

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_{2/4k}), 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.

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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

BEKEMV musi być podawany przez personel medyczny, pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi.

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 ± 2 dni (patrz punkt 5.1).

Dzieci i młodzież z PNH

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

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

U dzieci i młodzieży z PNH w wieku powyżej 2 lat i o masie ciała poniżej 40 kg schemat dawkowania produktu 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.

Czas stosowania

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

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 BEKEMV u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Nie należy podawać produktu BEKEMV w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*). Produkt BEKEMV należy podawać jedynie w infuzji dożylniej, zgodnie z poniższym opisem.

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

Rozcieńczony roztwór produktu BEKEMV należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 25–45 minut (35 minut \pm 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 BEKEMV przed światłem podczas podawania go pacjentowi.

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.

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.

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).

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 BEKEMV miał wpływ na aplastyczną składową niedokrwistości u pacjentów z PNH.

Zakażenia meningokokowe

Ze względu na mechanizm działania, stosowanie produktu BEKEMV zwiększa podatność pacjentów na zakażenie dwoinkami zapalenia opon mózgowych (*Neisseria meningitidis*). Może wystąpić zakażenie meningokokami jakiegokolwiek 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 BEKEMV przeważa nad ryzykiem rozwinięcia 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 grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna. Pacjenci muszą zostać 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, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH). 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 BEKEMV i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania (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.

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

Reakcje na infuzję dożylną

Podanie produktu 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 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 działaniami niepożądanymi.

Szczepienia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem BEKEMV zaleca się rozpoczęcie immunizacji pacjentów z PNH, zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi immunizacji. Ponadto każdego pacjenta należy zaszczepić przeciwko zakażeniom meningokokami na co najmniej 2 tygodnie przed podaniem

produktu 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 grupom serologicznym A, C, Y i W 135. Zalecana jest także szczepionka przeciwko grupie serologicznej B, jeśli jest dostępna (patrz zakażenia meningokokowe).

Pacjentów w wieku poniżej 18 lat należy zaszczepić 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, prowadzić do nasilenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby podstawowej, takich jak hemoliza (PNH). 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

Należy obserwować, czy u pacjentów z PNH nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe hemolizy wewnątrznaczyniowej, w tym kontrolować aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy. U pacjentów z PNH leczonych produktem BEKEMV należy kontrolować wystąpienie hemolizy wewnątrznaczyniowej, mierząc aktywność LDH. Może być również konieczne skorygowanie dawki w zakresie zalecanego schematu dawkowania co 14 ± 2 dni w fazie leczenia podtrzymującego (maksymalnie co 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 komórek PNH przekraczające 25% (przy braku rozcieńczenia związanego z przetoczeniem) w ciągu jednego tygodnia lub w czasie krótszym, stężenie hemoglobiny < 5 g/dl lub zmniejszenie > 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 przepływową 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.

Materiały edukacyjne

Każdy lekarz, który zamierza przepisać produkt BEKEMV, musi upewnić się, że zna wytyczne dla lekarzy dotyczące przepisywania. Lekarz musi przedyskutować z pacjentem korzyści i zagrożenia

wynikające ze stosowania produktu BEKEMV i dostarczyć mu broszurę dla pacjenta oraz kartę dla pacjenta dotyczącą bezpieczeństwa stosowania.

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.

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 cytotoxycność rytuksymabu, ekulizumab może zmniejszać spodziewane efekty farmakodynamiczne rytuksymabu.

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 potencjalnie doprowadzić do zahamowania końcowej aktywacji dopełniacza w krążeniu płodowym. Dlatego produktu 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

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, odpornej 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 $< 1/100$) lub rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) po podaniu ekulizumabu, są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz z uwzględnieniem zalecanej terminologii. W każdej grupie działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 1. Działania niepożądane odnotowane w badaniach klinicznych ekulizumabu, w tym chorych na PNH, aHUS, oporną na leczenie gMG i NMOSD, jak również 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 $< 1/1\ 000$)
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 influenzae</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 Basedowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			osłabione łaknienie	
Zaburzenia psychiczne		bezsenna	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	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbýt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000)
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				żółtaczką
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, krwiomocz	
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			zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy, 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 24.1.

* 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 i śledziony, ropień okołoodbytniczy, ropień odbytnicy.

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

^c Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

We wszystkich badaniach klinicznych najpoważniejszym 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. 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.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat) włączonych do badania M07-005 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.

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:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania w żadnym z badań klinicznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AJ01

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

BEKEMV jest rekombinowanym, humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem IgG_{2/4κ}, które wiąże się z ludzkim białkiem C5 dopełniacza i hamuje końcową fazę aktywacji. Przeciwciałem BEKEMV zawiera regiony stałe pochodzenia ludzkiego oraz regiony kodujące cechy komplementarności pochodzące od myszy, wbudowane w obszar ludzkich regionów zmiennych łańcucha lekkiego i ciężkiego. Przeciwciałem 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 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 właściwie całkowitego uniknięcia hemolizy wewnątrznaczyniowej wskutek aktywacji końcowej fazy dopełniacza.

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

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 dodatkowym badaniu długoterminowym (E05-001). Przed otrzymaniem ekulizumabu pacjenci zostali zaszczepieni przeciwko meningokokom. We wszystkich badaniach, dawka ekulizumabu wynosiła 600 mg co 7 ± 2 dni przez 4 tygodnie, następnie 900 mg po 7 ± 2 dniach, a następnie 900 mg co 14 ± 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. Podstawowymi kryteriami oceny skuteczności była 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, dodatkowe punkty końcowe obejmowały przemęczenie 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 wyjściowe cechy 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

Parametr	C04-001		C04-002
	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)

Parametr	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Ekulizumab n = 97
Jednoczesne stosowanie steroidów lub leków immunosupresyjnych (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Przerwanie leczenia	10	2	1
Przetoczenia masy erytrocytarnej 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 znamiennej zmniejszenia ($p < 0,001$) hemolizy, a w rezultacie do zmniejszenia nasilenia niedokrwistości, na co wskazywała poprawa stabilizacji poziomu hemoglobiny oraz zmniejszenia konieczności przetaczania masy erytrocytarnej 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 erytrocytarnej 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. W badaniu SHEPHERD, badanie 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 erytrocytarnej 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, j./l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC dla LDH pod koniec leczenia (mediana, j./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

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	wartość p	Ekulizumab n = 97	wartość p
Przemęczenie w skali FACIT (nasilenie 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 dodatkowego (E05-001). U wszystkich pacjentów zmniejszenie hemolizy wewnątrznaczyniowej utrzymało się w ciągu łącznego czasu narażenia na ekulizumab, wynoszącego od 10 do 54 miesięcy. W czasie leczenia ekulizumabem stwierdzono mniej incydentów zakrzepowych w porównaniu z identycznym okresem czasu 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 stężeń LDH (mediana LDH wynosiła 305 j./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 (stężenie LDH i skala zmęczenia FACIT) u pacjentów z PNH bez przetoczeń w wywiadzie w badaniu M07-001

Parametr	M07-001
	Ekulizumab Bez przetoczeń
Stężenie LDH na początku badania (mediana, j./l)	n = 43 1 447
Stężenie LDH po 6 miesiącach (mediana, j./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 FACIT jest mierzone w skali 0–52. Im mniejsze jest odczuwane zmęczenie, tym wyższe wartości na skali

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 stężenia LDH w surowicy. Prowadziło ono także do istotnego zmniejszenia lub eliminacji transfuzji krwi 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 PNH (C04-001 i C04-002) (patrz Tabela 3 i 5).

Tabela 5. Wyniki oceny skuteczności w populacji dzieci i młodzieży w badaniu M07-005 dotyczącym PNH

	Średnia (SD)	Wartość P	
		Test rangowanych znaków Wilcoxon	Test t dla par zależnych
Zmiana wartości LDH (j./l) w 12. tygodniu w stosunku do punktu początkowego	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC dla LDH (j./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 rozmiarze 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

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 wydalane 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 $11,3 \pm 3,4$ dni. Stan stacjonarny jest osiągnięty 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 występujące pomiędzy dawkami ≥ 35 mikrogramów/ml zazwyczaj wystarczają do całkowitego zahamowania aktywności hemolitycznej u większości pacjentów z PNH.

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 1,3 godziny.

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.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono dedykowanych 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 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. Masa ciała stanowiła istotną zmienną towarzyszącą, co skutkowało zmniejszonym klirensiem ekulizumabu u dzieci i młodzieży i koniecznością stosowania u pacjentów pediatrycznych dawkowania w oparciu o masę ciała.

Dzieci i młodzież

Farmakokinetyka ekulizumabu była oceniana w badaniu M07-005 u pacjentów pediatrycznych z PNH (w wieku od 11 do poniżej 18 lat) z zastosowaniem schematu dawkowania opartego na masie ciała.

Masa ciała stanowiła istotną zmienną towarzyszącą, co skutkowało zmniejszonym klirensiem ekulizumabu $0,0105$ l/h u młodzieży z PNH.

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
Disodowy wersenian (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80
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 i 180 ml w przypadku dawek 900 mg. Roztwór powinien być klarowny i bezbarwny.

Delikatnie wstrząsnąć worek infuzyjny, zawierający rozcieńczony roztwór, w celu zapewnienia 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

Luty 2024

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