aHUS do podania pierwszej dawki ekulizumabu wynosiła 14 miesięcy (zakres <1, 110 miesięcy). Mediana czasu od aktualnego epizodu mikroangiopatii zakrzepowej do podania pierwszej dawki ekulizumabu wynosiła 1 miesiąc (zakres <1 do 16 miesięcy). Mediana czasu leczenia ekulizumabem u dzieci w wieku <2 lat (n = 5) wynosiła 16 tygodni (zakres od 4 do 70 tygodni), a u dzieci w wieku od 2 do <12 lat (n = 10) wynosiła 31 tygodni (zakres od 19 do 63 tygodni).

Ogólnie, wyniki dotyczące skuteczności dla tej grupy dzieci wydają się być zgodne z wynikami obserwowanymi u pacjentów zakwalifikowanych do kluczowych badań klinicznych C08-002 oraz C08-003 dotyczących aHUS (tabela 6). U żadnego z dzieci podczas leczenia ekulizumabem nie były konieczne nowe dializy.

Tabela 10. Wyniki oceny skuteczności w populacji dzieci i młodzieży w badaniu C09-001r dotyczącym aHUS

Parametr skuteczności	<2 lat (n = 5)	2 do <12 lat (n = 10)	<12 lat (n = 15)
Pacjenci z normalizacją liczby płytek krwi, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Dobowy odsetek interwencji w przypadku zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (zakres)			
Przed leczeniem ekulizumabem	1 (0, 2)	<1 (0,07, 1,46)	<1 (0, 2)
W czasie leczenia ekulizumabem	<1 (0, <1)	0 (0, <1)	0 (0, <1)
Pacjenci, u których obserwowano poprawę w zakresie eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

U dzieci, u których okres trwania aktualnego epizodu ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem ekulizumabu był krótszy, zakrzepowa mikroangiopatia utrzymywała się pod kontrolą oraz nastąpiła poprawa czynności nerek w czasie leczenia ekulizumabem (tabela 10).

U dzieci, u których okres trwania aktualnego zdarzenia ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii przed rozpoczęciem leczenia z wykorzystaniem ekulizumabu był dłuższy, zakrzepowa mikroangiopatia utrzymywała się pod kontrolą w czasie leczenia ekulizumabem. Jednakże czynność nerek pozostała niezmieniona w związku z wcześniejszym nieodwracalnym uszkodzeniem nerek (tabela 11).

Tabela 11. Wyniki oceny skuteczności w populacji dzieci i młodzieży w badaniu C009-001r według okresu trwania aktualnego epizodu ciężkiej zakrzepowej mikroangiopatii (TMA).

	Czas trwania aktualnego ciężkiego zdarzenia zakrzepowej mikroangiopatii	
	<2 miesiące n=10 (%)	>2 miesiące n=5 (%)
Normalizacja liczby płytek	9 (90)	5 (100)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii	8 (80)	3 (60)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii	7 (70)	0
Poprawa eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m ²	7 (70)	0*

*U jednego pacjenta zaobserwowano poprawę eGFR po przeszczepie nerki

W badaniu C10-003 dotyczącym aHUS 22 osoby z grupy dzieci i młodzieży (w wieku od 5 miesięcy do 17 lat) otrzymywały ekulizumab.

W badaniu C10-003 wymagane było, aby pacjenci zakwalifikowani do badania mieli liczbę płytek krwi poniżej dolnej granicy normy (DGN), objawy świadczące o występowaniu hemolizy, takie jak zwiększenie aktywności LDH powyżej górnej granicy normy (GGN) oraz stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 97 centyla dla wieku, bez konieczności stałego dializowania. Mediana wieku pacjentów wynosiła 6,5 roku (zakres od 5 miesięcy do 17 lat). Aktywność ADAMTS-13 u pacjentów włączonych

do badania C10-003 dotyczącego aHUS wynosiła powyżej 5%. U 50% pacjentów stwierdzono występowanie mutacji w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwciała. Przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem, 10 pacjentów otrzymywało leczenie z zastosowaniem osocza. W tabeli 12 znajduje się podsumowanie kluczowych czynników klinicznych stanu początkowego oraz czynników związanych z chorobą u pacjentów zakwalifikowanych do badania C10-003 dotyczącego aHUS.

Tabela 12. Charakterystyka początkowa dzieci i młodzieży zakwalifikowanych do badania C10-003 dotyczącego aHUS

Parametr	od 1 miesiąca do <12 lat (n = 18)	Wszyscy pacjenci (n = 22)
Czas między rozpoznaniem aHUS a pierwszą dawką w ramach badania (w miesiącach), mediana (min., maks.)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Czas między aktualnym zdarzeniem klinicznym zakrzepowej mikroangiopatii a podaniem pierwszej dawki w badaniu (w miesiącach), mediana (min., maks.)	0,23 (0,03, 4)	0,2 (0,03, 4)
Początkowa liczba płytek krwi ($\times 10^9/l$), mediana (min., maks.)	110 (19, 146)	91 (19, 146)
Początkowa aktywność LDH (U/l), mediana (min., maks.)	1510 (282, 7164)	1244 (282, 7164)
Początkowy eGFR (ml/min/1,73 m ²), mediana (min., maks.)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pacjenci w badaniu C10-003 dotyczącym aHUS byli leczeni ekulizumabem przez co najmniej 26 tygodni. Po zakończeniu wstępnego, 26-tygodniowego okresu leczenia większość pacjentów podjęła decyzję o kontynuacji długotrwałego stosowania ekulizumabu. Po rozpoczęciu leczenia ekulizumabem u wszystkich pacjentów obserwowano zmniejszenie aktywności końcowej fazy dopełniacza. Ekulizumab zmniejszał objawy wywołanej przez dopełniacz zakrzepowej mikroangiopatii, co wykazano poprzez zwiększenie średniej liczby płytek krwi od poziomu początkowego do 26 tygodnia. Średnia ($\pm$ SD) liczba płytek krwi wzrosła z $88 \pm 42 \times 10^9/l$ na początku badania, do $281 \pm 123 \times 10^9/l$ po pierwszym tygodniu. Efekt ten został utrzymany przez okres 26 tygodni (średnia ($\pm$ SD) liczba płytek krwi w 26. tygodniu: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Czynność nerek, jak stwierdzono na podstawie pomiaru mediany wartości eGFR, poprawiła się podczas leczenia ekulizumabem. Dziewięciu spośród 11 pacjentów, którzy wymagali dializowania na początku badania, nie wymagało dializowania po 15. dniu leczenia ekulizumabem. Odpowiedź na leczenie była podobna we wszystkich grupach wiekowych, od 5 miesięcy do 17 lat. W badaniu C10-003 dotyczącym aHUS odpowiedź na leczenie ekulizumabem była podobna u pacjentów zarówno ze zidentyfikowaną mutacją w genach kodujących białka związane z regulacją aktywacji dopełniacza lub autoprzeciwciała wobec czynnika H, jak i bez niej.

W Tabeli 13 znajduje się podsumowanie wyników oceny skuteczności w badaniu C10-003 dotyczącym aHUS.

Tabela 13. Wyniki oceny skuteczności w prospektywnym badaniu C10-003 dotyczącym aHUS

Parametr skuteczności	od 1 miesiąca do <12 lat (n = 18) Po 26 tygodniach	Wszyscy pacjenci (n = 22) Po 26 tygodniach
Pełna normalizacja parametrów hematologicznych, n (%) Mediana czasu trwania pełnej normalizacji parametrów hematologicznych, tygodnie (zakres) ¹	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Pełna odpowiedź na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, n (%) Mediana czasu do uzyskania pełnej odpowiedzi na leczenie zakrzepowej mikroangiopatii, tygodnie (zakres) ¹	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Brak zdarzeń zakrzepowej mikroangiopatii, n (%) Przedział ufności 95%	17 (94) Brak danych	21 (96) 77; 99
Dobowy odsetek interwencji w przypadkach zakrzepowej mikroangiopatii, mediana (zakres) Przed leczeniem ekulizumabem, mediana W czasie leczenia ekulizumabem, mediana	Brak danych Brak danych	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
Poprawa eGFR o ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Zmiana eGFR (≥ 15 ml/min/1,73 m ²) w 26 tygodniu, mediana (zakres)	64 (0,146)	58 (0, 146)
Poprawa PChN o ≥ 1 stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Brak zdarzeń leczenia z zastosowaniem osocza, n (%) Brak dializowania, n (%) Przedział ufności 95%	16 (89) 18 (100) Brak danych	20 (91) 22 (100) 85;100

¹ Do punktu odcięcia danych (12 października 2012), z medianą czasu trwania leczenia ekulizumabem wynoszącą 44 tygodnie (zakres: 1 dawka do 88 tygodni).

Dłuższe leczenie ekulizumabem (mediana 55 tygodni z zakresem od 1 dnia do 107 tygodni) wiązało się ze zwiększonym odsetkiem klinicznie istotnej poprawy u dzieci i młodzieży z aHUS. Gdy leczenie ekulizumabem kontynuowano przez ponad 26 tygodni, u jednego dodatkowego pacjenta (łącznie 68% pacjentów) osiągnięto pełną odpowiedź TMA, a u dodatkowych dwóch pacjentów (łącznie 91% pacjentów) osiągnięto normalizację parametrów hematologicznych. Podczas ostatniej oceny 19 z 22 pacjentów (86%) osiągnęło poprawę w zakresie eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² w porównaniu do pomiaru początkowego. Żaden pacjent nie wymagał nowej dializy podczas leczenia ekulizumabem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka i metabolizm substancji czynnej

Metabolizm

Przeciwciała ludzkie ulegają endocytozie i rozkładowi w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Ekulizumab zawiera jedynie naturalnie występujące aminokwasy i nie ma znanych czynnych metabolitów. Przeciwciała ludzkie są katabolizowane głównie przez enzymy lizosomalne do niewielkich peptydów i aminokwasów.

Eliminacja

Nie przeprowadzono specjalnych badań mających na celu ocenę wątrobowej, nerkowej, oddechowej lub pokarmowej drogi wydalania (eliminacji) ekulizumabu. W prawidłowych nerkach przeciwciała nie są wydalone i nie podlegają przesączaniu ze względu na swój rozmiar.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

U 40 pacjentów z PNH użyto jednokompartimentowego modelu w celu oszacowania parametrów farmakokinetycznych po podaniu dawek wielokrotnych. Średni klirens wynosił $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, średnia objętość dystrybucji wynosiła $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił $11,3$ dnia $\pm 3,4$ dnia. Stan stacjonarny jest osiąganym w ciągu 4 tygodni w przypadku stosowania dawkowania odpowiedniego dla osób dorosłych z PNH.

U pacjentów z PNH aktywność farmakodynamiczna bezpośrednio koreluje ze stężeniem ekulizumabu w surowicy, a minimalne stężenia na poziomie ≥ 35 mikrogramów/ml zazwyczaj wystarczają do całkowitego zahamowania aktywności hemolitycznej u większości pacjentów z PNH.

Druga populacyjna analiza farmakokinetyki z wykorzystaniem standardowego modelu jednokompartimentowego została przeprowadzona na podstawie danych dotyczących farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych, pochodzących od 37 pacjentów z aHUS, otrzymujących ekulizumab zgodnie z zalecanym schematem w ramach badań C002A/B i C08-003A/B. W tym modelu klirens ekulizumabu u typowego pacjenta z aHUS o masie ciała 70 kg, wynosił 0,0139 l/h, a objętość dystrybucji 5,6 l. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił 297 h (około 12,4 dni).

Drugi populacyjny model farmakokinetyczny został wykorzystany do analizy danych dotyczących farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych, pochodzących od 22 pacjentów pediatrycznych z aHUS otrzymujących ekulizumab w ramach badania C10-003 zgodnie z zalecanym schematem. Klirens oraz objętość dystrybucji ekulizumabu były zależne od masy ciała, co stanowi podstawę do ustalenia dawkowania u pacjentów pediatrycznych na podstawie masy ciała (patrz punkt 4.2). Wartości klirensu ekulizumabu u pacjentów pediatrycznych z aHUS wynosiły 10,4; 5,3 oraz 2,2 ml/h przy masie ciała odpowiednio 70, 30 oraz 10 kg oraz objętości dystrybucji 5,23; 2,76 oraz 1,21 l. Okres półtrwania w fazie eliminacji pozostał niemal niezmieniony, osiągając wartości w przedziale od 349 do 378 h (około 14,5 do 15,8 dnia).

Klirens oraz okres półtrwania ekulizumabu poddano ocenie również podczas interwencji związanych z przetaczaniem osocza. W wyniku przetaczania osocza dochodziło do około 50% zmniejszenia stężenia ekulizumabu w ciągu godzinowego zabiegu oraz do zmniejszenia okresu półtrwania ekulizumabu w fazie eliminacji do 52,4 godziny.

Zalecane jest podanie dodatkowej dawki, jeżeli ekulizumab jest podawany pacjentom z aHUS otrzymującym osocze lub poddawany zabiegowi wymiany osocza (patrz punkt 4.2).

U wszystkich pacjentów z aHUS podawanie ekulizumabu zgodnie z zaleceniami powodowało szybkie i trwałe zmniejszenie aktywacji końcowej fazy dopełniacza. U pacjentów z aHUS aktywność farmakodynamiczna bezpośrednio koreluje ze stężeniem ekulizumabu w surowicy, a minimalne stężenia występujące pomiędzy dawkami około 50–100 mikrogramów/ml zazwyczaj wystarczają do całkowitego zahamowania aktywności hemolitycznej u wszystkich pacjentów z aHUS.

Parametry farmakokinetyczne są spójne w populacjach pacjentów z PNH i aHUS

Aktywność farmakodynamiczna, mierzona na podstawie stężenia wolnego składnika C5 dopełniacza $<0,5$ mikrograma/ml, jest skorelowana z praktycznie całkowitą blokadą końcowej fazy aktywacji dopełniacza u chorych na PNH i aHUS.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono badań mających na celu ocenę farmakokinetyki ekulizumabu w szczególnych populacjach pacjentów w zależności od płci, rasy, wieku (osoby w podeszłym wieku) bądź obecności niewydolności nerek lub wątroby.

Populacyjna analiza farmakokinetyki (*ang. Population PK, PopPK*) przeprowadzona na danych zgromadzonych w badaniach dotyczących ekulizumabu wykazała, że płeć, rasa, wiek (osoby w podeszłym wieku) bądź obecność niewydolności nerek lub wątroby nie wpływają na farmakokinetykę ekulizumabu.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ekulizumabu była oceniana w badaniu M07-005 u pacjentów pediatrycznych z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat) oraz w badaniach C08-002, C08-003, C09-001r i C10-003 u pacjentów pediatrycznych z aHUS (w wieku od 2 miesięcy do poniżej 18 lat). Analiza PopPK wykazała, że u pacjentów z PNH i aHUS masa ciała stanowiła istotną zmienną towarzyszącą, wymagającą stosowania u dzieci i młodzieży dawkowania w oparciu o masę ciała.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Swoistość ekulizumabu dla białka C5 w surowicy ludzkiej oceniano w dwóch badaniach *in vitro*.

Reaktywność krzyżową tkanek na ekulizumab oceniano na podstawie wiązania w panelu 38 tkanek ludzkich. Ekspresja białka C5 w panelu tkanek ludzkich ocenianych w tym badaniu jest zgodna z opublikowanymi doniesieniami na temat ekspresji C5, gdyż C5 opisywano w mięśniach gładkich, mięśniach prążkowanych oraz w nabłonku kanalików bliższych nerki. Nie obserwowano nieoczekiwanej reaktywności krzyżowej z tkankami.

Nie przeprowadzono badań nad wpływem ekulizumabu na reprodukcję u zwierząt z powodu braku aktywności farmakologicznej u gatunków innych niż człowiek.

W 26-tygodniowym badaniu toksyczności przeprowadzonym na myszach z zastępczym przeciwciałem przeciwko mysiemu białku C5 leczenie nie miało wpływu na żaden z ocenianych parametrów toksyczności. W badaniu tym aktywność hemolityczna była skutecznie zahamowana zarówno u samic, jak i u samców myszy.

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej u myszy z zastosowaniem zastępczego przeciwciała hamującego końcową fazę aktywacji dopełniacza, którego użyto do oceny bezpieczeństwa blokady białka C5 dopełniacza w odniesieniu do reprodukcji, nie zaobserwowano wyraźnych działań związanych z leczeniem ani działań niepożądanych. Badania te obejmowały ocenę płodności i wczesnego rozwoju zarodkowego, toksyczności rozwojowej oraz rozwoju przed- i poporodowego.

Gdy doszło do narażenia na przeciwciało ciężarnych samic w okresie organogenezy, zaobserwowano dwa przypadki dysplazji siatkówki i jeden przypadek przepukliny pępkowej w grupie 230 młodych urodzonych przez matki narażone na dawki przeciwciał większe niż stosowane u ludzi (ok. 4-krotnie przekraczające maksymalną dawkę ekulizumabu zalecaną u ludzi w przeliczeniu na masę ciała); jednakże w wyniku narażenia nie zwiększyła się częstość poronień ani śmierci osesków.

Nie przeprowadzono na zwierzętach badań mających na celu ocenę potencjalnych działań genotoksycznych i rakotwórczych ekulizumabu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy
Sodu wodorotlenek (E524)
Disodowy wersenian (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po rozcieńczeniu wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w czasie stosowania następujących elementów:

- Worki infuzyjne z poliolefiny: 14 dni w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie do 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej
- Worki infuzyjne z PVC: 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C lub w temperaturze pokojowej

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być użyty natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fiolki produktu BEKEMV w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki tylko raz, **na okres nie dłuższy niż 7 dni**. Pod koniec tego okresu produkt może zostać ponownie umieszczony w lodówce.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka (szkło typu I) z korkiem z gumy elastomerowej i z aluminiowym uszczelnieniem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania: jedna fiolka.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem należy obejrzeć, czy przygotowany roztwór produktu BEKEMV nie zawiera cząstek stałych lub nie zmienił barwy.

Instrukcja użycia

Rozcieńczanie należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza pod względem aseptyki.

Pobrać całkowitą ilość produktu BEKEMV z fiolki (fiolek) za pomocą jałowej strzykawki.

Przenieść zalecaną dawkę do worka infuzyjnego.

Rozcieńczyć produkt BEKEMV do końcowego stężenia 5 mg/ml, dodając do worka infuzyjnego roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztwór chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań lub 5% roztwór wodny glukozy, jako rozcieńczalnik.

Końcowa objętość rozcieńczonego roztworu o stężeniu 5 mg/ml wynosi 60 ml w przypadku dawek 300 mg, 120 ml w przypadku dawek 600 mg, 180 ml w przypadku dawek 900 mg i 240 ml w przypadku dawek 1200 mg. Roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.

Delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, zawierający rozcieńczony roztwór, w celu dokładnego wymieszania produktu leczniczego i rozcieńczalnika.

Przed podaniem rozcieńczony roztwór należy pozostawić do ogrzania w temperaturze pokojowej.

Należy usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego pozostałe w fiolce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1727/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 kwietnia 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny uzgodni szczegóły dotyczące materiałów edukacyjnych, w tym Karty dla pacjenta, z wszystkimi Władzami Krajowymi oraz jest zobowiązany do wdrożenia takich programów na szczeblu krajowym, aby zagwarantować, że:

1. Cały personel medyczny, który ma możliwość przepisywania ekulizumabu, otrzyma odpowiednie materiały edukacyjne.
2. Każdy pacjent leczony ekulizumabem otrzyma Kartę dla pacjenta.
3. Osoby przepisujące produkt leczniczy lub farmaceuci planujący wydawanie produktu leczniczego BEKEMV otrzymają przypomnienia o szczepieniach.

Materiały edukacyjne powinny być zaakceptowane przez odpowiednie władze krajowe i zawierać następujące elementy:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego
- Przewodnik dla pacjenta i (lub) rodzica i (lub) opiekuna
- Kartę dla pacjenta
- Przypomnienia o szczepieniach wysyłane do osób przepisujących lub farmaceutów planujących wydawanie produktu leczniczego BEKEMV

Materiały edukacyjne dla fachowego personelu medycznego powinny zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego
- Przewodnik dla fachowego personelu medycznego

Przewodnik dla fachowego personelu medycznego dotyczący przepisywania produktu leczniczego powinien zawierać przedstawione niżej kluczowe informacje:

- Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń oraz posocznicy, w szczególności powodowanych przez bakterie *Neisseria meningitidis* i inne gatunki z rodzaju *Neisseria*, w tym rzeżączki rozsianej.
- Każdego pacjenta należy obserwować, czy nie wystąpiły u niego objawy zakażenia meningokokowego.
- Konieczne jest szczepienie pacjenta przeciwko *Neisseria meningitidis* na dwa tygodnie przed rozpoczęciem stosowania ekulizumabu i (lub) zapobiegawcze podawanie antybiotyków. Pacjenci muszą być zaszczepieni i powtórnie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.
- Ostrzeżenie o zawartości sorbitolu oraz ryzyku dla pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy w przypadku dożylniej ekspozycji na sorbitol.
- Przeciwwskazanie do stosowania produktu BEKEMV u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy (niezależnie od wieku), oraz u dzieci w wieku poniżej 2 lat, u których mogła jeszcze nie zostać zdiagnozowana dziedziczna nietolerancja fruktozy.
- Konieczne jest udzielenie wyjaśnień oraz upewnienie się, że pacjent i (lub) rodzic i (lub) opiekun zrozumiał:
 - ryzyko związane z leczeniem ekulizumabem.
 - objawy przedmiotowe i podmiotowe posocznicy lub ciężkiego zakażenia oraz zalecane sposoby działania.
 - zalecenia dla pacjenta i (lub) rodzica i (lub) opiekuna oraz ich treść.

- konieczność noszenia przez pacjenta przy sobie Karty dla pacjenta oraz informowania pracowników ochrony zdrowia, że pacjent przyjmuje ekulizumab.
- wymagania związane ze szczepieniami i zapobiegawczym stosowaniem antybiotyków oraz powtórnymi szczepieniami, zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.
- ryzyko poważnych szkód metabolicznych związane z leczeniem produktem BEKEMV pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Materiały edukacyjne dla pacjenta i (lub) rodzica i (lub) opiekuna powinny zawierać:

- Ulotkę dla pacjenta
- Przewodnik dla pacjenta i (lub) rodzica i (lub) opiekuna
- Kartę dla pacjenta

Przewodnik dla pacjenta i (lub) rodzica i (lub) opiekuna powinien zawierać przedstawione niżej kluczowe informacje:

- Leczenie ekulizumabem zwiększa ryzyko wystąpienia ciężkich zakażeń, w szczególności powodowanych przez *Neisseria meningitidis* i inne gatunki *Neisseria*, w tym rzeżączki rozsianej.
- Opis przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkich zakażeń oraz informacja o konieczności natychmiastowego uzyskania pomocy lekarskiej.
- Karta dla pacjenta, informacja o konieczności noszenia jej przy sobie oraz informowania pracowników ochrony zdrowia o tym, że pacjent przyjmuje ekulizumab.
- Znaczenie szczepień przeciwko meningokokom przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem i (lub) zapobiegawczego stosowania antybiotyków.
- Pacjenci muszą być zaszczepieni i powtórnie zaszczepieni zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.
- Potrzeba szczepienia dzieci przeciwko pneumokokom oraz bakteriom *Haemophilus influenzae* przed rozpoczęciem leczenia ekulizumabem.
- Ryzyko wystąpienia powikłań w postaci ciężkiej mikroangiopatii zakrzepowej (dotyczy pacjentów z aHUS) po przerwaniu i (lub) opóźnieniu leczenia ekulizumabem, jej przedmiotowe i podmiotowe objawy oraz zalecenie skonsultowania się z lekarzem przepisującym ekulizumab przed zaprzestaniem podawania leku i (lub) opóźnieniem podania dawki.
- Ryzyko poważnych szkód metabolicznych (potencjalnie zagrażających życiu) związane z leczeniem produktem BEKEMV, jeśli pacjent ma również dziedziczną nietolerancję fruktozy.
- Przeciwwskazanie do stosowania produktu BEKEMV u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy (niezależnie od wieku), oraz u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat, u których mogło jeszcze nie dojść do zdiagnozowania dziedzicznej nietolerancji fruktozy.

Karta dla pacjenta powinna zawierać:

- Opis przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia oraz posocznicy.
- Ostrzeżenie dotyczące konieczności natychmiastowej pomocy lekarskiej, jeżeli powyższe wystąpią.
- Oświadczenie, że pacjent przyjmuje ekulizumab.
- Oświadczenie, że pacjent musi otrzymać szczepienie lub powtórne szczepienie zgodnie z aktualnymi krajowymi wytycznymi w zakresie stosowania szczepionek.
- Daty szczepienia i powtórnego szczepienia powinny być podane w Karcie dla pacjenta.
- Ostrzeżenie o zawartości sorbitolu i potencjalnie zagrażającym życiu ryzyku dla pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy, którym dożylnie podawane są leki zawierające sorbitol.
- Przeciwwskazanie do stosowania produktu BEKEMV u pacjentów z dziedziczną nietolerancją fruktozy (niezależnie od wieku), oraz u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat, u których mogło jeszcze nie dojść do zdiagnozowania dziedzicznej nietolerancji fruktozy.
- Dane kontaktowe, pod którymi lekarz może uzyskać dalsze informacje.

Podmiot odpowiedzialny powinien przysyłać coroczne przypomnienie do lekarzy lub farmaceutów, którzy przepisują i (lub) wydają lek BEKEMV, dotyczące sprawdzenia, czy szczepienia lub powtórne szczepienia przeciwko *Neisseria meningitidis* są konieczne u pacjentów leczonych lekiem BEKEMV.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BEKEMV 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ekulizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, disodowy wersenian (EDTA), sorbitol, polisorbat 80 oraz woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka o pojemności 30 ml (10 mg/ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.

Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 5 mg/ml.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Ze względu na zawartość sorbitolu nie wolno podawać tego leku pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) i dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1727/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ETYKIETA NA FIOLCIE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

BEKEMV 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ekulizumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka o pojemności 30 ml zawiera 300 mg ekulizumabu (10 mg/ml)

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy, sodu wodorotlenek, disodowy wersenian (EDTA), sorbitol, polisorbat 80 oraz woda do wstrzykiwań.

Dodatkowe informacje przedstawiono w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka o pojemności 30 ml (10 mg/ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.

Po rozcieńczeniu, końcowe stężenie roztworu do infuzji wynosi 5 mg/ml.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1727/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

BEKEMV 300 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ekulizumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek BEKEMV i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BEKEMV
3. Jak stosować lek BEKEMV
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek BEKEMV
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek BEKEMV i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek BEKEMV

Lek BEKEMV zawiera substancję czynną ekulizumab, należącą do grupy leków określanych jako przeciwciała monoklonalne. Ekulizumab wiąże się w organizmie z określonym białkiem, wywołującym zapalenie i hamuje działanie tego białka. W ten sposób lek zapobiega atakowaniu i niszczeniu przez organizm podatnych na uszkodzenia komórek krwi lub nerek.

W jakim celu stosuje się lek BEKEMV

Napadowa nocna hemoglobinuria

Lek BEKEMV stosuje się w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci ze szczególną chorobą układu krwiotwórczego, określaną jako napadowa nocna hemoglobinuria (PNH, ang. *paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*). U pacjentów z PNH dochodzi do niszczenia krwinek czerwonych i zmniejszenia ich liczby (niedokrwistość) i w następstwie do zmęczenia, trudności w funkcjonowaniu, bólów, ciemnego zabarwienia moczu, skrócenia oddechu i zakrzepów krwi. Ekulizumab może hamować reakcję zapalną organizmu i osłabiać jego zdolność atakowania i niszczenia własnych, podatnych na uszkodzenia, krwinek PNH.

Atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy

Lek BEKEMV stosuje się również w leczeniu pacjentów dorosłych i dzieci ze szczególną chorobą układu krwiotwórczego i nerek, określaną jako atypowy zespół hemolityczno-mocznicowy (aHUS, ang. *Hemolytic Uremic Syndrome*). U pacjentów z aHUS może dochodzić do stanu zapalnego w obrębie nerek i komórek krwi, w tym płytek krwi, co może prowadzić do: zmniejszenia się liczby

komórek krwi (małopłytkowość i niedokrwistość), pogorszenia lub ustania czynności nerek, zakrzepów krwi, zmęczenia i trudności w funkcjonowaniu. Ekulizumab może hamować reakcję zapalną organizmu i blokować jego zdolność atakowania i niszczenia własnych, podatnych na uszkodzenia, komórek krwi i nerek.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku BEKEMV

Kiedy nie stosować leku BEKEMV

- Jeśli pacjent ma uczulenie na ekulizumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent ma nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której enzym rozkładający fruktozę nie jest produkowany.
- Dzieciom w wieku poniżej 2 lat nie wolno podawać tego leku. Ten lek zawiera sorbitol, a sorbitol może być śmiertelny w przypadku dziedzicznej nietolerancji fruktozy (HFI, ang. *hereditary fructose intolerance*). U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat HFI może jeszcze nie być zdiagnozowana (patrz specjalne ostrzeżenia na końcu tej sekcji pod nazwą „Lek BEKEMV zawiera sorbitol”).
- Jeśli pacjent nie był zaszczepiony przeciwko meningokokom, chyba że przyjmuje w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia antybiotyki przez 2 tygodnie od momentu szczepienia.
- Jeśli u pacjenta występuje zakażenie meningokokowe.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Ostrzeżenie dotyczące zakażeń meningokokowych i innych zakażeń wywołanych przez bakterie z rodzaju *Neisseria*

Stosowanie leku BEKEMV może zmniejszać naturalną odporność na zakażenia, szczególnie wywołane przez niektóre drobnoustroje, które mogą wywoływać zakażenie meningokokowe (ciężkie zakażenie warstwy wyścielającej przestrzeń, w której znajduje się mózg i posocznica) oraz inne zakażenia wywołane przez *Neisseria*, w tym rzeżączkę rozsianą.

Przed przyjęciem leku BEKEMV należy skonsultować się z lekarzem, aby co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia otrzymać szczepienie przeciwko *Neisseria meningitidis* – bakteriom powodującym zakażenie meningokokowe oraz rozpocząć przyjmowanie antybiotyków przez 2 tygodnie od momentu zaszczepienia w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Należy upewnić się, że poprzednie szczepienie przeciwko zakażeniu meningokokowemu wciąż zapewnia odporność. Należy także mieć świadomość tego, że szczepienie może nie zapobiegać całkowicie tego typu zakażeniu. Zgodnie z zaleceniami obowiązującymi w poszczególnych krajach lekarz może dojść do wniosku, że konieczne jest podjęcie dodatkowych środków zapobiegania zakażeniu.

Jeśli u pacjenta występuje ryzyko rzeżączki, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty po radę przed zastosowaniem tego leku.

Objawy zakażenia meningokokowego

Ze względu na znaczenie szybkiego rozpoznawania i leczenia niektórych rodzajów zakażeń podczas stosowania leku BEKEMV pacjent otrzyma kartę opisującą typowe objawy zakażenia. Kartę zatytułowaną „Karta dla pacjenta” należy zawsze nosić przy sobie.

Jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów, należy o tym niezwłocznie poinformować lekarza:

- ból głowy z nudnościami lub wymiotami,
- ból głowy ze sztywnością karku lub pleców,
- gorączka,
- wysypka,

- uczucie splątania,
- silne bóle mięśni z objawami podobnymi jak w grypie,
- nadwrażliwość na światło.

Leczenie zakażenia meningokokowego podczas podróży

Pacjentom, którzy odbywają dalekie podróże, podczas których nie mogą skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub nie mają możliwości otrzymania leczenia, lekarz może zapobiegawczo wystawić receptę na antybiotyk przeciwko *Neisseria meningitidis*, który należy nosić przy sobie. Jeśli wystąpi którykolwiek z wymienionych powyżej objawów, należy przyjąć antybiotyki, zgodnie z zaleceniami. Należy jednak wziąć pod uwagę, że konieczny jest jak najszybszy kontakt z lekarzem, nawet jeśli samopoczucie poprawi się po przyjęciu antybiotyków.

Zakażenia

Przed rozpoczęciem stosowania leku BEKEMV należy poinformować lekarza o występowaniu jakichkolwiek zakażeń.

Reakcje alergiczne

Lek BEKEMV zawiera białko, a białka mogą u niektórych osób powodować reakcje uczuleniowe.

Dzieci i młodzież

Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić przeciwko zakażeniom wywołanych przez *Haemophilus influenzae* i pneumokoki.

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma specjalnych zaleceń dotyczących leczenia pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

Lek BEKEMV a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym

U kobiet, które mogą zajść w ciążę, należy rozważyć stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i do 5 miesięcy po jego zakończeniu.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek BEKEMV nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek BEKEMV zawiera sorbitol

Lek zawiera 50 mg sorbitolu w każdym ml.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy (HFI), rzadką chorobę genetyczną, pacjent nie może przyjmować tego leku. U pacjentów z HFI organizm nie rozkłada fruktozy, co może spowodować ciężkie działania niepożądane.

Należy poinformować lekarza przed przyjęciem tego leku o tym, że pacjent ma HFI lub jeżeli pacjent będący dzieckiem nie może przyjmować dłużej słodkich pokarmów lub napojów z powodu nudności, wymiotów lub innych nieprzyjemnych skutków, tj. wzdęć, skurczów żołądka lub biegunki.

Sód

Lek BEKEMV zawiera sód po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu.

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Po rozcieńczeniu 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lek zawiera 0,34 g sodu (głównego składnika soli kuchennej) na 180 ml w dawce maksymalnej. Odpowiada to 17,0% zalecanej maksymalnej, dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

Po rozcieńczeniu 4,5 mg/ml (0,45%) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań lek zawiera 0,18 g sodu (głównego składnika soli kuchennej) na 180 ml w dawce maksymalnej, co odpowiada 9,0% zalecanej maksymalnej, dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

Jeśli pracownik służby zdrowia rozcieńcza lek BEKEMV w 5% roztworze glukozy, lek uznaje się za zasadniczo „wolny od sodu”.

Polisorbat 80

Ten lek zawiera 3 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiolce (fiolka 30 ml), co odpowiada ilości 0,3 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 10 kg oraz odpowiada ilości 0,6 mg/kg mc. lub mniejszej przy maksymalnej dawce w przypadku dzieci i młodzieży o masie ciała od 5 do <10 kg. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek BEKEMV

Na co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania leku BEKEMV lekarz podaje szczepionkę przeciwko zakażeniu meningokokowemu, o ile szczepionka taka nie została podana wcześniej lub jeśli szczepionka podana wcześniej nie zapewnia już odpowiedniej odporności. Dziecku w wieku poniżej wieku szczepień lub tym, którzy nie zostali zaszczepieni co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem stosowania leku BEKEMV, lekarz przepisze antybiotyki do momentu upływu 2 tygodni po zaszczepieniu w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia.

Lekarz zaszczepi pacjenta poniżej wieku 18 lat przeciwko zakażeniom wywołanym przez bakterie *Haemophilus influenzae* i pneumokoki, zgodnie z krajowymi zaleceniami dotyczącymi szczepień dla określonej grupy wiekowej

Instrukcje prawidłowego użycia

Lek będzie podawany przez lekarza lub inną osobę z personelu medycznego w postaci infuzji dożylniej rozcieńczonego roztworu z fiolki leku BEKEMV, umieszczonego w worku kroplówki, przez rurkę, bezpośrednio do jednej z żył pacjenta. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od tak zwanej fazy leczenia początkowego, trwającej 4 tygodni, po której następuje faza leczenia podtrzymującego.

Jeśli lek jest stosowany w leczeniu PNH

Dorośli:

- Faza leczenia początkowego:

Co tydzień przez pierwsze cztery tygodnie lekarz będzie podawać w infuzji dożylniej rozcieńczony roztwór leku BEKEMV. Każda infuzja będzie zawierać dawkę 600 mg (2 fiołki po 30 ml) i potrwa 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).

- Faza leczenia podtrzymującego:
 - W piątym tygodniu lekarz poda w infuzji dożylniej rozcieńczony lek BEKEMV w dawce 900 mg (3 fiołki po 30 ml), w czasie 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
 - Po piątym tygodniu lekarz będzie podawał w infuzji dożylniej rozcieńczony roztwór leku BEKEMV w dawce 900 mg co dwa tygodnie w ramach dłuższego leczenia.

Jeśli lek jest stosowany w leczeniu aHUS

Dorośli:

- Faza leczenia początkowego:

Co tydzień przez pierwsze cztery tygodnie lekarz będzie podawać w infuzji dożylniej rozcieńczony roztwór leku BEKEMV. Każda infuzja będzie zawierać dawkę 900 mg (3 fiołki po 30 ml) i potrwa 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).

- Faza leczenia podtrzymującego:
 - W piątym tygodniu lekarz poda w infuzji dożylniej rozcieńczony lek BEKEMV w dawce 1200 mg (4 fiołki po 30 ml), w czasie 25–45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut).
 - Po piątym tygodniu lekarz będzie podawał 1200 mg rozcieńczonego leku BEKEMV co dwa tygodnie w ramach dłuższego leczenia.

Dzieci i młodzież:

- Dzieciom i młodzieży z PNH lub aHUS oraz osobom o masie ciała wynoszącej 40 kg lub więcej należy podać dawkę dla dorosłych.
- Dzieciom i młodzieży z PNH lub aHUS oraz osobom o masie ciała wynoszącej poniżej 40 kg należy podać mniejszą dawkę, zależną od masy ciała. Lekarz prowadzący określi tę dawkę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży z PNH lub aHUS w wieku powyżej 2 lat i z masą ciała poniżej 40 kg:

Masa ciała pacjenta	Faza leczenia początkowego	Faza leczenia podtrzymującego
Od 30 do < 40 kg	600 mg raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie	900 mg w 3. tygodniu; następnie 900 mg co 2 tygodnie
Od 20 do < 30 kg	600 mg raz w tygodniu przez pierwsze 2 tygodnie	600 mg w 3. tygodniu; następnie 600 mg co 2 tygodnie
Od 10 do < 20 kg	600 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 2 tygodnie
Od 5 do < 10 kg	300 mg pojedyncza dawka w 1. tygodniu	300 mg w 2. tygodniu; następnie 300 mg co 3 tygodnie

Pacjenci, których poddano wymianie osocza, mogą otrzymać dodatkowe dawki leku BEKEMV.

Po każdej infuzji dożylniej pacjent będzie obserwowany przez około jedną godzinę. Należy dokładnie przestrzegać zaleceń lekarskich.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku BEKEMV

W razie podejrzenia przypadkowego przyjęcia większej niż przepisana dawki leku BEKEMV należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady.

Pominięcie wizyty związanej z otrzymaniem leku BEKEMV

W razie niezgłoszenia się na umówioną wizytę należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady; patrz też poniższe informacje „Przerwanie stosowania leku BEKEMV”.

Przerwanie stosowania leku BEKEMV w PNH

Przerwanie lub zakończenie stosowania leku BEKEMV może spowodować szybki nawrót objawów PNH w większym nasileniu. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni związane z tym ryzyko. Lekarz proponuje pacjentowi uważną obserwację przez co najmniej 8 tygodni.

Zagrożenia związane z odstawieniem leku BEKEMV obejmują nasilenie niszczenia krwinek czerwonych, co może spowodować:

- znaczne zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi (niedokrwistość),
- splątanie (dezorientację) lub zaburzenie czujności,
- bóle w klatce piersiowej lub objawy dławicy piersiowej,
- podwyższenie poziomu kreatyniny w surowicy (problemy z nerkami), lub
- zakrzepicę (powstawanie zakrzepów krwi).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.

Przerwanie stosowania leku BEKEMV w aHUS

Przerwanie lub zakończenie stosowania leku BEKEMV może spowodować nawrót objawów aHUS. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni związane z tym ryzyko. Lekarz proponuje pacjentowi uważną obserwację.

Ryzyko związane z odstawieniem leku BEKEMV obejmuje nasilenie stanu zapalnego związanego z płytkami krwi, co może powodować:

- znaczne zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość),
- znaczne nasilenie niszczenia czerwonych krwinek,
- zmniejszenie ilości oddawanego moczu (problemy z nerkami),
- zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy (problemy z nerkami),
- splątanie (dezorientację) lub zaburzenie czujności,
- ból w klatce piersiowej lub dławicę piersiową,
- duszność, lub
- zakrzepicę (powstawanie zakrzepów krwi).

W razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy skontaktować się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz omówi z pacjentem możliwe działania niepożądane oraz wyjaśni korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem leku BEKEMV.

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym była posocznica meningokokowa. Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia meningokokowego (patrz punkt 2 Ostrzeżenie dotyczące zakażeń meningokokowych i innych zakażeń wywoływanych przez bakterie z rodzaju *Neisseria*), należy natychmiast zwrócić się do lekarza.

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących wymienionych poniżej działań niepożądanych należy zwrócić się do lekarza o wyjaśnienie.

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 osób)

- ból głowy.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- zakażenie płuc (zapalenie płuc), przeziębienia (zapalenie nosa i gardła), zakażenie układu moczowego (dróg moczowych);
- mała liczba białych krwinek (leukopenia), zmniejszenie liczby czerwonych krwinek powodujące bladość skóry, osłabienie lub zadyszkę;
- bezsenność;
- zawroty głowy, wysokie ciśnienie krwi;
- zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel, ból gardła (ból gardła i krtani), zapalenie oskrzeli, opryszczka (zakażenia wirusem opryszczki);
- biegunka, wymioty, nudności, bóle brzucha, wysypka, utrata włosów (łysienie), swędzenie skóry (świąd);
- bóle stawów (rąk i nóg), bóle kończyn (rąk i nóg);
- gorączka, uczucie zmęczenia, dolegliwości grypopodobne;
- reakcje związane z infuzją.

Niezbyt częste (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- ciężkie zakażenia (zakażenia meningokokowe), posocznica, wstrząs septyczny, zakażenia wirusowe, zakażenie dolnych dróg oddechowych, grypa żołądkowa (zakażenie w obrębie żołądka i jelit), zapalenie pęcherza;
- zakażenie, zakażenie grzybicze, zbieranie się ropy (ropień), zapalenie tkanki łącznej, grypa, zapalenie zatok, zakażenie zęba (ropień), zakażenie dziąseł;
- stosunkowo mała liczba płytek krwi (małopłytkowość), mała liczba limfocytów – szczególnego rodzaju białych krwinek (limfopenia), uczucie kołatania serca;
- ciężkie reakcje alergiczne powodujące trudności w oddychaniu i zawroty głowy (reakcja anafilaktyczna), nadwrażliwość;
- utrata apetytu;
- depresja, lęk, wahania nastroju, zaburzenia snu;
- uczucie mrowienia w różnych częściach ciała (parestezje), drżenie, zaburzenia smaku, omdlenia;
- niewyraźne widzenie;
- dzwonięcie w uszach, zawroty głowy;
- nagłe i szybkie pojawienie się bardzo wysokiego ciśnienia krwi, niskie ciśnienie krwi, uderzenia gorąca, zaburzenia żylne;
- duszność (trudności z oddychaniem), krwawienie z nosa, zatłoczony nos (przekrwienie błony śluzowej nosa), podrażnienie gardła, katar (wodnisty katar);
- zapalenie otrzewnej (tkanki, która pokrywa większość narządów w jamie brzusznej), zaparcia, dolegliwości żołądkowe po posiłkach (niestrawność), wzdęcia brzucha;
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych;
- pokrzywka, zaczerwienienie skóry, sucha skóra, czerwone lub fioletowe plamy pod skórą, nadmierna potliwość, zapalenie skóry;
- kurcze mięśni, bóle mięśni, bóle pleców i szyi, bóle kości;
- zaburzenia czynności nerek, trudności z oddawaniem moczu lub ból w czasie oddawania moczu (dyzuria), krew w moczu;
- samoistna erekcja prącia;
- obrzęk, dolegliwości w obrębie klatki piersiowej, uczucie osłabienia (astenia), ból w klatce piersiowej, ból w miejscu infuzji, dreszcze;
- zmniejszenie proporcji objętości krwi zajmowanej przez czerwone krwinki, zmniejszenie w czerwonych krwinkach zawartości białka, które przenosi tlen.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób)

- zakażenie grzybicze (zakażenie wywołane przez *Aspergillus*), zakażenia stawów (bakteryjne zapalenie stawów), zakażenie wywołane przez *Haemophilus*, liszajec, choroba bakteryjna przenoszona drogą płciową (rzeżączka);
- nowotwór skóry (czerniak), zaburzenie czynności szpiku kostnego;
- rozpad krwinek czerwonych (hemoliza), zlepianie się komórek, nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zaburzenia krzepnięcia;
- choroba z nadczynnością tarczycy (choroba Gravesa);
- niezwykle sny;
- podrażnienie oczu;
- siniaki;
- nieprawidłowy przepływ treści pokarmowej z żołądka z powrotem do przełyku, ból dziąseł;
- zażółcenie skóry i (lub) oczu (żółtaczką);
- przebarwienia skóry;
- kurcze mięśni ust, obrzęk stawów;
- zaburzenia miesiączkowania;
- nieprawidłowy wyciek podawanego leku poza żyłę, nieprawidłowe czucie w miejscu infuzji, uczucie gorąca.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- uszkodzenie wątroby.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek BEKEMV

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Fiolki leku BEKEMV w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki jeden raz, **na okres nie dłuższy niż 7 dni**. Pod koniec tego okresu lek może zostać ponownie umieszczony w lodówce. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Lek po rozcieńczeniu należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek BEKEMV

- Substancją czynną leku jest ekulizumab (300 mg/30 ml w fiolce, co odpowiada stężeniu 10 mg/ml).

- Pozostałe składniki to:
 - kwas octowy,
 - sodu wodorotlenek (E524),
 - disodowy wersenian (EDTA),
 - sorbitol (E420, patrz punkt 2 „Lek BEKEMV zawiera sorbitol”),
 - polisorbat 80 (E433) (pochodzenia roślinnego),
 - woda do wstrzykiwań.

Lek BEKEMV zawiera sorbitol, sól i polisorbat 80. Patrz punkt 2.

Jak wygląda lek BEKEMV i co zawiera opakowanie

BEKEMV ma postać koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (30 ml w fiolce – opakowanie zawiera 1 fiolkę).

BEKEMV jest klarownym do opalizującego i bezbarwnym do lekko żółtego roztworem.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja dotycząca stosowania leku BEKEMV dla fachowego personelu medycznego

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

1. Postać, w jakiej występuje produkt leczniczy BEKEMV

Każda fiolka produktu leczniczego BEKEMV zawiera 300 mg substancji czynnej w 30 ml roztworu.

2. Przed podaniem

Rozcieńczanie należy przeprowadzać zgodnie z zasadami dobrej praktyki, zwłaszcza pod względem aseptyki.

Produkt BEKEMV powinien być przygotowywany do podania przez wykwalifikowany personel medyczny, z zastosowaniem techniki aseptycznej.

- Należy obejrzeć, czy w roztworze produktu BEKEMV nie występują cząstki stałe lub przebarwienia.
- Pobrać odpowiednią ilość produktu BEKEMV z fiolki (fiolek) za pomocą jałowej strzykawki.
- Przenieść zalecaną dawkę do worka infuzyjnego.
- Rozcieńczyć produkt BEKEMV do końcowego stężenia 5 mg/ml (dwukrotnie mniejszego od stężenia początkowego), dodając do worka infuzyjnego odpowiednią objętość rozcieńczalnika.
 - W celu podania dawki 300 mg należy pobrać 30 ml produktu BEKEMV (10 mg/ml) i dodać 30 ml rozcieńczalnika.
 - W celu podania dawki 600 mg należy pobrać 60 ml produktu BEKEMV i dodać 60 ml rozcieńczalnika.
 - W celu podania dawki 900 mg należy pobrać 90 ml produktu BEKEMV i dodać 90 ml rozcieńczalnika.
 - W celu podania dawki 1200 mg należy pobrać 120 ml produktu BEKEMV i dodać 120 ml rozcieńczalnika.

Końcowa objętość rozcieńczonego roztworu produktu BEKEMV, o stężeniu 5 mg/ml, wynosi 60 ml w przypadku dawki 300 mg, 120 ml w przypadku dawki 600 mg lub 180 ml w przypadku dawki 900 mg lub 240 ml w przypadku dawki 1200 mg.

- Rozcieńczalnikami są roztwór chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań, roztwór chlorku sodu 4,5 mg/ml (0,45%) do wstrzykiwań lub 5% roztwór wodny glukozy.
- Delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, zawierający rozcieńczony roztwór produktu BEKEMV, w celu dokładnego wymieszania produktu leczniczego i rozcieńczalnika.
- Przed podaniem rozcieńczonego roztworu należy pozostawić go do ogrzania w temperaturze pokojowej (18°C – 25°C).
- Rozcieńczonego roztworu produktu BEKEMV nie należy ogrzewać w kuchence mikrofalowej ani za pomocą żadnego źródła ciepła innego niż powietrze o temperaturze pokojowej.
- Należy usunąć wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego pozostałe w fiolce.
- Rozcieńczony roztwór produktu BEKEMV może być przechowywany przed podaniem w temperaturze 2°C – 8°C, nie dłużej niż przez 24 godziny.

3. Podawanie

- Nie należy podawać produktu BEKEMV we wstrzyknięciu dożylnym ani w szybkim wstrzyknięciu (*bolus*).
- Produkt leczniczy BEKEMV należy stosować wyłącznie w infuzji dożylnej.

- Rozcieńczony roztwór produktu BEKEMV należy podawać w infuzji dożylniej trwającej od 25 do 45 minut (35 minut $\pm$ 10 minut) u dorosłych i 1–4 godziny u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, we wlewie grawitacyjnym, za pomocą pompy strzykawkowej lub pompy infuzyjnej. Nie ma konieczności zabezpieczania rozcieńczonego roztworu produktu BEKEMV przed światłem podczas wykonywania wlewu.

Pacjenta należy obserwować przez godzinę po zakończeniu infuzji dożylniej. W razie wystąpienia działania niepożądanego podczas podawania produktu BEKEMV, infuzję dożylną można spowolnić lub przerwać, w zależności od decyzji lekarza. W przypadku spowolnienia infuzji dożylniej całkowity czas podawania leku nie może przekraczać dwóch godzin u dorosłych oraz czterech godzin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4. Specjalne warunki przygotowania do stosowania i przechowywania produktu leczniczego

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Fiolki produktu BEKEMV w oryginalnym opakowaniu mogą zostać wyjęte z lodówki jeden raz **na okres nie dłuższy niż 7 dni**. Pod koniec tego okresu produkt może zostać ponownie umieszczony w lodówce.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na etykiecie fiolki po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.