

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEKEMV 300 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Екулизумаб е хуманизирано моноклонално (IgG_{2/4κ}) антитяло, получено в CHO клетъчна линия чрез рекомбинантна ДНК технология.

Един флакон 30 ml съдържа 300 mg екулизумаб (eculizumab) (10 mg/ml).

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml разтвор съдържа 50 mg сорбитол. Всеки флакон съдържа 1 500 mg сорбитол. Всеки флакон съдържа 3,0 mg полисорбат 80 (30 ml флакон).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор
Прозрачен до опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор с pH 5,2 и осмолалитет приблизително 250 до 350 mOsm/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

BEKEMV е показан при възрастни и деца за лечение на:

- Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ). Данните за клиничната полза са доказани при пациенти с хемолиза с един или повече клинични симптома, показателни за висока активност на заболяването, независимо от анамнестичните данни за трансфузии (вж. точка 5.1).
- Атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

BEKEMV трябва да се прилага от медицински специалист и под контрола на лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични и бъбречни нарушения.

При пациенти, които понасят добре инфузиите в клиниката, може да се помисли за инфузии в домашни условия. Решението даден пациент да получава инфузии в домашни условия трябва да се вземе след оценка и препоръка от лекуващия лекар. Инфузиите в домашни условия трябва да се извършват от квалифициран медицински специалист.

Дозировка

ПНХ при възрастни

Схемата на приложение при ПНХ за възрастни пациенти (≥ 18 годишна възраст) се състои от 4-седмична начална фаза, последвана от поддържаща фаза:

- Начална фаза: 600 mg BEKEMV, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия веднъж седмично през първите 4 седмици.
- Поддържаща фаза: 900 mg BEKEMV, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия през петата седмица, последвана от 900 mg BEKEMV, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия на всеки 14 ± 2 дни (вж. точка 5.1).

Атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС) при възрастни

Схемата на приложение при аХУС за възрастни пациенти (≥ 18 -годишна възраст) се състои от 4-седмична първоначална фаза, последвана от поддържаща фаза:

- Начална фаза: 900 mg BEKEMV, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия всяка седмица през първите 4 седмици.
- Поддържаща фаза: 1 200 mg BEKEMV, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия през петата седмица, последвани от 1 200 mg BEKEMV, приложен чрез 25 – 45-минутна (35 минути $\pm$ 10 минути) интравенозна инфузия на всеки 14 ± 2 дни (вж. точка 5.1).

Педиатрични пациенти с ПНХ и аХУС

Педиатрични пациенти с ПНХ и аХУС с телесно тегло ≥ 40 kg се лекуват с препоръките за дозиране за възрастни.

BEKEMV е противопоказан при деца на възраст под 2 години (вж. точка 4.3).

При педиатрични пациенти с ПНХ и аХУС на възраст над 2 години и с телесно тегло под 40 kg схемата на приложение на BEKEMV се състои от:

Телесно тегло на пациента	Начална фаза	Поддържаща фаза
30 до < 40 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	900 mg на седмица 3; след това 900 mg на всеки 2 седмици
20 до < 30 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	600 mg на седмица 3; след това 600 mg на всеки 2 седмици
10 до < 20 kg	600 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 2 седмици
5 до < 10 kg	300 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 3 седмици

Екулизумаб не е проучван при пациенти с ПНХ с тегло под 40 kg. Дозировката на екулизумаб, която трябва да се прилага при педиатрични пациенти с ПНХ с тегло под 40 kg, е идентична с препоръката за доза, основана на теглото за педиатрични пациенти с аХУС. Въз основа на наличните фармакокинетични (ФК)/фармакодинамични (ФД) данни при пациенти с аХУС и ПНХ, лекувани с екулизумаб, се очаква тази схема на приложение за педиатрични пациенти, базирана на телесното тегло, да доведе до профил на ефикасност и безопасност, подобен на този при възрастни.

Допълнително дозиране на ВЕКЕМV в случай на съпътстваща ПФ/ПО/ВП (плазмафереза или плазмообмен, или вливане на прясно замразена плазма), както е описано по-долу:

Вид плазмена интервенция	Най-последна доза ВЕКЕМV	Допълнителна доза ВЕКЕМV с всяка ПФ/ПО/ВП интервенция	Време на допълнителната доза ВЕКЕМV
Плазмафереза или плазмообмен	300 mg	300 mg на всяка плазмафереза или на всеки плазмообмен	В рамките на 60 минути след всяка плазмафереза или плазмообмен
	≥ 600 mg	600 mg на всяка плазмафереза или на всеки плазмообмен	
Вливане на прясно замразена плазма	≥ 300 mg	300 mg на вливане на прясно замразена плазма	60 минути преди всяко вливане на прясно замразена плазма

Съкращения: ПФ/ПО/ВП = плазмафереза/плазмообмен/вливане на плазма

Наблюдение на лечението

Пациентите с аХУС трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на тромботична микроангиопатия (ТМА) (вж. точка 4.4, Лабораторно наблюдение на аХУС).

Препоръчва се лечението с ВЕКЕМV на пациента да продължи до живот, освен ако не е клинично показано прекратяване на ВЕКЕМV (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

ВЕКЕМV може да се прилага при пациенти на възраст 65 и повече години. Няма данни, които да предполагат, че са необходими специални предпазни мерки при лечението на по-възрастни хора, въпреки че опитът с екулизумаб при тази група пациенти е все още ограничен.

Бъбречни увреждания

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречни увреждания (вж. точка 5.2).

Чернодробни увреждания

Безопасността и ефикасността на ВЕКЕМV не е проучена при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Начин на приложение

ВЕКЕМV не трябва да се прилага като струйна или болус интравенозна инжекция. ВЕКЕМV трябва да се прилага само посредством интравенозна инфузия, както е описано по-долу.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

Разреденият разтвор ВЕКЕМV трябва да се прилага посредством интравенозна инфузия в продължение на 25 – 45 минути (35 минути ± 10 минути) при възрастни и 1 – 4 часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години чрез гравитационно вливане, помпа тип спринцовка или инфузионна помпа. Когато се извършва инфузията, не е необходимо разреденият разтвор на ВЕКЕМV да се предпазва от светлина.

След инфузията пациентите трябва да се наблюдават в продължение на един час. При възникване на нежелана реакция по време на прилагането на ВЕКЕМV инфузията може да се

забави или преустанови по преценка на лекаря. При забавена инфузия, общото ѝ времетраене не трябва да надвишава два часа при възрастни и четири часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години.

Има ограничени данни за безопасност в подкрепа на инфузиите в домашни условия, препоръчват се допълнителни предпазни мерки в домашни условия, като наличие на спешно лечение на реакции, свързани с инфузията, или анафилаксия.

Реакциите, свързани с инфузията са описани в точки 4.4 и 4.8.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към екулизумаб или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

BEKEMV е противопоказан при лица с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Преди започване на лечение трябва да се изключи ННФ въз основа на подходящи за възрастта клинични основания (вж. точка 4.4).

BEKEMV е противопоказан при бебета и деца под 2 години, тъй като може все още да не са диагностицирани за наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ) (вж. точка 4.4).

Терапия с BEKEMV не трябва да се започва при пациенти (вж. точка 4.4):

- с неизлекувана инфекция с *Neisseria meningitidis*
- които не са ваксинирани към момента срещу *Neisseria meningitidis*, освен ако не получават профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинацията.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не се очаква BEKEMV да доведе до развитие на апластична анемия при пациенти с ПНХ.

Менингококова инфекция

Поради механизма си на действие, употребата на BEKEMV повишава възприемчивостта на пациента към менингококови инфекции (*Neisseria meningitidis*). Може да настъпи менингококово заболяване, дължащо се на всяка една серогрупа. За да се намали риска от инфекция, всички пациенти трябва да се ваксинират най-малко 2 седмици преди приема на BEKEMV, освен ако рискът от забавяне на терапията с BEKEMV не надвишава рисковете от развитие на менингококова инфекция. Пациентите, които започват лечение с BEKEMV по-рано от 2 седмици след получаване на тетравалентна менингококова ваксина, трябва да получават лечение с подходящи антибиотици, прилагани за профилактика, до 2 седмици след ваксинацията. Ваксините срещу всички налични серогрупи, включващи А, С, Y, W 135 и B, се препоръчват за превенция на обичайните патогенни менингококови серогрупи. Пациентите трябва да бъдат ваксинирани и реваксинирани съгласно актуалните национални указания за употреба на ваксините.

Ваксинацията може допълнително да активира комплемента. В резултат на това, при пациентите с медирирани от комплемента заболявания, включително ПНХ и аХУС, може да се засилят признаците и симптомите на подлежащото им заболяване, като например хемолиза (ПНХ) и ТМА (аХУС). Затова, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на заболяването след препоръчителната ваксинация.

Ваксинирането може да се окаже недостатъчно за предотвратяването на менингококова инфекция. Трябва да се имат предвид официалните ръководства за подходящо прилагане на антибактериални агенти. При пациенти, лекувани с екулизумаб, се съобщава за случаи на сериозни или летални менингококови инфекции. Сепсисът е често срещана форма на

менингококова инфекция при пациенти, лекувани с екулизумаб (вж. точка 4.8). Всички пациенти трябва да се наблюдават за ранни признаци на менингококова инфекция, ако има съмнения за такава, веднага да се оценят и ако е необходимо, да се лекуват с подходящи антибиотици. Пациентите трябва да бъдат информирани за тези признаци и симптоми и за действията, които трябва да предприемат, за да потърсят незабавно медицинска помощ. Лекарите трябва да обсъдят ползите и рисковете от терапията с BEKEMV с пациентите и да им предоставят Ръководство за пациента и Карта на пациента (за описание вж. листовката).

Други системни инфекции

Поради механизма си на действие, лечението с BEKEMV трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни системни инфекции. Пациентите могат да имат повишена възприемчивост към инфекции, особено с *Neisseria* и капсулирани бактерии. Съобщават се сериозни инфекции, причинени от *Neisseria species* (различни от *Neisseria meningitidis*), включително дисеминирани гонококови инфекции.

На пациентите трябва да се предостави информация чрез листовката за пациента, за да се увеличи познанието им относно потенциалните сериозни инфекции и относно признаците и симптомите им. Лекарите трябва да консултират пациентите относно превенцията на гонорея.

Реакции при инфузията

Приложението на BEKEMV може да доведе до реакции при инфузията или имуногенност, която може да причини алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия). При клиничните изпитвания, 1 (0,9%) пациент с рефрактерна генерализирана миастения гравис (ГМГ) получава реакция при инфузията, която налага спиране на екулизумаб. Няма пациенти с ПНХ или аХУС, проявили реакция по време на инфузията, налагаща спиране на екулизумаб. Приложението на BEKEMV трябва да се преустанови при всички пациенти, при които се появяват тежки реакции по време на инфузията, и да се приложи подходяща лекарствена терапия.

Имуногенност

По време на лечението с екулизумаб може да се развият антитела срещу екулизумаб. Не е наблюдавана привидна корелация на развитието на антитела с клиничния отговор или нежелани събития.

Имунизация

Преди започването на терапия с BEKEMV се препоръчва пациентите с ПНХ и аХУС да инициират имунизации съгласно действащите в момента указания за имунизации. В допълнение, всички пациенти трябва да се ваксинират срещу менингококови инфекции най-малко две седмици преди да получат BEKEMV, освен ако рискът от забавяне на терапията с BEKEMV не надвишава риска от развитие на менингококова инфекция. Пациентите, които започват лечение с BEKEMV по-малко от 2 седмици след получаване на тетравалентна менингококова ваксина, трябва да бъдат лекувани с подходящи антибиотици, прилагани за профилактика, до 2 седмици след ваксинацията. Ваксините срещу всички налични серогрупи, включващи А, С, Y, W 135 и В, се препоръчват при превенция на обичайните патогенни менингококови серогрупи. Пациентите трябва да бъдат ваксинирани и реваксинирани съгласно актуалните национални указания за употреба на ваксините (вж. Менингококова инфекция).

Пациентите под 18-годишна възраст трябва да бъдат ваксинирани срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции и трябва строго да спазват националните препоръки за ваксинация за всяка възрастова група.

Ваксинацията може допълнително да активира комплемента. В резултат на това, при пациентите с медириани от комплемента заболявания, включително ПНХ и аХУС, може да се

засилят признаците и симптомите на подлежащото им заболяване, като например хемолиза (ПНХ) и ТМА (аХУС). Затова, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на заболяването след препоръчителната ваксинация.

Терапия с антикоагуланти

Лечението с ВЕКЕМV не следва да променя антикоагулантното лечение.

Лабораторно проследяване при ПНХ

Пациентите с ПНХ трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на интраваскуларна хемолиза, включително серумните нива на лактатдеhidрогеназата (ЛДХ). Пациентите с ПНХ, подложени на терапия с ВЕКЕМV, трябва да се наблюдават по подобен начин за интраваскуларна хемолиза чрез измерване нивата на ЛДХ, като може да се наложи коригиране на дозата в рамките на препоръчаната схема на приложение 14 ± 2 дни по време на поддържащата фаза (на всеки 12 дни).

Лабораторно проследяване при аХУС

Пациентите с аХУС, получаващи терапия с ВЕКЕМV, трябва да се наблюдават за тромботична микроангиопатия, като се определят броят на тромбоцитите, серумната ЛДХ и серумния креатинин, и може да се наложи корекция на дозата в рамките на препоръчаната схема на приложение от 14 ± 2 дни по време на поддържаща фаза (не по-често от всеки 12 дни).

Прекратяване на лечението за ПНХ

Ако пациенти с ПНХ прекъсват лечението с ВЕКЕМV, те трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на сериозна интраваскуларна хемолиза. Сериозната хемолиза се идентифицира чрез серумни ЛДХ нива по-високи от нивата преди лечението, както и с някой от следните показатели: абсолютно намаление на ПНХ размера на клона с повече от 25% (при липса на разреждане поради трансфузия) за една седмица или по-малко; ниво на хемоглобин $< 5 \text{ g/dl}$ или намаление $> 4 \text{ g/dl}$ за една седмица или по-малко; стенокардия; промяна в менталния статус; 50% увеличение на нивото на серумния креатинин или тромбоза. Всеки пациент, който прекъсва лечение с ВЕКЕМV, трябва да се наблюдава в продължение на поне 8 седмици за прояви на сериозна хемолиза или други реакции.

Ако настъпи тежка хемолиза след прекъсване на лечението с ВЕКЕМV, да се обмислят следните процедури/лечения: кръвна трансфузия (червени кръвни клетки (ЧКК)) или обменна трансфузия, ако ПНХ ЧКК са $> 50\%$ от общия брой ЧКК, определени чрез поточна цитометрия; антикоагулация; кортикостероиди или повторно прилагане на ВЕКЕМV. При клиничните изпитвания на ПНХ, 16 пациенти са прекъснали лечението с екулизумаб. Не е наблюдавана сериозна хемолиза.

Прекратяване на лечението за аХУС

При някои пациенти са наблюдавани усложнения на тромботична микроангиопатия (ТМА) още от 4 седмици до 127 седмици след прекратяване на лечението с екулизумаб. Трябва да се обмисли прекратяване на лечението само ако е оправдано от медицинска гледна точка.

При клиничните проучвания на аХУС, 61 пациенти (21 педиатрични пациенти) прекратяват лечението с екулизумаб с медиана на проследяването 24 седмици. Наблюдавани са 15 тежки усложнения на тромботична микроангиопатия (ТМА) при 12 пациенти след прекратяване на лечението, а 2 тежки усложнения на ТМА възникват при други 2 пациенти, получавали схема с намалени дози екулизумаб извън одобрената дозова схема (вж. точка 4.2). Тежките усложнения на ТМА възникват при пациентите независимо дали те са имали идентифицирана генетична мутация, високорисков полиморфизъм или авто-антитяло. При тези пациенти възникват допълнителни сериозни медицински усложнения, включително силно влошаване на функцията

на бъбреците, свързана със заболяването хоспитализация и прогресия до терминална бъбречна недостатъчност, налагаща диализа. Въпреки подновяването на екулизумаб след прекратяването, при един пациент възниква прогресия до терминална бъбречна недостатъчност.

Ако пациентите с аХУС прекратят лечението с BEKEMV, те трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на тежки усложнения на тромботична микроангиопатия. Наблюдението може да е недостатъчно за прогнозиране или предотвратяване на тежки усложнения на тромботична микроангиопатия при пациенти с аХУС след прекратяване на BEKEMV.

Тежките усложнения на тромботична микроангиопатия след прекратяването могат да бъдат идентифицирани посредством (i) които и да е две или поредни измервания на всяко едно от следните: намаление на броя на тромбоцитите с 25% или повече в сравнение или с изходното ниво, или с максималния брой на тромбоцитите по време на лечението с BEKEMV; увеличение на серумния креатинин от 25% или повече в сравнение с изходното ниво или с надира по време на лечението с BEKEMV; или, увеличение на серумната ЛДХ от 25% или повече в сравнение с изходното ниво или с надира по време на лечението с BEKEMV; или (ii) всяко едно от следните: промяна в менталния статус или гърчове; стенокардия или диспнея; или тромбоза.

Ако възникнат тежки усложнения на тромботична микроангиопатия след прекратяването на BEKEMV, помислете за възобновяване на лечението с BEKEMV, поддържащи грижи с ПО/ВП или подходящи орган-специфични поддържащи мерки, включително бъбречна поддръжка чрез диализа, дихателна поддръжка с механична вентилация или антикоагулация.

Обучителни материали

Всички лекари, които възнамеряват да предписват BEKEMV, трябва да са сигурни, че са запознати с Ръководството за предписване за медицинските специалисти. Лекарите трябва да обсъдят ползите и рисковете от терапията с BEKEMV с пациентите и да им предоставят Ръководство за пациента и Карта на пациента.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, ако получат повишена температура, главоболие с фебрилитет и/или скованост на врата или чувствителност към светлината, незабавно да потърсят медицинска помощ, тъй като тези признаци може да са показателни за менингококова инфекция.

Помощни вещества с известно действие

Сорбитол

Всеки ml от този лекарствен продукт съдържа 50 mg сорбитол (E420). Това лекарство не трябва да се прилага на пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). При пациенти с ННФ на възраст над 2 години се развива спонтанна непоносимост към съдържащи фруктоза храни, която може да е комбинирана с поява на симптоми (повръщане, стомашно-чревни нарушения, апатия, забавяне на растежа на височина и наддаване на тегло). Поради това трябва да се снесе подробна анамнеза по отношение на симптомите на ННФ при всеки пациент преди получаване на BEKEMV. При приложение и съмнение за непоносимост към фруктоза инфузията незабавно трябва да се спре, трябва да се възстанови нормалната гликемия и функция на органите трябва да бъде стабилизирана чрез интензивни грижи (вж. точка 4.3).

Бebета и деца (под 2-годишна възраст) може все още да не са диагностицирани с ННФ. Интравенозно приложение на лекарства, съдържащи сорбитол/фруктоза, може да бъде животозастрашаващо и е противопоказано при тази популация (вж. точки 4.2 и 4.3).

Натрий

BEKEMV флакони съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. При разреждане с глюкоза 5% разтвор лекарственият продукт практически не съдържа натрий.

След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор този лекарствен продукт съдържа 0,34 g натрий на 180 ml при максималната доза, които са еквивалентни на 17,0% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

След разреждане с натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор този лекарствен продукт съдържа 0,18 g натрий на 180 ml при максималната доза, които са еквивалентни на 9,0% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 3,0 mg полисорбат 80 (E433) във всеки флакон (30 ml флакон), което е еквивалентно на 0,3 mg/kg или по-малко при максималната доза за възрастни пациенти и педиатрични пациенти с телесно тегло над 10 kg и е еквивалентно на 0,6 mg/kg или по-малко при максималната доза за педиатрични пациенти с телесно тегло 5 до <10 kg. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. На базата на потенциалния инхибиторен ефект на екулизумаб върху зависимата от комплемента цитотоксичност на ритуксимаб, екулизумаб може да понижи очакваните фармакодинамични ефекти на ритуксимаб.

Демонстрирано е, че плазмообменът (ПО), плазмаферезата (ПФ) и вливането на прясно замразена плазма (ВП) намаляват серумните нива на екулизумаб. В такъв случай е необходима допълнителна доза екулизумаб. Вижте точка 4.2 за насоки в случай на съпътстващо лечение с ПО, ПФ или ВП.

Съпътстващата употреба на екулизумаб с интравенозен имуноглобулин (i.v.Ig) може да намали ефективността на екулизумаб. Наблюдавайте внимателно за намалена ефективност на екулизумаб.

Съпътстващата употреба на екулизумаб с блокери на неонаталния Fc рецептор (FcRn) може да понижи системната експозиция и да намали ефективността на екулизумаб. Наблюдавайте внимателно за намалена ефективност на екулизумаб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

При жените с детероден потенциал трябва да се помисли за използване на подходяща контрацепция за предпазване от бременност по време на лечението и най-малко 5 месеца след последната доза екулизумаб.

Бременност

Не са провеждани добре контролирани проучвания при бременни жени, лекувани с екулизумаб. Данните от ограничен брой бременности с експозиция на екулизумаб (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) показват, че няма повишен риск от малформации на плода или фетална/неонатална токсичност. Поради липсата на добре контролирани проучвания обаче

остават някои неизвестни. Ето защо при бременни жени се препоръчва индивидуален анализ на ползите и риска преди започване и по време на лечението с екулизумаб. В случай, че подобно лечение се смята за необходимо по време на бременност, се препоръчва внимателно наблюдение на майката и плода в съответствие с местните указания.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с екулизумаб (вж. точка 5.3).

Известно е, че човешките IgG преминават през плацентарната бариера при хората, поради което има вероятност екулизумаб да доведе до инхибиране на крайния етап на каскадата на комплемента в кръвообращението на плода. Ето защо ВЕКЕМV следва да се прилага при бременни жени само при категорична необходимост.

Кърмене

Не се очакват ефекти при кърмени новородени/кърмачета, тъй като наличните ограничени данни предполагат, че екулизумаб не се екскретира в кърмата. Поради ограниченото естество на наличните данни обаче, заедно с клиничната потребност от екулизумаб на майката, трябва да се вземат предвид ползите от кърменето за развитието и здравето, и всички евентуални нежелани реакции от екулизумаб при кърмачето или от подлежащото заболяване на майката.

Фертилитет

Не са провеждани конкретни проучвания с екулизумаб по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ВЕКЕМV не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Поддържащи данни за безопасност са получени от 33 клинични проучвания, в които са включени 1 555 пациенти с експозиция на екулизумаб в популации със заболявания, медиирани от комплемента, включващи ПНХ, аХУС, рефрактерна генерализирана миастения гравис (гМГ) и заболяване от спектъра на оптиконевромиелит (ЗСОНМ). Най-честата нежелана реакция е главоболие (възниква главно в началната фаза на приложението), а най-сериозната нежелана лекарствена реакция е менингококова инфекция.

Нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Таблица 1 представя нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани от спонтанното съобщаване и при завършени клинични изпитвания с екулизумаб, включително проучвания при ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ. Нежеланите реакции, съобщени с честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($> 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), или с неизвестна честота с екулизумаб (от наличните данни не може да бъде направена оценка), са изброени съгласно системно-органен клас и предпочитан термин. При всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клиничните изпитвания на екулизумаб, включително при пациенти с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ и ЗСОНМ, а така също и от постмаркетинговия опит

Системо- органични класове по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до < 1/100)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до < 1/1\,000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Пневмония, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, назофарингит, инфекция на пикочните пътища, орален херпес	Менингококова инфекция ^б , сепсис, септичен шок, перитонит, инфекция на долните дихателни пътища, гъбична инфекция, вирусна инфекция, абсцес ^а , целулит, грип, стомашно-чревна инфекция, цистит, инфекция, синусит, гингивит	Инфекция, дължаща се на <i>Aspergillus</i> ^б , бактериален артрит ^б , гонококова инфекция на пикочо-половия тракт, инфекция, причинена от <i>Haemophilus</i> , импетиго	
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)				Малигнена меланома, миелодиспластичен синдром	
Нарушения на кръвта и лимфната система		Левкопения, анемия	Тромбоцитопения, лимфопения	Хемолиза*, нарушение, свързано с коагулационен фактор, аглутинация на червените кръвни клетки, коагулопатия	
Нарушения на имунната система			Анафилактична реакция, свръхчувствителност		
Нарушения на ендокринната система				Болест на Graves	

Системо- органични класове по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до < 1/100)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до < 1/1\,000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на метаболизма и храненето			Намален апетит		
Психични нарушения		Безсъние	Депресия, тревожност, чести промени на настроението, нарушен сън	Ярки сънища	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Замайване	Парестезии, тремор, дисгеузия, синкоп		
Нарушения на очите			Замъглено зрение	Дразнене на конюнктивата	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус, вертиго		
Сърдечни нарушения			Палпитации		
Съдови нарушения		Хипертония	Малигнена хипертония, хипотония, топли вълни, нарушение на вените	Хематом	
Респираторни , гръдни и медиастинални и нарушения		Кашлица, орофарингеал- на болка	Диспнея, епистаксис, дразнене на гърлото, назална конгестия, ринорея		
Стомашно- чревни нарушения		Диария, повръщане, гадене, коремна болка	Запек, диспепсия, абдоминална дистензия	Гастроезофагеа- л-на рефлуксна болест, болка във венците	

Системо- органични класове по MedDRA	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до < 1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до < 1/100)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до < 1/1\,000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Хепатобилиа рни нарушения			Повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишена гама- глутамилтрансфер аза	Жълтеница	Чернодроб но увреждане ^г
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, пруритус, алопеция	Уртикария, еритема, петехии, хиперхидроза, суха кожа, дерматит	Депигментация на кожата	
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан		Артралгия, миалгия, болка в крайниците	Мускулни спазми, болка в костите, болка в гърба, болка във врата	Тризмус, ставен оток	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Бъбречно увреждане, дизурия, хематурия		
Нарушения на възпроизводи телна-та система и гърдата			Спонтанна ерекция на пениса	Нарушения на менструалния цикъл	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Пирексия, умора, грипоподобно заболяване	Оток, дискомфорт в гърдите, астения, болка в гърдите, болка на мястото на инфузията, студени тръпки	Екстравазация, парестезии на мястото на инфузията, усещане за горещина	
Изследвания			Понижен хематокрит, понижен хемоглобин	Позитивен тест на Coombs ^в	

Системо- органични класове по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията			

Включени проучвания: астма (C07-002), аХУС (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), дерматомиозит (C99-006), рефрактерна гМГ (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), ПНХ (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), псориазис (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA версия 26.1.

* Вижте „Описание на подбрани нежелани реакции“.

^a Абсцес включва следната група предпочитани термини (ПТ): абсцес на крайник, абсцес на дебелото черво, абсцес на бъбрека, подкожен абсцес, зъбен абсцес, чернодробен абсцес, периректален абсцес, ректален абсцес.

^b Менингококова инфекция включва следната група ПТ: менингококова инфекция, менингококов сепсис, менингококов менингит.

^c НЛР, идентифицирани от постмаркетингови съобщения.

^d От наличните постмаркетингови данни не може да бъде направена оценка на честотата.

Описание на подбрани нежелани реакции

При всички клинични проучвания най-сериозната нежелана реакция е менингококов сепсис, който представлява често срещана форма на менингококова инфекция при пациенти, лекувани с екулизумаб (вж. точка 4.4).

Съобщават се и други случаи с щамове *Neisseria*, включително сепсис, причинен от *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* неуточнен щам.

Антитела към екулизумаб са установени при пациентите с ПНХ и аХУС. Както при всички протеини, има потенциална възможност за имуногенност.

В случаи на пропусната или отложена доза екулизумаб в клинични изпитвания на ПНХ се съобщава за случаи на хемолиза (вж. точка 4.4).

Съобщава се за случаи на усложнение – тромботична микроангиопатия, при пропусната или отложена доза екулизумаб в клиничните изпитвания на аХУС (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

При пациенти деца и юноши с ПНХ (на възраст от 11 години до под 18 години), включени в педиатрично проучване на ПНХ M07-005, профилът на безопасност се оказва подобен на този, наблюдаван при възрастни пациенти с ПНХ. Най-честата нежелана лекарствена реакция, съобщавана при педиатрични пациенти, е главоболие.

При педиатрични пациенти с аХУС (на възраст от 2 месеца до под 18 години), включени в проучванията на аХУС C08-002, C08-003, C09-001r и C10-003, профилът на безопасност се

оказва подобен на наблюдавания при възрастни пациенти с аХУС. Профилите на безопасност при различните педиатрични възрастови подгрупи се оказват подобни.

Друга специална популация

Популация в старческа възраст

Общо взето не се съобщава за разлики в безопасността между хора в старческа възраст (≥ 65 години) и по-млади пациенти с рефрактерна гМГ (< 65 години) (вж. точка 5.1).

Пациенти с други заболявания

Данни за безопасност от други клинични проучвания

Подкрепящи данни за безопасност са получени от 12 завършени клинични проучвания, в които са включени 934 пациенти с експозиция на екулизумаб в популации с други заболявания, различни от ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ. Един неваксиниран пациент, диагностициран с идиопатична мембранозна гломерулонефропатия, е получил менингококов менингит. Нежеланите реакции, съобщени при пациенти със заболявания, различни от ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ, са подобни на съобщените при пациенти с ПНХ, аХУС, рефрактерна гМГ или ЗСОНМ (вж. таблица 1 по-горе). От тези клинични проучвания не са установени специфични нежелани реакции.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране в никое от клиничните проучвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на комплемента, АТС код: L04AJ01

BEKEMV е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: www.ema.europa.eu.

BEKEMV е рекомбинантно хуманизирано моноклонално антитяло IgG_{2/4k}, което се свързва с човешкия C5 протеин на комплемента и инхибира активирането на крайния етап на каскадата на комплемента. Антитялото на BEKEMV съдържа човешки константни региони и миши комплементарност-определящи региони, включени в рамката на човешките късо- и дълговерижни вариабилни региони. BEKEMV се състои от две дълги 448-аминокиселинни вериги и от две къси 214-аминокиселинни вериги и има молекулно тегло приблизително 148 kDa.

BEKEMV се произвежда в СНО клетъчна линия и се пречиства чрез афинитетна и йоннообменна хроматография. Производственият процес на активното вещество включва също и стъпки на специфична вирусна инактивация и отстраняване.

Механизъм на действие

Екулизумаб, активното вещество на ВЕКЕМV, е инхибитор на крайния етап на каскадата на комплемента, който се свързва специфично, с висок афинитет, с комплементния протеин C5, като по този начин инхибира разцепването до C5a и C5b и предотвратява генерирането на крайния комплекс на комплемента C5b-9. Екулизумаб съхранява ранните компоненти на активиране на комплемента, които са необходими за опсонизацията на микроорганизмите и клирънса на имунните комплекси.

При пациенти с ПНХ, неконтролираното активиране на крайния етап на каскадата на комплемента и получената комплемент-медирана интраваскуларна хемолиза се блокират с лечението с ВЕКЕМV.

При повечето пациенти с ПНХ серумни концентрации на екулизумаб от приблизително 35 микрограма/ml са достатъчни за пълното инхибиране на медирана от крайния комплекс на комплемента интраваскуларна хемолиза.

При ПНХ дългосрочното прилагане на ВЕКЕМV води до бързо и устойчиво намаляване на комплемент-медираната хемолитична активност.

При пациенти с аХУС неконтролираното активиране на крайния етап на каскадата на комплемента и съответната комплемент-медирана тромботична микроангиопатия се блокират с лечението с екулизумаб. Всички пациенти, лекувани с екулизумаб, приложен в съответствие с препоръките, показват бързо и устойчиво понижение на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. При всички пациенти с аХУС серумните концентрации на екулизумаб от приблизително 50-100 микрограма/ml са достатъчни за практически пълно инхибиране на активността на крайния етап на каскадата на комплемента.

При аХУС дългосрочното приложение на екулизумаб води до бързо и устойчиво намаляване на комплемент-медираната тромботична микроангиопатия.

Клинична ефикасност и безопасност

Пароксизмална нощна хемоглобинурия

Безопасността и ефикасността на екулизумаб при пациенти с ПНХ с хемолиза са оценени в 26-седмично рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване (C04-001). Пациенти с ПНХ също са лекувани с екулизумаб в 52-седмично проучване с едно рамо (C04-002) и в дългосрочно разширено проучване (E05-001). Пациентите са ваксинирани с менингококова ваксина преди прилагането на екулизумаб. Във всички проучвания дозата на екулизумаб е 600 mg на всеки 7 ± 2 дни в продължение на 4 седмици, последвана от 900 mg доза 7 ± 2 дни по-късно, а след това – доза от 900 mg на всеки 14 ± 2 дни по време на цялото времетраене на проучването. Екулизумаб е приложен чрез интравенозна инфузия в продължение на 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути). Започнат е също наблюдателен, неинтервенционален регистър при пациенти с ПНХ (M07-001), за да се характеризират естественият ход на ПНХ при нелекувани пациенти и клиничните резултати по време на лечението с екулизумаб. В проучването C04-001 (TRIUMPH) пациенти с ПНХ с поне 4 инфузии през изминалите 12 месеца, с най-малко 10% ПНХ клетки, потвърдени чрез поточна цитометрия, и брой на тромбоцитите поне 100 000/микролитър, са рандомизирани на екулизумаб ($n = 43$) или с плацебо ($n = 44$). Преди рандомизирането всички пациенти са преминали през начален период на наблюдение, за да се потвърди необходимостта от трансфузия на ЧКК и за определяне на концентрацията на хемоглобин („началната точка“), спрямо която да се определи стабилизацията на хемоглобина и резултата от трансфузията за всеки пациент. Началната точка на хемоглобина е по-малка или равна на 9 g/dl при пациенти със симптоми и по-малка или равна на 7 g/dl при пациенти без симптоми. Първичните крайни точки на ефикасност са стабилизацията на хемоглобина (пациенти, които поддържат концентрация на хемоглобина над началната точка на хемоглобин и избягват трансфузия на ЧКК през целия 26-седмичен период)

и необходимостта от трансфузия на кръв. Умората и качеството на живот, свързано със здравето, са съответните вторични крайни точки.

Проследяването на хемолизата е извършено главно чрез измерване на серумните нива на ЛДХ, а делът на ПНХ ЧКК е проследен чрез поточна цитометрия. Пациентите, които приемат антикоагуланти и системни кортикостероиди на изходно ниво, са продължили лечението си с тези лекарствени продукти. Основните изходни характеристики са балансирани (вж. таблица 2).

В неконтролираното C04-002 проучване (SHEPHERD) ПНХ пациентите с поне една трансфузия за периода от предшестващите 24 месеца и най-малко 30 000 тромбоцити/микролитър са получавали екулизумаб за период от 52 седмици. Съпътстващите лекарствени продукти включват антитромботични средства при 63% от пациентите и системни кортикостероиди при 40% от пациентите. Изходните характеристики са показани в таблица 2.

Таблица 2. Характеристики и демографски данни за пациентите в C04-001 и C04-002

	C04-001		C04-002
Параметър	Плацебо N = 44	Екулизумаб N = 43	Екулизумаб N = 97
Средна възраст (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Пол – жени (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Анамнеза за апластична анемия или MDS – първичен миелодиспластичен синдром (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Съпътстващи антикоагуланти (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Съпътстващи стероиди/имуносупресивно лечение (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Прекъснато лечение	10	2	1
PRBC през изтеклите 12 месеца (медианно (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Средна стойност на Hgb (g/dl) при началната точка (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Нива на ЛДХ преди лечението (медиана, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Свободен хемоглобин на изходно ниво (медиана, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

В проучването TRIUMPH при пациентите, лекувани с екулизумаб, значително намалява ($p < 0,001$) хемолизата, което води до подобряване на анемията, показано от подобрената стабилизация на хемоглобина и намалената необходимост от трансфузии на ЧКК, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо (вж. таблица 3). Тези резултати са наблюдавани при пациенти от всяко от трите пред-проучвателни нива на трансфузия на ЧКК (4 – 14 единици; 15 – 25 единици; > 25 единици). След три седмици лечение с екулизумаб пациентите показват по-малка умора и подобрение в качеството на живот, свързано със здравето. Поради обема и продължителността на проучването ефектите на екулизумаб върху случаи на тромбоза не могат да се определят. В проучването SHEPHERD 96 от 97 участващи пациенти са завършили проучването (един пациент е починал поради случай на тромбоза). Намаляване на интраваскуларната хемолиза, измерено чрез серумните ЛДХ нива, е поддържано през периода на лечение и е довело до по-често избягване на трансфузии, намаляване на необходимостта от трансфузия на ЧКК и по-малка умора. (вж. таблица 3).

Таблица 3. Резултати за ефикасност от C04-001 и C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Плацебо N = 44	Екулизумаб N = 43	Р – стойност	Екулизумаб N = 97	Р – стойност
Процент пациенти със стабилизирани нива на хемоглобин в края на проучването	0	49	< 0,001	N/A	
Трансфузирани PRBC по време на лечението (медиана)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Избягване на трансфузия по време на лечението (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Нива на ЛДХ в края на проучването (медиана, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC на ЛДХ в края на проучването (медиана, U/l × ден)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Свободен хемоглобин в края на проучването (медиана, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Умора (размер на ефекта)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Резултатите от проучване C04-002 се отнасят за сравнения за периода преди и след лечението.

От 195 пациенти, участвали в C04-001, C04-002 и други начални проучвания, пациентите с ПНХ, лекувани с екулизумаб, са включени в дългосрочно разширено проучване (E05-001). При всички пациенти се забелязва устойчиво намаляване на интраваскуларната хемолиза за целия период на експозиция на екулизумаб от 10 до 54 месеца. Случаите на тромбоза са по-малко при лечение с екулизумаб, отколкото за същия период от време преди лечението. Това обаче е показано при неконтролирани клинични изпитвания.

Регистърът за ПНХ (M07-001) е използван за оценка на ефикасността на екулизумаб при пациенти с ПНХ без анамнеза за трансфузия на ЧКК. Тези пациенти са имали висока активност на заболяването, което се доказва от повишената хемолиза (ЛДХ $\geq 1,5 \times$ ГГН) и наличие на свързани клинични симптоми: умора, хемоглобинурия, коремна болка, задух (диспнея), анемия (хемоглобин < 100 g/l), тежка нежелана съдова реакция (включително тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция.

В Регистъра за ПНХ е констатирано, че пациентите, лекувани с екулизумаб, имат понижение на хемолізата и свързаните симптоми. На 6 месеца пациентите, лекувани с екулизумаб, без анамнеза за трансфузия на ЧКК, имат значимо ($p < 0,001$) намалени нива на ЛДХ (медиана на ЛДХ 305 U/l; вж. таблица 4). Освен това, 74% от пациентите без анамнеза за трансфузия и лекувани с екулизумаб получават клинично значими подобрения на скората за умора по FACIT (т.е. увеличение от 4 или повече пункта) и 84% на скората за умора по EORTC (т.е. понижение от 10 или повече пункта).

Таблица 4. Резултати за ефикасност (ниво на ЛДХ и FACIT-Умора) при пациенти с ПНХ без анамнеза за трансфузия в M07-001

	M07-001
Параметър	Екулизумаб Без трансфузия
Ниво на ЛДХ на изходно ниво (медиана, U/l)	N = 43 1 447

	M07-001
Параметър	Екулизумаб Без трансфузия
Ниво на ЛДХ на 6 месеца (медиана, U/l)	N = 36 305
Скор от FACIT-Умора на изходно ниво (медиана)	N = 25 32
Скор от FACIT-Умора на последната налична оценка (медиана)	N = 31 44

FACIT-Умора се измерва по скала от 0 – 52, като по-високите стойности показват по-слаба умора

Атипичен хемолитичен уремичен синдром

За оценка на ефикасността на екулизумаб при лечението на аХУС са използвани данни от 100 пациенти в четири проспективни контролирани проучвания, три при възрастни пациенти и юноши (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004), едно при педиатрични пациенти и при юноши (C10-003) и 30 пациенти в едно ретроспективно проучване (C09-001r).

Проучване C08-002A/B е проспективно, контролирано, открито проучване, което набира пациенти в ранна фаза на аХУС с данни за клинични прояви на тромботична ангиопатия с брой на тромбоцитите $\leq 150 \times 10^9/l$ независимо от ПО/ВП и ЛДХ и серумен креатинин над горните граници на нормата. Проучване C08-003A/B е проспективно, контролирано, открито проучване, което набира пациенти с по-дългосрочна аХУС без видими данни за клинични прояви на тромботична ангиопатия, които получават дългосрочно ПО/ВП (≥ 1 ПО/ВП терапия на всеки две седмици и не повече от 3 линии лечение с ПО/ВП на седмица в продължение на най-малко 8 седмици преди първата доза). Пациентите и в двете проспективни проучвания са лекувани с екулизумаб в продължение на 26 седмици и повечето пациенти се включват в дългосрочно, открито разширено проучване. Всички пациенти, включени в двете проспективни проучвания, са имали ниво на ADAMTS-13 над 5%.

Пациентите са получили менингококова ваксина преди получаването на екулизумаб или са получавали лечение с подходящ антибиотик до 2 седмици след ваксинацията. Във всички проучвания дозата екулизумаб при възрастни пациенти и пациенти юноши с аХУС е 900 mg на всеки 7 ± 2 дни в продължение на 4 седмици, последвана от 1 200 mg 7 ± 2 дни по-късно, след това 1 200 mg на всеки 14 ± 2 дни до края на проучването. Екулизумаб е прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 35 минути. Схемата на дозиране при педиатричните пациенти и юношите с тегло под 40 kg е определена на базата на фармакокинетична (ФК) симулация, която определя препоръчителната доза и график въз основа на телесното тегло (вж. точка 4.2).

Първичните крайни цели включват промяната в броя на тромбоцитите от изходното ниво в проучване C08-002A/B и състояние без прояви на тромботична микроангиопатия (ТМА) в проучване C08-003A/B. Допълнителни крайни цели са честота на свързани с ТМА интервенции, нормализиране на хематологичните показатели, пълен отговор на ТМА, промени в ЛДХ, бъбречна функция и качество на живот. Състоянието без прояви на ТМА се дефинира като отсъствие в продължение на най-малко 12 седмици на следното: намаление на броя на тромбоцитите от $> 25\%$ от изходното ниво, ПО/ВП и нова диализа. ТМА интервенциите се дефинират като ПО/ВП или нова диализа. Нормализирането на хематологичните показатели се дефинира като нормализиране на броя на тромбоцитите и нивата на ЛДХ, поддържани при ≥ 2 последователни измервания в продължение на ≥ 4 седмици. Пълният отговор на ТМА се дефинира като нормализиране на хематологичните показатели и $\geq 25\%$ намаление на серумния креатинин поддържан при ≥ 2 последователни измервания в продължение на ≥ 4 седмици. Характеристиките на изходно ниво са показани в Таблица 5.

Таблица 5: Демографски данни и характеристики на пациентите в C08-002A/B и C08-003A/B

Параметър	C08-002A/B	C08-003A/B
	Екулизумаб N = 17	Екулизумаб N = 20
Време от първата диагноза до скрининга в месеци, медиана (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Време от текущата клинична проява на ТМА до скрининга в месеци, медиана (min, max)	< 1 (<1; 4)	9 (1; 45)
Брой ПО/ВП процедури за текущата клинична проява на ТМА, медиана (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Брой ПО/ВП процедури в 7-те дни преди първата доза екулизумаб, медиана (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Брой тромбоцити на изходно ниво ($\times 10^9/l$), средно (SD)	109 (32)	228 (78)
ЛДХ на изходно ниво (U/l), средно (SD)	323 (138)	223 (70)
Пациенти без открита мутация, n (%)	4 (24)	6 (30)

Пациентите в проучване на аХУС C08-002A/B получават екулизумаб в продължение на минимум 26 седмици. След приключване на първоначалния период на лечение от 26 седмици повечето пациенти продължават да получават екулизумаб, като се включват в разширено проучване. В проучване на аХУС C08-002A/B медианното времетраене на лечението с екулизумаб е приблизително 100 седмици (диапазон: от 2 до 145 седмици).

Намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента и увеличение на броя на тромбоцитите по отношение на изходното ниво се наблюдават след започване на екулизумаб. При всички пациенти след започването на екулизумаб се забелязва намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. Таблица 6 обобщава резултатите за ефикасност за проучване на аХУС C08-002A/B. Всички оценки на крайните точки за ефикасност се подобряват или се запазват през 2 години лечение. Пълен отговор на ТМА се запазва от всички респондери. Когато лечението продължава повече от 26 седмици, още двама пациенти постигат и запазват пълен отговор на ТМА поради нормализиране на ЛДХ (1 пациент) и намаляване на серумния креатинин (2 пациенти).

Бъбречната функция, измерена чрез eGFR, се подобрява и се запазва по време на лечението с екулизумаб. Четирима от петимата пациенти, изискващи диализа в началото на проучването, са в състояние да прекратят диализата, докато трае лечението с екулизумаб, а един пациент развива потребност от нова диализа. Пациентите съобщават подобро свързано със здравето качество на живота (КЖ).

В проучване на аХУС C08-002A/B отговорите на екулизумаб са подобни при пациенти със и без открити мутации в гените, кодиращи белтъци – регулаторни фактори на комплемента.

Пациентите в проучване на аХУС C08-003A/B получават екулизумаб в продължение на минимум 26 седмици. След приключване на първоначалния период на лечение от 26 седмици повечето пациенти продължават да получават екулизумаб, като се включват в разширено проучване. В аХУС проучване C08-003A/B медианата на времетраене на лечението с екулизумаб е приблизително 114 седмици (диапазон: от 26 до 129 седмици). Таблица 6 обобщава резултатите за ефикасност за аХУС проучване C08-003A/B. В аХУС проучване C08-003A/B отговорите на екулизумаб са подобни при пациенти с и без открити мутации в гените, кодиращи белтъци – регулаторни фактори на комплемента. Намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента се наблюдава при всички пациенти след започване на екулизумаб. Всички оценки на крайните точки за ефикасност се подобряват или се запазват през 2 години лечение. Пълен отговор на ТМА се запазва от всички респондери. Когато лечението продължава повече от 26 седмици, още шест пациенти постигат и запазват пълен отговор на ТМА поради намаляване на серумния креатинин. Никой пациент не изисква нова

диализа с екулизумаб. Бъбречната функция, измерена с медиана на eGFR, се увеличава по време на лечението с екулизумаб.

Таблица 6: Резултати за ефикасност в проспективните проучвания на aXUC C08-002A/B и C08-003A/B

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	На 26 седмици	На 2 години ¹	На 26 седмици	На 2 години ¹
Нормализация на броя на тромбоцитите Всички пациенти, n (%) (95% ДИ) Пациенти с отклонения на изходното ниво, n/p (%)	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)
Състояние без промени на ТМА, n (%) (95% ДИ)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Честота на интервенциите, свързани с ТМА Ежедневна честота преди екулизумаб, медиана (min, max) Ежедневна честота по време на екулизумаб, медиана (min, max) <i>P-стойност</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
Подобрение на ХБЗ с ≥ 1 стадий n (%) (95% ДИ)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Промяна на eGFR ml/min/1,73 m ² : медиана (диапазон)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Подобрение на eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95% ДИ)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Промяна в Hgb > 20 g/l, n (%) (95% ДИ)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Нормализиране на хематологичните показатели, n (%) (95% ДИ)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Пълен ТМА отговор, n (%) (95% ДИ)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ При гранична стойност на данните (20 април 2012)

² Проучване C08-002: 3 пациенти, получават стимулиращи еритропоезата средства, което се прекратява след инициране на екулизумаб

³ Проучване C08-003: 8 пациенти, получават стимулиращи еритропоезата средства, което се прекратява при 3 от тях по време на терапията с екулизумаб

Проучването на aXUC C10-004 включва 41 пациенти, които показват признаци на тромботична микроангиопатия (ТМА). За да бъдат пациентите подходящи за включване, от тях се изисква да имат брой тромбоцити < долната граница на нормалния диапазон (LLN), данни за хемолiza като повишение на серумната ЛДХ и серумния креатинин над горните граници на нормата, без необходимост от дългосрочна диализа. Медианата на възрастта на пациентите е 35 (диапазон: 18 до 80 години). Всички пациенти, включени в проучването на aXUC C10-004, имат ниво на ADAMTS-13 над 5%. Петдесет и един процента от пациентите имат установена мутация в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитяло. Общо 35 пациенти получават ПО/ВП преди екулизумаб. Таблица 7 обобщава основните клинични и свързани със заболяването характеристики на изходно ниво на пациентите, включени в aXUC C10-004.

Таблица 7: Характеристики на изходно ниво на пациентите, включени в проучването на аХУС C10-004

Параметър	Проучване на аХУС C10-004 N = 41
Време от диагностицирането на аХУС до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Време от текущото клинично проявление на ТМА до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Брой тромбоцити на изходното ниво ($\times 10^9/l$), медиана (min, max)	125 (16; 332)
ЛДХ на изходното ниво (U/l), медиана (min, max)	375 (131; 3318)
eGFR на изходното ниво (ml/min/1,73 m ²), медиана (min, max)	10 (6; 53)

Пациентите в проучването на аХУС C10-004 получават екулизумаб в продължение на минимум 26 седмици. След завършване на първия 26-седмичен период на лечение повечето пациенти избират да продължат на дългосрочна доза.

След започването на екулизумаб се наблюдава намаляване на активността на крайния етап на каскадата на комплемента и увеличение на броя на тромбоцитите в сравнение с изходното ниво. Екулизумаб намалява признаците на комплемент-медираната ТМА активност, както се демонстрира от увеличението на средния брой на тромбоцитите от изходното ниво до 26 седмици. В аХУС C10-004 средният брой ($\pm$ SD) тромбоцити се увеличава от $119 \pm 66 \times 10^9/l$ на изходното ниво до $200 \pm 84 \times 10^9/l$ с по една седмица; този ефект се запазва през всичките 26 седмици (среден брой тромбоцити ($\pm$ SD) на седмица 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Бъбречната функция, измерена чрез eGFR, се подобрява по време на терапията с екулизумаб. Двадесет от 24-те пациенти, на които се налага диализа на изходното ниво, са в състояние да преустановят диализата по време на лечението с екулизумаб. Таблица 8 обобщава резултатите за ефикасност за проучването на аХУС C10-004.

Таблица 8: Резултати за ефикасност в проспективното проучване на аХУС C10-004

Параметър за ефикасност	Проучване на аХУС C10-004 (N = 41) На 26 седмици
Промяна в броя тромбоцити до седмица 26 ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Нормализиране на хематологичните показатели, n (%)	36 (88)
Медиана на продължителността на нормализирането на хематологичните показатели, седмици (диапазон) ¹	46 (10; 74)
Пълен ТМА отговор, n (%)	23 (56)
Медиана на продължителността на пълен ТМА отговор, седмици (диапазон) ¹	42 (6; 74)
Състояние без прояви на ТМА, n (%)	37 (90)
95% ДИ	77; 97
Честота на дневните ТМА интервенции, медиана (диапазон)	
Преди екулизумаб	0,63 (0; 1,38)
При лечение с екулизумаб	0 (0; 0,58)

¹ Граничната стойност на данните (4 септември 2012 г.) с медиана на продължителността на терапията с екулизумаб от 50 седмици (диапазон: 13 седмици до 86 седмици).

Дългосрочното лечение с екулизумаб (медиана 52 седмици, с диапазон от 15 до 126 седмици) се свързва с повишен процент клинично значими подобрения при възрастни пациенти с аХУС. Когато лечението с екулизумаб продължава повече от 26 седмици, още трима пациенти (общо 63% от пациентите) постигат пълен отговор на ТМА, а още четирима пациенти (общо 98% от пациентите) постигат нормализиране на хематологичните показатели. При последната оценка 25 от 41 пациенти (61%) постигат подобрение на eGFR от $\geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ от изходното ниво.

Педиатрична популация

Пароксизмална нощна хемоглобинурия

Общо 7 педиатрични пациенти с ПНХ с медианно тегло 57,2 kg (диапазон от 48,6 до 69,8 kg) и на възраст от 11 до 17 години (медиана на възрастта : 15,6 години) получават екулизумаб в проучване M07-005.

Лечението с екулизумаб по предлаганата схема на прилагане при педиатричната популация се свързва с редуциране на интраваскуларната хемолиза, измерена чрез серумните нива на ЛДХ. Това довежда също до значително намаляване или отпадане на кръвните трансфузии и тенденция към цялостно подобрение на общата функция. Ефикасността на лечението с екулизумаб при педиатрични пациенти с ПНХ изглежда съответства на наблюдаваната при възрастни пациенти с ПНХ, включени в основните проучвания на ПНХ (C04-001 и C04-002) (вж. таблици 3 и 9).

Таблица 9. Резултати за ефикасност от педиатричното проучване на ПНХ M07-005

	Средно (SD)	Р – стойност	
		Рангов тест на Wilcoxon	Двустранен t-тест
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица на стойността на ЛДХ (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC на ЛДХ (U/l × Ден)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица на свободния хемоглобин в плазмата (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Промяна от изходното ниво на големината на клона на Тип III ЧКК (Процент на аберантните клетки)	1,80 (358,1)		
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ 4.0 generic core scale (пациенти)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ 4.0 generic core scale (родители)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ multidimensional fatigue (пациенти)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Промяна от изходното ниво на 12-та седмица в PedsQL™ multidimensional fatigue (родители)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Атипичен хемолитичен уремичен синдром

Общо 15 педиатрични пациенти (на възраст от 2 месеца до 12 години) получават екулизумаб в аХУС проучване C09-001r. Четиридесет и седем процента от пациентите имат установена мутация в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитяло. Медианното време от диагностициране на аХУС до първата доза екулизумаб е 14 месеца (диапазон <1, 110 месеца). Медианното време от текущата проява на тромботична микроангиопатия до първата доза екулизумаб е 1 месец (диапазон <1 до 16 месеца). Медианата на продължителността на лечението със екулизумаб е 16 седмици (диапазон 4 до 70 седмици) за деца < 2 години (n=5) и 31 седмици (диапазон 19 до 63 седмици) за деца от 2 до 12 години (n=10).

Като цяло резултатите за ефикасност за тези педиатрични пациенти изглеждат съвместими с наблюдаваните при пациентите, включени в основните аХУС проучвания C08-002 и C08-003 (Таблица 6). Нито един педиатричен пациент няма нужда от нова диализа по време на лечението с екулизумаб.

Таблица 10: Резултати за ефикасност при педиатрични пациенти, включени в проучване на аХУС C-09-001r

Параметър за ефикасност	<2 години (n=5)	2 до <12 години (n=10)	<12 години (n=15)
Пациенти с нормализация на броя на тромбоцитите, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Пълен ТМА отговор, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Честота на дневните ТМА интервенции, медиана (диапазон)			
Преди екулизумаб	1 (0; 2)	<1 (0,07; 1,46)	<1 (0; 2)
При лечение с екулизумаб	<1 (0; <1)	0 (0; <1)	0 (0; <1)
Пациенти с подобрение на eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

При педиатрични пациенти с по-кратка продължителност на текущата тежка клинична проява на тромботична микроангиопатия (ТМА) преди екулизумаб има контрол на ТМА и подобрение на бъбречната функция при лечението с екулизумаб (Таблица 10).

При педиатрични пациенти с по-дълга продължителност на текущата тежка клинична проява на ТМА преди екулизумаб има контрол на ТМА при лечението с екулизумаб. Бъбречната функция обаче е непроменена поради предишно необратимо бъбречно увреждане (Таблица 11).

Таблица 11: Резултати за ефикасност при педиатрични пациенти в проучване C09-001r според продължителността на текущата тежка клинична проява на тромботична микроангиопатия (ТМА)

	Продължителност на текущата тежка клинична проява на ТМА	
	< 2 месеца N=10 (%)	>2 месеца N=5 (%)
Нормализиране на броя на тромбоцитите	9 (90)	5 (100)
Състояние без прояви на ТМА	8 (80)	3 (60)
Пълен ТМА отговор	7 (70)	0
Подобрение на eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

* Един пациент получава подобрение на eGFR след бъбречна трансплантация

Общо 22 пациенти деца и юноши (на възраст от 5 месеца до 17 години) получават екулизумаб в проучването на аХУС С10-003.

При проучването С10-003 от пациентите, включени в проучването, се изисква да имат брой тромбоцити < долната граница на нормалния диапазон (LLN), данни за хемолиза като повишение на серумната ЛДХ над горните граници на нормата и ниво на серумния креатинин ≥ 97 -ия перцентил за възраст без необходимост от дългосрочна диализа. Медианата на възрастта на пациентите е 6,5 години (диапазон: 5 месеца до 17 години). Пациентите, включени в аХУС С10-003, имат ADAMTS-13 ниво над 5%. Петдесет процента от пациентите имат установена мутация в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитяло. Общо 10 пациенти получават ПО/ВП преди екулизумаб. Таблица 12 обобщава основните клинични и свързани със заболяването характеристики на изходно ниво на пациентите, включени в проучването на аХУС С10-003.

Таблица 12. Характеристики на изходно ниво на пациентите деца и юноши, включени в проучването на аХУС С10-003

Параметър	1 месец до <12 години (N = 18)	Всички пациенти (N = 22)
Време от диагностицирането на аХУС до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Време от текущото клинично проявление на ТМА до първата доза от проучването (месеци), медиана (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Брой тромбоцити на изходното ниво ($\times 10^9/l$), медиана (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
ЛДХ на изходното ниво (U/l) медиана (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR на изходното ниво (ml/min/1,73 m ²), медиана (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Пациентите в аХУС С10-003 получават екулизумаб в продължение на минимум 26 седмици. След завършване на първия 26-седмичен период на лечение повечето пациенти избират да продължат на дългосрочна доза. След започването на екулизумаб се наблюдава намаляване на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. Екулизумаб намалява признаците на комплемент-медираната ТМА активност, както се демонстрира от увеличението на средния брой на тромбоцитите от изходното ниво до 26 седмици. Средният ($\pm SD$) брой тромбоцити се увеличава от $88 \pm 42 \times 10^9/l$ на изходното ниво до $281 \pm 123 \times 10^9/l$ с по една седмица; този ефект се запазва през всичките 26 седмици (среден брой тромбоцити ($\pm SD$) на седмица 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Бъбречната функция, измерена чрез eGFR, се подобрява по време на терапията с екулизумаб. Девет от 11-те пациенти, на които се налага диализа на изходното ниво, вече нямат нужда от диализа след ден 15 от проучването на лечение с екулизумаб. Отговорите са подобни при всички възрасти – от 5 месеца до 17 години. В аХУС С10-003 отговорите на екулизумаб са подобни при пациенти със и без установени мутации в регулаторните фактори на комплемента или авто-антитела към фактор Н.

Таблица 13 обобщава резултатите за ефикасност за аХУС С10-003.

Таблица 13. Резултати за ефикасност в проспективното проучване на аХУС C10-003

Параметър за ефикасност	1 месец до <12 години (N = 18) На 26 седмици	Всички пациенти (N = 22) На 26 седмици
Пълно нормализиране на хематологичните показатели, n (%) Медиана на продължителността на пълното нормализиране на хематологичните показатели, седмици (диапазон) ¹	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Пълен ТМА отговор, n (%) Медиана на продължителността на пълния ТМА отговор, седмици (диапазон) ¹	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
Състояние без прояви на ТМА, n (%) 95% ДИ	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Ежедневна честота на свързани с ТМА интервенции, медиана (диапазон) Преди лечението с екулизумаб, медиана При лечението с екулизумаб, медиана	NA NA	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1.01)
Подобрение на eGFR ≥ 15 ml/min/1,73• m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Промяна на eGFR (≥ 15 ml/min/1,73• m ²) на 26 седмица, медиана (диапазон)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Подобрение на ХБЗ с ≥ 1 стадий, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Състояние без прояви на ПО/ВП, n (%) Състояние без прилагане на нова диализа, n (%) 95% ДИ	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹ Граничната стойност на данните (12 октомври 2012 г.) с медиана на продължителността на терапията с екулизумаб от 44 седмици (диапазон: 1 доза до 88 седмици).

Дългосрочното лечение с екулизумаб (медиана 55 седмици, с диапазон от 1 ден до 107 седмици) се свързва с повишен процент клинично значими подобрения при пациенти деца и юноши с аХУС. Когато лечението с екулизумаб продължава повече от 26 седмици, още един пациент (общо 68% от пациентите) постига пълен отговор на ТМА, а още двама пациенти (общо 91% от пациентите) постигат нормализиране на хематологичните показатели. При последната оценка 19 от 22 пациенти (86%) постигат подобрение на eGFR от ≥ 15 ml/min/1,73 m² от изходното ниво. Няма пациенти, при които се налага нова диализа с екулизумаб.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика и метаболизъм на активното вещество

Биотрансформация

Клетките на ретикулоендотелната система поглъщат човешките антитела чрез ендоцитоза. Екулизумаб съдържа само естествено съществуващи аминокиселини и не съдържа известни активни метаболити. Човешките антитела се катаболизират предимно от лизозомните ензими до малки пептиди и аминокиселини.

Елиминиране

Не са провеждани специални проучвания за определяне на чернодробните, бъбречните, белодробните или стомашно-чревните пътища за екскреция/елиминиране на екулизумаб. При

правилно функциониращи бъбреци, антитела не се екскретират и не се филтрират поради техния размер.

Връзка(и) фармакокинетика-фармакодинамика

При 40 пациенти с ПНХ е използван еднокомпартиментен модел за оценка на фармакокинетичните параметри след многократно приложение. Средният клирънс е $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, средният обем на разпределение – $110,3 \pm 17,9$ ml/kg и средният елиминационен полуживот – $11,3 \pm 3,4$ дни. Стационарното състояние се постига при 4 седмична схема на прилагане за ПНХ при възрастни.

При пациенти с ПНХ фармакодинамичната активност има директна връзка със серумните концентрации на екулизумаб и поддържането на най-ниските нива над ≥ 35 микрограма/ml води до практически пълно блокиране на хемолитичната активност при повечето пациенти с ПНХ.

Втори популационен ФК анализ със стандарт еднокомпартиментен модел е проведен върху ФК данни за многократни дози от 37 пациенти с аХУС, получаващи препоръчаната схема на дозиране на екулизумаб в проучвания C08-002A/B и C08-003A/B. В този модел клирънсът на екулизумаб за типичен пациент с аХУС с тегло 70 kg е $0,0139$ l/h, а обемът на разпределение е $5,6$ l. Елиминационният полуживот е 297 ч (приблизително 12,4 дни).

Вторият популационен ФК модел е приложен към ФК данните за многократни дози на 22 педиатрични пациенти с аХУС, получаващи препоръчителната дозова схема за екулизумаб в аХУС C10-003. Клирънсът и обемът на разпределение на екулизумаб зависят от теглото, което представлява основата за базирана върху теглото дозова схема при педиатричните пациенти (вж. точка 4.2). Стойностите на клирънса на екулизумаб при педиатричните пациенти с аХУС са $10,4$, $5,3$, и $2,2$ ml/ч при телесно тегло съответно 70 , 30 и 10 kg; а съответстващите стойности на обема на разпределение са съответно $5,23$, $2,76$ и $1,21$ l. Съответстващият елиминационен полуживот остава почти непроменен в диапазона от 349 до 378 ч (приблизително 14,5 до 15,8 дни).

Клирънсът и полуживотът на екулизумаб също са преценени по време на интервенциите на плазмообмен. Плазмообменът води до приблизително 50% спад в концентрациите на екулизумаб след 1-часова интервенция и елиминационният полуживот на екулизумаб се намалява на 52,4 часа. Когато екулизумаб се прилага на пациенти с аХУС, получаващи вливане на плазма или обмен, се препоръчва допълнително дозиране (вж. точка 4.2).

Всички пациенти с аХУС, лекувани с екулизумаб, приложен в съответствие с препоръките, показват бързо и устойчиво намаление на активността на крайния етап на каскадата на комплемента. При пациенти с аХУС фармакодинамичната активност корелира пряко със серумните концентрации на екулизумаб и поддържането на равновесни нива от приблизително 50-100 микрограма/ml води до по същество пълен блокаж на активността на крайния етап на каскадата на комплемента при всички пациенти с аХУС.

ФК параметри са сходни в популациите пациенти с ПНХ и аХУС.

Фармакодинамичната активност, измерена чрез концентрациите на несвързан C5 $< 0,5$ микрограма/ml, корелира с практически пълно блокиране на активността на крайния етап на каскадата на комплемента при пациенти с ПНХ и аХУС.

Специални популации

Не са провеждани специални проучвания за определяне на фармакокинетиката на екулизумаб при специални популации пациенти, определени според пол, раса, възраст (гериатрични) или наличието на бъбречни или чернодробни увреждания.

Популационен ФК (попФК) анализ на данните, събрани от всички проучвания на екулизумаб, показва, че пол, раса, възраст (гериатрична) или наличието на увреждане на бъбречната или чернодробната функция не повлияват ФК на екулизумаб.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на екулизумаб е оценена в проучване M07-005 при педиатрични пациенти с ПНХ (на възраст от 11 до под 18 години) и в проучвания C08-002, C08-003, C09-001г и C10-003 при педиатрични пациенти с аХУС (на възраст от 2 месеца до под 18 години). ПопФК анализът показва, че за ПНХ и аХУС телесното тегло е значим ковариат, изискващ определяне на дозата на базата на телесното тегло за педиатричните пациенти.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Специфичната активност на екулизумаб към C5 в човешкия серум е оценена в две *in vitro* проучвания.

Тъканната кръстосана реактивност на екулизумаб е оценена чрез определяне на свързването към набор от 38 човешки тъкани. Експресията на C5 в набора от човешки тъкани, изследвана в настоящото проучване, съответства на публикуваните доклади за експресията на C5, като C5 се открива в гладкия мускул, в набраздения мускул и в бъбречния проксимален тубуларен епител. Не е установена неочаквана тъканна кръстосана реактивност.

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с екулизумаб поради отсъствието на фармакологична активност при биологични видове, различни от човека.

При 26-седмично проучване за токсичност при мишки със сурогатно анти тяло, насочено срещу миши C5, третирането не влияе върху нито един от изследваните параметри за токсичност. Хемолитичната активност в хода на проучването е ефективно блокирана при мъжките и при женските мишки.

При проучванията за репродуктивна токсичност при мишки със сурогатно, инхибиращо крайния етап на каскадата на комплемента анти тяло не се наблюдават ясни, свързани с третирането ефекти или нежелани ефекти, което е използвано за оценка на безопасността на блокирането на C5 за репродукцията. Тези проучвания включват оценка на фертилитета и ранното ембрионално развитие, токсичността за развитието и пре- и постнаталното развитие.

Когато при майката настъпва експозиция на анти тялото по време на органогенезата, са наблюдавани два случая на ретинална дисплазия и един случай на пъпна херния при 230 малки от майки, изложени на по-високи дози анти тела (приблизително 4 пъти повече от максимално препоръчаните при хора дози на екулизумаб, въз основа на сравнение на телесното тегло); експозицията обаче не увеличава случаите на загуба на фетуса или неонатална смърт.

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на генотоксичния и канцерогенен потенциал на екулизумаб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Оцетна киселина
Натриев хидроксид (E524)
Динатриев едетат (EDTA)
Сорбитол (E420)
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

След разреждане химична и физична стабилност по време на употреба са доказани за следните:

- Инфузионни сакове от полиолефин: 14 дни при 2 °C до 8 °C, последвани от 48 часа при 2 °C до 8 °C или стайна температура.
- PVC инфузионни сакове: 48 часа при 2 °C до 8 °C или стайна температура.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 24 часа при 2 °C до 8 °C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконите с BEKEMV в оригиналната опаковка могат да се извадят от хладилника, където се съхраняват, **само веднъж за период от максимум 7 дни**. В края на този период продуктът може да бъде поставен отново в хладилника.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон (стъкло тип I) с еластомерна запушалка и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче. Вид опаковка по един флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди прилагането, разтворът на BEKEMV трябва да се разгледа внимателно за видими частици и промяна на цвета.

Указания

Разреждането трябва да се извърши в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

Изтеглете цялото количество BEKEMV от флакона(ите), като използвате стерилна спринцовка.

Прехвърлете предписаната доза в инфузионен сак.

Разредете BEKEMV до крайна концентрация 5 mg/ml чрез добавяне в инфузионния сак на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза във вода, като разредител.

Крайният обем на 5 mg/ml разреден разтвор е 60 ml за дози от 300 mg, 120 ml за доза 600 mg, 180 ml за доза 900 mg и 240 ml за дози от 1 200 mg. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Разклатете леко инфузионния сак с разредения разтвор за пълното смесване на лекарствения продукт и разредителя.

Преди да се приложи, разреденият разтвор трябва да се остави в помещението, за да се затопли до стайна температура.

Изхвърлете неизползвания лекарствен продукт, останал във флакона.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1727/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 19 април 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Сингапур 637026

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум

ПУР трябва да съгласува с всеки национален компетентен орган подробностите по обучителните материали, включително Карта на пациента, и трябва да внедри такива програми на национално ниво, за да гарантира, че:

1. Всички здравни специалисти, които може да предписват екулизумаб, получават съответните обучителни материали.
2. Всички пациенти, лекувани с екулизумаб, получават Карта на пациента.
3. На предписващите лекари или фармацевтите, които възнамеряват да предписват/отпускат рецепти за БЕКЕМV, се изпращат напомнания за ваксинацията.

Обучителните материали трябва да бъдат съгласувани с националния компетентен орган и трябва да съдържат следното:

- Кратка характеристика на продукта
- Листовка с информация за пациента
- Ръководство за медицински специалисти
- Ръководство за пациента/родителя/болногледача
- Карта на пациента
- На предписващите лекари или фармацевтите, които възнамеряват да предписват/отпускат БЕКЕМV, се изпращат напомнания за ваксинацията.

Обучителните материали за медицинските специалисти трябва да съдържат:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за медицински специалисти

Ръководството за предписване за медицинските специалисти трябва да съдържа следните ключови послания:

- Лечението с екулизумаб повишава риска от тежка инфекция и сепсис, особено с *Neisseria meningitidis* и други щамове *Neisseria*, включително дисеминирана гонорея.
- Всички пациенти трябва да се наблюдават за признаци на менингококова инфекция.
- Необходимостта пациентите да бъдат ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* две седмици преди получаване на екулизумаб и/или да получат профилактика с антибиотици. Пациентите трябва да бъдат ваксинирани и реваксинирани съгласно актуалните национални указания за употреба на ваксините.
- Предупреждение относно съдържанието на сорбитол и рисковете за пациентите с ННФ при интравенозна експозиция на сорбитол.
- Противопоказание на БЕКЕМV при пациенти с ННФ (независимо от тяхната възраст) и при деца на възраст под 2 години, които може все още да не са диагностицирани с ННФ.
- Необходимостта да се обясни на пациентите/родителите/болногледачите и да се гарантира, че те разбират:
 - рисковете от лечението с екулизумаб
 - признаците и симптомите на сепсис/тежка инфекция и какви действия да се предприемат
 - ръководствата за пациента/родителя/болногледача и тяхното съдържание
 - необходимостта да се носи картата на пациента и да се съобщава на всеки медицински специалист, че пациентът получава лечение с екулизумаб
 - изискването за ваксинации/антибиотична профилактика и реваксинация съгласно актуалните национални указания за употреба на ваксините

- рисковете от сериозни метаболитни нарушения поради лечението с ВЕКЕМV, ако пациентът има и ННФ.

Обучителните материали за пациенти/родители/болногледачи трябва да съдържат:

- Листовка с информация за пациента
- Ръководство за пациента/родителя/болногледача
- Карта на пациента

Ръководството за пациента/родителя/болногледача трябва да съдържа следните ключови послания:

- Лечението с екулизумаб увеличава риска от тежка инфекция, особено с *Neisseria meningitidis* и други щамове *Neisseria*, включително дисеминирана гонорея.
- Признаците и симптомите на тежка инфекция и необходимостта да се получи незабавна медицинска помощ.
- Картата на пациента и необходимостта да я носят със себе си и да съобщават на всеки лекуващ медицински специалист, че се провежда лечение с екулизумаб.
- Значението на менингококовата ваксинация преди лечението с екулизумаб и/или получаването на антибиотична профилактика.
- Пациентът трябва да бъде ваксиниран и реваксиниран съгласно актуалните национални указания за употреба на ваксините.
- Необходимостта децата да бъдат ваксинирани срещу пневмококи и *Haemophilus influenzae* преди лечението с екулизумаб.
- Риск от тежки тромботични микроангиопатични усложнения (при аХУС) след спиране/отлагане на приложенията на екулизумаб, техните признаци и симптоми и препоръка за консултация с предписващото лице преди спиране/отлагане на приложенията на екулизумаб.
- Рисковете от сериозни метаболитни нарушения (потенциално животозастрашаващи) поради лечението с ВЕКЕМV, ако пациентът има и ННФ.
- ВЕКЕМV е противопоказан при пациенти с ННФ (независимо от тяхната възраст) и при бебета и деца на възраст под 2 години, които все още може да не са диагностицирани за ННФ.

Картата на пациента трябва да съдържа:

- Признаците и симптомите на инфекция и сепсис.
- Предупреждение да се потърси незабавно медицинска помощ при поява на горните.
- Информация, че пациентът получава екулизумаб.
- Информация, че пациентът трябва да бъде ваксиниран или реваксиниран съгласно актуалните национални указания за употреба на ваксините.
- Датите на ваксинация и реваксинация трябва да бъдат включени в картата на пациента.
- Предупреждение за съдържанието на сорбитол и потенциалните животозастрашаващи рискове за пациентите с ННФ при интравенозна експозиция на лекарства, съдържащи сорбитол.
- ВЕКЕМV е противопоказан при пациенти с ННФ (независимо от тяхната възраст) и при бебета и деца на възраст под 2 години, които все още може да не са диагностицирани за ННФ.
- Информация за контакт, където медицинският специалист може да получи допълнителна информация.

ПРУ ще изпраща ежегодно на предписващите лекари или фармацевтите, които предписват/отпускат ВЕКЕМV, напомняне, за да провери предписващият лекар/фармацевтът дали е необходима (ре)ваксинация срещу *Neisseria meningitidis* за неговите/нейните пациенти на ВЕКЕМV.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ВЕКЕМV 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
екулизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон 30 ml съдържа 300 mg екулизумаб (10 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

оцетна киселина, натриев хидроксид, динатриев едетат (EDTA), сорбитол, полисорбат 80 и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон от 30 ml (10 mg/ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.
След разреждане крайната концентрация на разтвора за вливане е 5 mg/ml.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Това лекарство не трябва да се прилага при пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ) и деца на възраст < 2 години поради съдържанието на сорбитол.
Вижте листовката за допълнителна информация.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1727/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

BEKEMV 300 mg концентрат за инфузионен разтвор
екулизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон 30 ml съдържа 300 mg екулизумаб (10 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

оцетна киселина, натриев хидроксид, динатриев едетат (EDTA), сорбитол, полисорбат 80 и вода за инжекции

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон от 30 ml (10 mg/ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разреждане.

След разреждане крайната концентрация на разтвора за вливане е 5 mg/ml.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1727/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

BEKEMV 300 mg концентрат за инфузионен разтвор eculizumab (екулизумаб)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява BEKEMV и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BEKEMV
3. Как да използвате BEKEMV
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате BEKEMV
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява BEKEMV и за какво се използва

Какво представлява BEKEMV

BEKEMV съдържа активното вещество екулизумаб и принадлежи към класа лекарствени продукти, наречени моноклонални антитела. Екулизумаб се свързва и потиска специфичен протеин в организма, който предизвиква възпаление и по този начин не позволява на системите на Вашето тяло да атакуват и разрушат уязвимите кръвни клетки или бъбреците.

За какво се използва BEKEMV

Пароксизмална нощна хемоглобинурия

BEKEMV се използва за лечение на възрастни и деца с определен вид заболяване, което засяга кръвоносната система, наречено пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ). При пациенти с ПНХ червените кръвни клетки се разрушават, което води до нисък брой на тези клетки (анемия), умора, затруднени движения, болка, тъмна урина, задъхване и кръвни съсиреци. Екулизумаб може да блокира възпалителната реакция на организма и способността му да атакува и унищожава собствените си уязвими ПНХ кръвни клетки.

Атипичен хемолитичен уремичен синдром

BEKEMV се използва също за лечение на пациенти, възрастни и деца, с определен вид заболяване, което засяга кръвоносната система и бъбреците, наречено атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС). При пациенти с аХУС техните бъбреци и кръвни клетки, включително тромбоцитите, могат да се възпалят, което може да доведе до нисък брой кръвни

клетки (тромбоцитопения и анемия), намалена или загубена бъбречна функция, кръвни съсиреци, умора и затруднено функциониране. Екулизумаб може да блокира възпалителните реакции на организма и способността му да атакува и унищожава своите собствени уязвими кръвни и бъбречни клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BEKEMV

Не използвайте BEKEMV

- Ако сте алергични към екулизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- Ако имате непоносимост към фруктоза, много рядко генетично заболяване, при което не се произвеждат ензимите, разграждащи фруктоза.
- Деца на възраст под 2 години не трябва да получават това лекарство. Това лекарство съдържа сорбитол и сорбитол може да е фатален при наследствена непоносимост към фруктоза (ННФ). Бебета и деца под 2-годишна възраст може все още да не са диагностицирани за ННФ (Вижте специалните предупреждения в края на тази точка в подзаглавието „BEKEMV съдържа сорбитол“).
- Ако не сте ваксинирани срещу менингококова инфекция, освен ако не вземате антибиотици за намаляване на риска от инфекция до 2 седмици, след като сте били ваксинирани.
- Ако имате менингококова инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Внимание за менингококова и други инфекции с *Neisseria*

Лечението с BEKEMV може да намали Вашите естествени съпротивителни сили срещу инфекции, особено срещу някои микроорганизми, които причиняват менингококова инфекция (тежка инфекция на мозъчните обвивки и сепсис) и други инфекции, причинени от *Neisseria*, включително дисеминирана гонорея.

Преди да започнете лечение с BEKEMV, се посъветвайте с Вашия лекар, за да сте сигурни, че ще бъдете ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* – микроорганизъм, който причинява менингококова инфекция, най-малко 2 седмици преди започване на лечението, или че вземате антибиотици, за да намалите риска от инфекция до 2 седмици, след като сте били ваксинирани.

Погрижете се последната Ви ваксинация против менингококова инфекция да е актуална. Също така трябва да знаете, че ваксинацията може и да не предотврати този вид инфекция. В съответствие с националните препоръки Вашият лекар може да прецени, че се нуждаете от допълнителни мерки за предотвратяване на инфекцията.

Ако сте изложени на риск от гонорея, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате това лекарство.

Симптоми на менингококова инфекция

Поради значението на бързото идентифициране и лечение на някои видове инфекции при пациентите, които приемат BEKEMV, Вие ще получите карта, която трябва да носите със себе си и в която са изброени специфични начални симптоми. Тази карта се нарича „Карта на пациента“.

Ако почувствате някои от следните симптоми, трябва незабавно да информирате Вашия лекар:

- главоболие, придружено от гадене или повръщане;
- главоболие, придружено от скованост на врата или на гърба;
- треска;
- обрив;

- обърканост;
- силни мускулни болки, придружени от симптоми, наподобяващи грип;
- чувствителност към светлина.

Лечение на менингококова инфекция по време на пътуване

Ако пътувате до отдалечено място, откъдето не можете да се свържете с Вашия лекар или където не можете да получите медицинско обслужване, Вашият лекар може да Ви предпише като предпазна мярка антибиотик, противодействащ на *Neisseria meningitidis*, който да носите със себе си. Ако усетите някои от посочените по-горе симптоми, трябва да започнете да вземате антибиотика както Ви е предписано. Не бива да забравяте, че трябва да посетите възможно най-скоро лекар, дори и да се почувствате по-добре след вземането на антибиотика.

Инфекции

Преди да започнете ВЕКЕМV, уведомете Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Алергични реакции

ВЕКЕМV съдържа белтък, а белтъците могат да причинят алергични реакции при някои хора.

Деца и юноши

Пациенти под 18-годишна възраст трябва да бъдат ваксинирани против *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции.

Старческа възраст

Не са необходими специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст от 65 години и повече.

Други лекарства и ВЕКЕМV

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Жени с детероден потенциал

Трябва да се помисли за използване на ефективна контрацепция по време на лечението и до 5 месеца след лечението при жените, които могат да забременеят.

Шофиране и работа с машини

ВЕКЕМV не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

ВЕКЕМV съдържа сорбитол

Всеки ml от това лекарство съдържа 50 mg сорбитол.

Сорбитолът е източник на фруктоза. Ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза, рядко генетично заболяване, не трябва да Ви се прилага това

лекарство. Пациентите с наследствена непоносимост към фруктоза не могат да разграждат фруктозата, което може да причини сериозни нежелани реакции.

Трябва да информирате Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено това лекарство, ако Вие или Вашето дете имате наследствена непоносимост към фруктоза или ако Вашето дете вече не може да приема сладки храни или напитки, защото му се гади, повръща или получава неприятни усещания, като подуване на стомаха, коремни спазми или диария.

Натрий

BEKEMV съдържа натрий, когато се разрежи с натриев хлорид.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) този лекарствен продукт съдържа 0,34 g натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на 180 ml при максималната доза. Това количество е еквивалентно на 17,0% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Това трябва да се вземе предвид, ако сте на диета с контролирано съдържание на натрий.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) този лекарствен продукт съдържа 0,18 g натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на 180 ml при максималната доза, които са еквивалентни на 9,0% от препоръчителния максимален дневен прием от натрий за възрастен. Това трябва да се вземе предвид, ако сте на диета с контролирано съдържание на натрий.

Ако Вашият медицински специалист разрежи BEKEMV флакони с 5% разтвор на глюкоза, лекарственият продукт практически не съдържа натрий.

Полисорбат 80

Това лекарство съдържа 3,0 mg полисорбат 80 (E433) във всеки флакон (30 ml флакон), което е еквивалентно на 0,3 mg/kg или по-малко при максималната доза за възрастни пациенти и педиатрични пациенти с телесно тегло повече от 10 kg и е еквивалентно на 0,6 mg/kg или по-малко при максималната доза за педиатрични пациенти с телесно тегло от 5 до <10 kg.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Информирайте Вашия лекар, ако имате/Вашето дете има установени алергии.

3. Как да използвате BEKEMV

Най-малко 2 седмици преди започване на лечението с BEKEMV Вашият лекар ще Ви постави ваксина срещу менингококова инфекция, ако такава ваксина не е поставена преди или ако срокът на ваксинацията Ви е изтекъл. Ако Вашето дете е под възрастта за ваксинация или ако Вие не сте ваксинирани най-малко 2 седмици преди започване на лечението с BEKEMV, Вашият лекар ще предпише антибиотици, за да намали риска от инфекция до две седмици, след като сте били ваксинирани.

Вашият лекар ще ваксинира детето Ви на възраст под 18 години срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции според националните препоръки за ваксинация за всяка възрастова група.

Указания за правилна употреба

Вашият лекар или друг медицински специалист ще приложи лечението чрез директно вливане в някоя от Вашите вени на разтвор на съдържанието на флакона BEKEMV, чрез инфузионна система. Препоръчва се началото на лечението, наречено начална фаза, да продължи над 4 седмици, последвано от поддържаща фаза:

Ако използвате това лекарство за лечение на ПНХ

За възрастни:

- Първоначална фаза:

Всяка седмица през първите четири седмици Вашият лекар ще прилага разреденият ВЕКЕМV като интравенозно вливане. Всяко вливане се състои от доза 600 mg (2 флакона от 30 ml), като продължителността на вливането е 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).

- Поддържаща фаза:
 - През петата седмица Вашият лекар ще приложи интравенозно вливане на разреден ВЕКЕМV в доза 900 mg (3 флакона от 30 ml) в продължение на 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).
 - След петата седмица Вашият лекар ще прилага 900 mg разреден ВЕКЕМV на всеки две седмици като дългосрочно лечение.

Ако използвате това лекарство за лечение на аХУС

За възрастни:

- Начална фаза:

Всяка седмица през първите четири седмици Вашият лекар ще прилага разреденият ВЕКЕМV като интравенозно вливане. Всяко вливане се състои от доза от 900 mg (3 флакона от 30 ml) и ще продължава 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).

- Поддържаща фаза:
 - През петата седмица Вашият лекар ще приложи разреден ВЕКЕМV като интравенозно вливане в доза от 1 200 mg (4 флакона от 30 ml) като продължителността на вливането е 25 – 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути).
 - След петата седмица Вашият лекар ще прилага от 1 200 mg разреден ВЕКЕМV на всеки две седмици като дългосрочно лечение.

Деца и юноши:

- Деца и юноши с ПНХ или аХУС и с тегло 40 kg и повече се лекуват с дозите за възрастни.
- Деца и юноши с ПНХ или аХУС и с тегло под 40 kg се нуждаят от по-ниска доза въз основа на теглото им. Вашият лекар ще го изчисли.

За деца и юноши с ПНХ или аХУС на възраст над 2 години и с телесно тегло под 40 kg:

Телесно тегло на пациента	Начална фаза	Поддържаща фаза
30 до < 40 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	900 mg на седмица 3; след това 900 mg на всеки 2 седмици
20 до < 30 kg	600 mg седмично за първите 2 седмици	600 mg на седмица 3; след това 600 mg на всеки 2 седмици
10 до < 20 kg	600 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 2 седмици
5 до < 10 kg	300 mg единична доза на седмица 1	300 mg на седмица 2; след това 300 mg на всеки 3 седмици

Пациентите, при които е направен плазмен обмен, могат да получат допълнителни дози ВЕКЕМV.

След всяко вливане ще бъдете наблюдавани за около час. Указанията на Вашия лекар трябва да се спазват внимателно.

Ако сте приели повече от необходимата доза BEKEMV

Ако допускате, че по погрешка Ви е приложена по-висока от предписаната доза BEKEMV, моля, свържете се с Вашия лекар за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете BEKEMV

Ако сте пропуснали уговорения час, моля, обърнете се незабавно към Вашия лекар за съвет и прочетете точка „Ако сте спрели употребата на BEKEMV“.

Ако сте спрели употребата на BEKEMV за ПНХ

Прекъсването или спирането на лечението с BEKEMV може да предизвика скорошна поява на симптомите на ПНХ отново, в още по-тежка форма. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви наблюдава отблизо в продължение на най-малко 8 седмици.

Рисковете от спирането на BEKEMV включват засилено разрушаване на червените Ви кръвни клетки, което може да причини:

- значителен спад в брой на червени кръвни клетки (анемия);
- обърканост или промяна в нивото на бдителност;
- болка в гърдите или стенокардия;
- покачване на серумния креатинин (проблеми с бъбреците) или
- тромбоза (съсирване на кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на BEKEMV за аХУС

Прекъсването или спирането на лечението с BEKEMV може да предизвика появата на симптомите на аХУС отново. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви наблюдава отблизо.

Рисковете от спирането на BEKEMV включват увеличение на възпалението на Вашите тромбоцити, което може да причини:

- Значителен спад на Вашите тромбоцити (тромбоцитопения),
- Значително увеличение на разрушаването на Вашите червени кръвни клетки,
- Намалено уриниране (проблем с бъбреците),
- Увеличение на серумния креатинин (проблеми с бъбреците),
- Обърканост или промяна в нивото на бдителност,
- Болка в гърдите или стенокардия,
- Задъхване, или
- Тромбоза (съсирване на кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Преди да започнете лечението, Вашият лекар ще Ви обясни възможните нежелани реакции и ползите и рисковете от приема на BEKEMV.

Най-сериозната нежелана реакция е менингококов сепсис.

Ако получите някой от симптомите на менингококова инфекция (вижте точка 2 Вниманиe за менингококова и други инфекции с *Neisseria*), трябва незабавно да съобщите на Вашия лекар.

Ако не сте сигурни какво представляват посочените по-долу нежелани лекарствени реакции, обърнете се към Вашия лекар за разяснение.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция на белите дробове (пневмония), простуда (назофарингит), инфекция на пикочната система (инфекция на пикочните пътища)
- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения), намаление на броя на червените кръвни клетки, което може да направи кожата бледа и да причини слабост или задъхване
- безсъние
- замайване, високо кръвно налягане
- инфекция на горните дихателни пътища, кашлица, болка в гърлото (орофарингеална болка), бронхит, херпес (херпес симплекс)
- диария, повръщане, гадене, коремна болка, обрив, опадане на косата (алопеция), сърбеж по кожата (пруритус)
- болка в ставите (ръцете и краката), болка в крайниците (ръцете и краката)
- висока температура (пирексия), чувство за отпадналост (умора), грипоподобно заболяване
- реакция, свързана с инфузията.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- тежка инфекция (менингококова инфекция), сепсис, септичен шок, вирусна инфекция, инфекция на долните дихателни пътища, стомашен грип (стомашно-чревна инфекция), цистит
- инфекция, гъбична инфекция, натрупване на гной (абсцес), вид кожна инфекция (целулит), грип, синусит, зъбна инфекция (абсцес), инфекция на венците
- сравнително малък брой тромбоцити в кръвта (тромбоцитопения), ниско ниво на лимфоцитите – определен вид бели кръвни клетки (лимфопения), сърцебиене
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замайване (анафилактична реакция), свръхчувствителност
- загуба на апетит
- депресия, тревожност, промени в настроението, нарушение на съня
- мравучкане в част от тялото (парестезии), треперене, нарушения на вкуса (дисгеузия), припадъци
- замъглено зрение
- звънене в ушите, вертиго
- внезапно и бързо вдигане на изключително високо кръвно налягане, ниско кръвно налягане, горещи вълни, венозно заболяване
- диспнея (затруднено дишане), кървене от носа, запушен нос (назална конгестия), дразнене на гърлото, секреция от носа (ринорея)
- възпаление на перитонеума (ципа, която обвива повечето от коремните органи), запек, стомашен дискомфорт след хранене (диспепсия), подуване на корема
- повишение на чернодробните ензими
- уртикария, зачервяване на кожата, суха кожа, червени или пурпурни петна по кожата, засилено изпотяване, възпаление на кожата
- мускулни крампи, мускулни болки, болка в гърба и врата, болка в костите
- бъбречно нарушение, трудности или болка при уриниране (дизурия), кръв в урината
- спонтанна ерекция на пениса

- оток (едем), дискомфорт в гърдите, усещане за слабост (астения), болка в гърдите, болка на мястото на вливането, студени тръпки
- намаление на пропорцията на кръвния обем, зает от червените кръвни клетки, намаление на протеина в червените кръвни клетки, носещ кислород.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- гъбична инфекция (инфекция, дължаща се на *Aspergillus*), ставна инфекция (бактериален артрит), инфекция на долните дихателни пътища, инфекция, причинена от *Haemophilus*, импетиго, бактериално заболяване, предавано по полов път (гонорея)
- кожен тумор (меланом), нарушение на костния мозък
- разрушаване на червените кръвни клетки (хемолиза), слепване на червените кръвни клетки, нарушение, свързано с фактор на кръвосъсирването, отклонения в съсирването на кръвта
- заболяване със свръхактивност на щитовидната жлеза (Болест на Грейвс)
- неестествени сънища
- дразнене на окото
- образуване на синини
- необичайно връщане на храна от стомаха, болка във венците
- пожълтяване на кожата и/или очите (жълтеница)
- нарушение на цвета на кожата
- спазъм на дъвкательните мускули, ставен оток
- нарушение на менструацията
- неправилно изтичане на влятото лекарство от вената, необичайно усещане на мястото на вливането, усещане за горещина.

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- чернодробно увреждане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате ВЕКЕМV

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.

Флаконите ВЕКЕМV в оригиналната опаковка могат да се извадят от хладилника, където се съхраняват, **само веднъж за период от максимум 7 дни**. В края на този период продуктът може да бъде поставен отново в хладилника.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане продуктът трябва да се използва в рамките на 24 часа.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа BEKEMV

- Активното вещество: екулизумаб (300 mg/30 ml във флакон, съответстващо на 10 mg/ml).
- Други съставки:
 - оцетна киселина
 - натриев хидроксид (E524)
 - динатриев едетат (EDTA)
 - сорбитол (E420, вижте точка 2 „BEKEMV съдържа сорбитол“)
 - полисорбат 80 (E433) (от растителен произход)
 - вода за инжекции.

BEKEMV съдържа сорбитол, натрий и полисорбат 80. Вижте точка 2.

Как изглежда BEKEMV и какво съдържа опаковката

BEKEMV се предлага като концентрат за инфузионен разтвор (30 ml във флакон – един флакон в опаковка).

BEKEMV е прозрачен до опалесцентен, безцветен до светложълт разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

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

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

Указания за употреба, предназначени за медицински специалисти, относно работата с ВЕКЕМV

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

1. Как се доставя ВЕКЕМV

Всеки флакон от ВЕКЕМV съдържа 300 mg активно вещество в 30 ml разтвор на продукта.

2. Преди прилагане

Разреждането трябва да се извършва в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

ВЕКЕМV трябва да се приготвя за прилагане от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

- Визуално разгледайте разтвора на ВЕКЕМV за видими частици и промяна на цвета.
- Изтеглете необходимото количество ВЕКЕМV от флакона(ите) със стерилна спринцовка.
- Прехвърлете предписаната доза в инфузионен сак.
- Разредете ВЕКЕМV до крайна концентрация 5 mg/ml (първоначалната концентрация, разделена на две), като прибавите в инфузионния сак съответното количество разредител.
 - За дози от 300 mg използвайте 30 ml ВЕКЕМV (10 mg/ml) и добавете 30 ml разредител.
 - За дози от 600 mg използвайте 60 ml ВЕКЕМV и добавете 60 ml разредител.
 - За дози от 900 mg използвайте 90 ml ВЕКЕМV и добавете 90 ml разредител.
 - За дози от 1 200 mg използвайте 120 ml ВЕКЕМV и добавете 120 ml разредител.Крайният обем от 5 mg/ml разреден разтвор на ВЕКЕМV е 60 ml за дози от 300 mg, 120 ml за дози от 600 mg, 180 ml за дози от 900 mg или 240 ml за дози от 1 200 mg.
- Разредителите са натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор, натриев хлорид 4,5 mg/ml (0,45%) инжекционен разтвор или 5% глюкоза във вода.
- Разклатете леко инфузионния сак, съдържащ разредения разтвор ВЕКЕМV за пълното смесване на лекарствения продукт и разредителя.
- Преди да се приложи, разреденият разтвор трябва да се остави в помещението, за да се затопли до стайна температура [18 °C – 25 °C].
- Разреденият разтвор не трябва да се загрява в микровълнова фурна или с някакъв друг източник на топлина, различен от преобладаващата стайна температура.
- Изхвърлете цялата неизползвана част, останала във флакона.
- Разреденият разтвор на ВЕКЕМV може да се съхранява при 2 °C - 8 °C до 24 часа, преди да бъде приложен.

3. Прилагане

- Не прилагайте ВЕКЕМV интравенозно като инжекция или болус.
- ВЕКЕМV трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.

- Разреденият разтвор ВЕКЕМV трябва да се прилага посредством интравенозна инфузия с продължителност 25 до 45 минути (35 минути $\pm$ 10 минути) при възрастни и 1 – 4 часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години чрез гравитационно вливане, помпа тип спринцовка или инфузионна помпа. По време на инфузията не е необходимо разреденият разтвор ВЕКЕМV да се предпазва от светлина.

След инфузията пациентът трябва да се наблюдава в продължение на един час. При възникване на нежелана реакция по време на прилагането на ВЕКЕМV инфузията може да се забави или преустанови по преценка на лекаря. Ако инфузията се забави, общото времетраене на инфузията не трябва да надвишава два часа при възрастни и четири часа при педиатрични пациенти на възраст под 18 години.

4. Специални условия на работа и съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Флаконите с ВЕКЕМV в оригиналната опаковка могат да се извадят от хладилника, където се съхраняват, **само веднъж за период от максимум 7 дни**. В края на този период продуктът може да бъде поставен отново в хладилника. Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.