

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BEKEMV 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Η εκουλιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG_{2/4κ}) το οποίο παράγεται στην κυτταρική γραμμή CHO μέσω της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA.

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg εκουλιζουμάμπης (10 mg/ml).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 50 mg σορβιτόλης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.500 mg σορβιτόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα με pH 5,2.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BEKEMV ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες και παιδιά για τη θεραπεία της παροξυσμικής νυχτερινής αιμοσφαιρινουρίας (ΠΝΑ). Η απόδειξη του κλινικού οφέλους καταδεικνύεται σε ασθενείς με αιμόλυση με κλινικό(ά) σύμπτωμα(συμπτώματα) ενδεικτικό(ά) της υψηλής ενεργότητας της νόσου, ανεξάρτητα από το ιστορικό μετάγγισης (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το BEKEMV πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας και υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία ασθενών με αιματολογικές διαταραχές.

Το ενδεχόμενο κατ' οίκον έγχυσης μπορεί να μελετηθεί για τους ασθενείς που έχουν ανεχτεί καλά τις εγχύσεις στην κλινική. Η απόφαση για τη λήψη κατ' οίκον εγχύσεων από έναν ασθενή θα πρέπει να λαμβάνεται έπειτα από αξιολόγηση και σύσταση του θεράποντος ιατρού. Οι κατ' οίκον εγχύσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται από ειδικευμένο επαγγελματία υγείας.

Δοσολογία

ΠΝΑ σε ενήλικες

Το δοσολογικό σχήμα για ενήλικες ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών) στην ΠΝΑ συνίσταται σε μια αρχική φάση διάρκειας 4 εβδομάδων ακολουθούμενη από μια φάση συντήρησης:

- Αρχική φάση: 600 mg BEKEMV χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25 - 45 λεπτών (35 λεπτά \pm 10 λεπτά) κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες.
- Φάση συντήρησης: 900 mg BEKEMV χορηγούμενα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25 - 45 λεπτών (35 λεπτά \pm 10 λεπτά) για την πέμπτη εβδομάδα, ακολουθούμενη από χορήγηση 900 mg BEKEMV μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης διάρκειας 25 - 45 λεπτών (35 λεπτά \pm 10 λεπτά) κάθε 14 \pm 2 ημέρες (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρικοί ασθενείς στην ΠΝΑ

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ με σωματικό βάρος ≥ 40 kg υποβάλλονται σε θεραπεία με τις δοσολογικές συστάσεις των ενηλίκων.

Το BEKEMV αντενδείκνυται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών (βλ. παράγραφο 4.3).

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ηλικίας άνω των 2 ετών και με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg, το δοσολογικό σχήμα του BEKEMV αποτελείται από:

Σωματικό βάρος του ασθενούς	Αρχική φάση	Φάση συντήρησης
30 έως < 40 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	900 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 900 mg κάθε 2 εβδομάδες
20 έως < 30 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	600 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες
10 έως < 20 kg	600 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 2 εβδομάδες
5 έως < 10 kg	300 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 3 εβδομάδες

Η εκουλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΠΝΑ που το σωματικό τους βάρος είναι μικρότερο των 40 kg.

Διάρκεια χρήσης

Η θεραπεία με BEKEMV συνίσταται να συνεχιστεί για όλη τη ζωή του ασθενούς, εκτός εάν η διακοπή του BEKEMV ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Το BEKEMV μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν υπέρ της λήψης ειδικών προφυλάξεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας ηλικιωμένων ασθενών, ωστόσο η εμπειρία με την εκουλιζουμάμπη στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BEKEMV σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το BEKEMV δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus). Το BEKEMV πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το αραιωμένο διάλυμα BEKEMV πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 25 - 45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά) στους ενήλικες ασθενείς και επί 1 - 4 ώρες στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών μέσω της δράσεως της βαρύτητας, αντλίας τύπου σύριγγας ή μέσω αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγησή του στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του BEKEMV δεν είναι αναγκαίο να προστατεύεται από το φως.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται επί μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Σε περίπτωση εκδήλωσης ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη χορήγηση του BEKEMV, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Σε περίπτωση επιβράδυνσης της έγχυσης, η συνολική διάρκειά της δεν μπορεί να υπερβεί τις δύο ώρες σε ενήλικες και τις τέσσερις ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα ασφαλείας που υποστηρίζουν τις κατ' οίκον εγχύσεις, συνιστώνται επιπρόσθετες προφυλάξεις στο σπίτι, όπως η διαθεσιμότητα αγωγής έκτακτης ανάγκης των αντιδράσεων στην έγχυση ή της αναφυλαξίας.

Οι αντιδράσεις στην έγχυση περιγράφονται στις παραγράφους 4.4 και 4.8.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην εκουλιζουμάμπη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το BEKEMV αντενδείκνυται σε άτομα με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI). Πριν από την έναρξη της θεραπείας, η HFI θα πρέπει να αποκλείεται βάσει κατάλληλων για την ηλικία κλινικών κριτηρίων (βλ. παράγραφο 4.4).

Το BEKEMV αντενδείκνυται σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, καθώς ενδέχεται να μην έχουν ακόμα διαγνωστεί με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία με BEKEMV δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4):

- με ενεργή λοίμωξη από *Neisseria meningitidis*
- οι οποίοι δεν έχουν εμβολιαστεί πρόσφατα κατά της *Neisseria meningitidis*, εκτός εάν λαμβάνουν προφυλακτική θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Δεν αναμένεται επίδραση του BEKEMV στην απλαστική αναιμία ασθενών με ΠΝΑ.

Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη

Λόγω του μηχανισμού δράσης του BEKEMV, η χρήση του αυξάνει την ευαισθησία των ασθενών στη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (*Neisseria meningitidis*). Η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη μπορεί να οφείλεται σε οποιονδήποτε ορότυπο. Για τη μείωση του κινδύνου της λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη του BEKEMV, εκτός εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της θεραπείας με BEKEMV υπερτερεί των κινδύνων ανάπτυξης μιας μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με BEKEMV για λιγότερο από

2 εβδομάδες μετά τη λήψη τετραδύναμου εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώνται εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y και W 135 για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδόκοκκου. Όπου διατίθεται, συνιστάται και το εμβόλιο έναντι της οροομάδας B. Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε εμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους, συμπεριλαμβανομένης της ΠΝΑ, ενδέχεται να εκδηλώσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση (ΠΝΑ). Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην επαρκεί για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την ορθή χρήση των αντιβιοτικών παραγόντων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών ή θανατηφόρων μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Η σημασία είναι μια συχνή εκδήλωση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για τον εντοπισμό τυχόν πρώιμων σημείων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, να εξετάζονται άμεσα σε περίπτωση υποψίας λοίμωξης και, εφόσον χρειάζεται, να λαμβάνουν αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα σημεία και τα συμπτώματα της λοίμωξης, καθώς και με τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για την αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με BEKEMV και να τους παρέχουν το ενημερωτικό φυλλάδιο ασθενούς και την κάρτα ασφάλειας ασθενούς (σχετική περιγραφή περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης).

Άλλες συστηματικές λοιμώξεις

Λόγω του μηχανισμού δράσης του, η αγωγή με BEKEMV πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις, ειδικά στο *Neisseria* και σε ενθυλακωμένα βακτήρια. Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις από τα είδη *Neisseria* (εκτός της *Neisseria meningitidis*), συμπεριλαμβανομένων διάχυτων γονοκοκκικών λοιμώξεων.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται το φύλλο οδηγιών χρήσης ούτως ώστε να είναι περισσότερο ενημερωμένοι σχετικά με τις πιθανές σοβαρές λοιμώξεις και τα σχετικά σημεία και συμπτώματα. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλευουν τους ασθενείς σχετικά με την πρόληψη κατά της γονόρροιας.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Με τη χορήγηση BEKEMV είναι πιθανή η εκδήλωση αντιδράσεων στην έγχυση ή ανοσογονικότητας που μπορούν να προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας). Στις κλινικές δοκιμές, 1 (0,9%) ασθενής με γενικευμένη μυασθένεια Gravis (gMG) παρουσίασε αντίδραση στην έγχυση η οποία απαιτήσε διακοπή της χορήγησης της εκουλιζουμάμπης. Κανένας ασθενής με ΠΝΑ δεν εμφάνισε αντιδράσεις στην έγχυση οι οποίες απαιτούσαν διακοπή της χορήγησης εκουλιζουμάμπης. Στους ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση, πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του BEKEMV και να χορηγείται η κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα κατά της εκουλιζουμάμπης. Δεν παρατηρήθηκε εμφανής συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με την κλινική απόκριση ή με ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ανοσοποίηση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με BEKEMV, συνιστάται οι ασθενείς με ΠΝΑ να ξεκινούν ανοσοποιήσεις σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες γραμμές για την ανοσοποίηση. Επιπροσθέτως, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από τη λήψη του BEKEMV, εκτός εάν ο κίνδυνος καθυστέρησης της θεραπείας με BEKEMV υπερτερεί των κινδύνων ανάπτυξης μιας μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με BEKEMV λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τη λήψη τετραδύναμου εμβολίου κατά του μηνιγγιτιδοκόκκου πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Συνιστώνται εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y και W 135 για την πρόληψη των κοινά παθογόνων οροομάδων μηνιγγιτιδοκόκκου. Όπου διατίθεται, συνιστάται και το εμβόλιο έναντι της οροομάδας B (βλ. μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη).

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται για λοιμώξεις που προκαλούνται από *Haemophilus influenzae* και πνευμονιόκοκκο και πρέπει να συμμορφώνονται αυστηρά με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους, συμπεριλαμβανομένης της ΠΝΑ, ενδέχεται να εκδηλώσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση (ΠΝΑ). Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Αντιπηκτική θεραπεία

Η αγωγή με BEKEMV δεν πρέπει να επηρεάσει την αντιπηκτική θεραπεία.

Εργαστηριακή παρακολούθηση της ΠΝΑ

Οι ασθενείς με ΠΝΑ πρέπει να παρακολουθούνται για τον εντοπισμό τυχόν σημείων και συμπτωμάτων ενδαγγειακής αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) ορού. Ομοίως, για τους ασθενείς με ΠΝΑ υπό θεραπεία με BEKEMV απαιτείται παρακολούθηση για ενδαγγειακή αιμόλυση μέσω μέτρησης των επιπέδων LDH και ενδεχομένως προσαρμογή της δόσης στο πλαίσιο του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος των 14 ± 2 ημερών κατά τη φάση συντήρησης (κάθε 12 ημέρες κατά το μέγιστο).

Διακοπή της θεραπείας της ΠΝΑ

Εάν οι ασθενείς με ΠΝΑ διακόψουν τη θεραπεία με BEKEMV πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδαγγειακής αιμόλυσης. Ένδειξη σοβαρής αιμόλυσης αποτελεί η αύξηση της συγκέντρωσης της LDH ορού σε επίπεδα υψηλότερα από αυτά στα οποία βρισκόταν πριν από την έναρξη της θεραπείας, σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα: μείωση κατ' απόλυτη τιμή της τάξης του 25% και άνω στο μέγεθος του κλώνου ΠΝΑ (σε περίπτωση μη αραιώσης λόγω μετάγγισης) εντός μίας εβδομάδας ή λιγότερο, επίπεδα αιμοσφαιρίνης μικρότερα των 5 g/dl ή μείωσή τους κατά περισσότερο από 4 g/dl εντός μίας εβδομάδας ή λιγότερο, στηθάγχη, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, αύξηση των επιπέδων της κρεατινίνης ορού κατά 50% ή θρόμβωση. Οι ασθενείς που διακόπτουν την αγωγή με BEKEMV πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 8 εβδομάδες για την ανίχνευση σοβαρής αιμόλυσης και άλλων αντιδράσεων.

Στην περίπτωση σοβαρής αιμόλυσης μετά τη διακοπή της θεραπείας με BEKEMV, πρέπει να εξετάζονται οι ακόλουθες διαδικασίες/θεραπείες: μετάγγιση αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή RBC) ή αφαιμαξομετάγγιση, εάν από την κυτταρομετρία ροής διαπιστωθεί ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια τύπου ΠΝΑ υπερβαίνουν το 50% των συνολικών ερυθρών αιμοσφαιρίων, χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας, χορήγηση κορτικοστεροειδών ή επανέναρξη της θεραπείας με BEKEMV. Σε κλινικές μελέτες της ΠΝΑ, 16 ασθενείς διέκοψαν τη χορήγηση του θεραπευτικού σχήματος με εκουλιζουμάμπη. Δεν παρατηρήθηκε σοβαρή αιμόλυση.

Εκπαιδευτικό υλικό

Όλοι οι ιατροί που σκοπεύουν να συνταγογραφήσουν το BEKEMV πρέπει να βεβαιωθούν ότι είναι εξοικειωμένοι με τον Ιατρικό Οδηγό Συνταγογράφησης. Οι ιατροί πρέπει να συζητούν τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με BEKEMV με τους ασθενείς και να τους παρέχουν το Φυλλάδιο με τις Πληροφορίες για τον Ασθενή και την Κάρτα Ασφάλειας του Ασθενούς.

Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ότι σε περίπτωση που εμφανίσουν πυρετό, κεφαλαλγία που συνοδεύεται από πυρετό και/ή δυσκαμψία του αυχένα ή ευαισθησία στο φως, πρέπει να αναζητήσουν άμεσα ιατρική φροντίδα, καθώς αυτά τα σημεία μπορεί να είναι ενδεικτικά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Σορβιτόλη

Κάθε ml αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχει 50 mg σορβιτόλης (E420). Αυτό το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται στους ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI). Σε ασθενείς με HFI ηλικίας άνω των 2 ετών, αναπτύσσεται μια αυθόρμητη αποστροφή για τροφές που περιέχουν φρουκτόζη και αυτό μπορεί να συνδυάζεται με την εκδήλωση συμπτωμάτων (έμετος, γαστρεντερικές διαταραχές, απάθεια, υστέρηση ύψους και βάρους). Συνεπώς, πριν από τη λήψη BEKEMV θα πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή λεπτομερές ιστορικό σε σχέση με την HFI. Σε περίπτωση ακούσιας χορήγησης και υποψίας δυσανεξίας στη φρουκτόζη, θα πρέπει να διακοπεί αμέσως η έγχυση, να αποκατασταθεί η φυσιολογική γλυκαιμία και να σταθεροποιηθεί η οργάνική λειτουργία μέσω εντατικής φροντίδας (βλ. παράγραφο 4.3).

Μωρά και παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών) μπορεί να μην έχουν ακόμη διαγνωστεί με HFI. Τα φάρμακα που περιέχουν σορβιτόλη/φρουκτόζη και χορηγούνται ενδοφλεβίως μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή και πρέπει να αντενδείκνυνται σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.3).

Νάτριο

Τα φιαλίδια του BEKEMV περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Κατά την αραιώση με διάλυμα γλυκόζης 5%, το φαρμακευτικό προϊόν είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,34 g νατρίου ανά 180 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 17,0% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,18 g νατρίου ανά 180 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 9,0% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Βάσει της δυνητικά ανασταλτικής επίδρασης της εκουλιζουμάμπης στην εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα της ριτουξιμάμπης, η εκουλιζουμάμπη ενδέχεται να μειώσει τις αναμενόμενες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριτουξιμάμπης.

Ταυτόχρονη χρήση της εκουλιζουμάμπης με ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης. Παρακολουθήστε στενά για μειωμένη αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης.

Η ταυτόχρονη χρήση εκουλιζουμάμπης με αποκλειστές του νεογνικού υποδοχέα Fc (FcRn) μπορεί να ελαττώσει τη συστηματική έκθεση και να μειώσει την αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης. Να παρακολουθείτε στενά για τυχόν μειωμένη αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης κατάλληλης αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Κύηση

Δεν διατίθενται καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Δεδομένα σε περιορισμένο αριθμό κυήσεων που εκτέθηκαν σε εκουλιζουμάμπη (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμβρυϊκής δυσπλασίας ή τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Ωστόσο, λόγω της έλλειψης καλά ελεγχόμενων μελετών, οι αβεβαιότητες παραμένουν. Ως εκ τούτου, συνιστάται εξατομικευμένη ανάλυση οφέλους και κινδύνου πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε έγκυες γυναίκες. Σε περίπτωση που μια τέτοια θεραπεία θεωρηθεί απαραίτητη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συνιστάται στενή παρακολούθηση μητέρας και εμβρύου σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες γραμμές.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα για την εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

Το ανθρώπινο αντίσωμα IgG διαπερνά, ως γνωστόν, τον πλακούντιο φραγμό και, ως εκ τούτου, η εκουλιζουμάμπη μπορεί να προκαλέσει αναστολή του τερματικού συμπληρώματος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Κατά συνέπεια, το BEKEMV δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Θηλασμός

Δεν αναμένεται επίδραση στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη καθώς διατίθενται περιορισμένα δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η εκουλιζουμάμπη δεν απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Ωστόσο, λόγω των περιορισμών των διαθέσιμων δεδομένων, θα πρέπει να εξετάζονται τα οφέλη του θηλασμού στην ανάπτυξη και την υγεία μαζί με την κλινική ανάγκη της μητέρας για εκουλιζουμάμπη και τυχόν πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στο θηλάζον παιδί από την εκουλιζουμάμπη ή από την υποκείμενη κατάσταση της μητέρας.

Γονιμότητα

Δεν έχει διεξαχθεί ειδική μελέτη της εκουλιζουμάμπης σχετικά με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το BEKEMV δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Υποστηρικτικά δεδομένα για την ασφάλεια ελήφθησαν από 33 κλινικές μελέτες στο πλαίσιο των οποίων εκτέθηκαν στην εκουλιζουμάμπη 1.555 ασθενείς προερχόμενοι από πληθυσμούς ασθενών με μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα νόσο, συμπεριλαμβανομένων ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική γενικευμένη μυασθένεια gravis (gMG) και διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD). Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η κεφαλαλγία (παρουσιάστηκε κυρίως κατά την αρχική φάση χορήγησης δόσης) και η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Αναλυτικός πίνακας των ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 1 παρατίθενται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν από αυθόρμητες αναφορές και σε ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένων μελετών για ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOSD. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με συχνότητα πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) ή σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) με την εκουλιζουμάμπη, κατηγοριοποιούνται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά προτιμώμενο όρο. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG και NMOSD, καθώς επίσης και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)	Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)	Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)	Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Πνευμονία, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Βρογχίτιδα, Ρινοφαρυγγίτιδα, Ουρολοίμωξη, Έρπης στοματικός	Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη ^β , Σηψαιμία, Σηπτική καταπληξία, Περιτονίτιδα, Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, Μυκητίαση, Ιογενής λοίμωξη, Απόστημα ^α , Κυτταρίτιδα, Γρίπη, Γαστρεντερική λοίμωξη, Κυστίτιδα, Λοίμωξη, Παραρρινοκολπίτιδα, Λοίμωξη των ούλων	Λοίμωξη από <i>Aspergillus</i> ^γ , Αρθρίτιδα βακτηριακή ^γ , Γονοκοκκική λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, Λοίμωξη από <i>Haemophilus influenzae</i> , Λεύκη
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστει και πολύποδες)				Κακώθης μελάνωμα, Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Λευκοπενία, Αναιμία	Θρομβοπενία, Λεμφοπενία	Αιμόλυση*, Μη φυσιολογικός παράγοντας πήξης, Συγκόλληση των ερυθροκυττάρων, Νόσος ηκτικότητας
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Αναφυλακτική αντίδραση, Υπερευαισθησία	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος				Νόσος του Basedow
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			Όρεξη μειωμένη	
Ψυχιατρικές διαταραχές		Αϋπνία	Κατάθλιψη, Άγχος, Διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, Διαταραχή ύπνου	Ανώμαλα όνειρα
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Ζάλη	Παραισθησία, Τρόμος, Δυσγευσία, Συγκοπή	
Οφθαλμικές διαταραχές			Όραση θαμπή	Ερεθισμός του επιπεφυκότα
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου			Εμβοές, Ίλιγγος	
Καρδιακές διαταραχές			Αίσθημα παλμών	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση	Ταχέως εξελισσόμενη υπέρταση, Υπόταση, Έξαψη, Φλεβική διαταραχή	Αιμάτωμα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βήχας, Στοματοφαρυγγικό άλγος	Δύσπνοια, Επίσταξη, Ερεθισμός του λαιμού, Ρινική συμφόρηση, Ρινόρροια	
Διαταραχές του γαστρεντερικού		Διάρροια, Έμετος, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος	Δυσκοιλιότητα, Δυσπεψία, Διάταση της κοιλίας	Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, Άλγος των ούλων
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων				Ίκτερος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, Κνησμός, Αλωπεκία	Κνίδωση, Ερύθημα, Πετέχειες, Υπεριδρωσία, Ξηροδερμία, Δερματίτιδα	Αποχρωματισμός δέρματος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με το MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)	Σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία, Μυαλγία, Άλγος άκρου	Μυϊκοί σπασμοί, Οστικός πόνος, Οσφυαλγία, Αυχέναλγία,	Τρισμός, Διόγκωση άρθρωσης
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών			Νεφρική δυσλειτουργία, Δυσουρία, Αιματουρία	
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού			Αυτόματη στύση πέους	Διαταραχές εμμήνου ρύσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		Πυρεξία, Κόπωση, Γριππώδης συνδρομή	Οίδημα, Θωρακική δυσφορία, Εξασθένηση, Θωρακικό άλγος, Άλγος της θέσης έγχυσης, Ρίγη	Εξαγγείωση, Παραίσθησία της θέσης έγχυσης, Αίσθημα καύσου
Παρακλινικές εξετάσεις			Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη, Αιματοκρίτης μειωμένος, Αιμοσφαιρίνη μειωμένη	Δοκιμασία Coombs θετική ^γ
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση		

Συμπεριλαμβανόμενες μελέτες: άσθμα (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), δερματομυοσίτιδα (C99-006), ανθεκτική gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), διαταραχή του φάσματος ασθeneιών της οπτικής νευρομυελίτιδας (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), ΠΝΑ (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), ψωρίαση (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA έκδοση 24.1.

* Βλ. «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών».

^α Το «Απόστημα» περιλαμβάνει την ακόλουθη ομάδα προτιμώμενων όρων: απόστημα του άκρου, απόστημα παχέος εντέρου, νεφρικό απόστημα, υποδόριο απόστημα, οδοντικό απόστημα, ηπατοσπληνικό απόστημα, περιορθικό απόστημα, απόστημα του ορθού.

^β Η «Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη» περιλαμβάνει την ακόλουθη ομάδα προτιμώμενων όρων: λοίμωξη από μηνιγγιτιδόκοκκο, σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα, λοίμωξη από *Neisseria*.

^γ Ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν σε αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε όλες τις κλινικές μελέτες, η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο, η οποία είναι μια συχνή εκδήλωση των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί άλλα περιστατικά με τα είδη *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της σηψαιμίας από *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, απροσδιόριστα είδη *Neisseria*.

Σε ασθενείς με ΠΝΑ ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της εκουλιζουμάμπης. Όπως συμβαίνει με όλες τις πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αιμόλυσης στην περίπτωση παράληψης ή καθυστέρησης λήψης της δόσης εκουλιζουμάμπης σε κλινικές δοκιμές ΠΝΑ (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί επιπλοκές θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας στην περίπτωση παράλειψης ή καθυστέρησης λήψης της δόσης εκουλιζουμάμπης σε κλινικές δοκιμές aHUS.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε παιδιά και εφήβους ασθενείς με ΠΝΑ (ηλικίας 11 ετών έως κάτω των 18 ετών) που συμπεριελήφθησαν στην παιδιατρική μελέτη M07-005 για ΠΝΑ, το προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΝΑ. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν η κεφαλαλγία.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Πληθυσμός ηλικιωμένων

Δεν αναφέρθηκε καμία συνολική διαφορά στην ασφάλεια μεταξύ των ηλικιωμένων (ηλικίας ≥ 65 ετών) και των νεότερων ασθενών με ανθεκτική gMG (ηλικίας < 65 ετών) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς με άλλες νόσους

Δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια προερχόμενα από άλλες κλινικές μελέτες

Δεδομένα τεκμηρίωσης της ασφάλειας ελήφθησαν από 12 ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες στο πλαίσιο των οποίων εκτέθηκαν στην εκουλιζουμάμπη 934 ασθενείς προερχόμενοι από άλλους πληθυσμούς ασθενών που δεν έπασχαν από ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD. Υπήρξε ένας μη εμβολιασμένος ασθενής στον οποίο διαγνώστηκε ιδιοπαθής μεμβρανώδης σπειραματονεφροπάθεια και ο οποίος υπέστη μηνιγγιτιδοκοκκική μηνιγγίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που δεν έπασχαν από ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD, ήταν παρόμοιες με εκείνες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, ανθεκτική gMG ή NMOSD (βλ. πίνακα 1 παραπάνω). Δεν προέκυψαν συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες από τις εν λόγω κλινικές δοκιμές.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας σε καμία από τις κλινικές μελέτες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AJ01

Το BEKEMV είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: www.ema.europa.eu.

Το BEKEMV είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG_{2/4k}, το οποίο δεσμεύεται στην ανθρώπινη πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και αναστέλλει την ενεργοποίησή του

τερματικού συμπληρώματος. Το αντίσωμα του BEKEMV περιλαμβάνει ανθρώπινης προέλευσης σταθερές περιοχές και περιοχές καθορισμού της συμπληρωματικότητας προερχόμενες από ποντικό και προσδεμένες μέσω εμβολιασμού στις ανθρώπινες μεταβλητές περιοχές πλαισίου της ελαφριάς και της βαριάς αλυσίδας. Το BEKEMV αποτελείται από δύο βαριές αλυσίδες των 448 αμινοξέων και από δύο ελαφριές αλυσίδες των 214 αμινοξέων και έχει μοριακό βάρος περίπου 148 kDa.

Το BEKEMV παράγεται σε μια κυτταρική γραμμή CHO και καθαρίζεται μέσω χρωματογραφίας συγγένειας και χρωματογραφίας ιοντοανταλλαγής. Η διαδικασία παρασκευής της χύδην δραστικής ουσίας περιλαμβάνει επίσης ειδικές διαδικασίες αδρανοποίησης ιών και καθαρισμού.

Μηχανισμός δράσης

Η εκουλιζουμάμπη, η δραστική ουσία του BEKEMV, είναι ένας αναστολέας του τερματικού συμπληρώματος ο οποίος δεσμεύεται ειδικά, με υψηλή συγγένεια, στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη διάσπασή του σε C5a και C5b και αποτρέποντας τη δημιουργία του συμπλέγματος C5b-9 του τερματικού συμπληρώματος. Η εκουλιζουμάμπη διατηρεί τα πρώιμα συστατικά της ενεργοποίησης του συμπληρώματος τα οποία είναι απαραίτητα για την οψωνινοποίηση των μικροοργανισμών και την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Σε ασθενείς με ΠΝΑ, η μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του τερματικού συμπληρώματος και η επακόλουθη μεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα ενδαγγειακή αιμόλυση παρεμποδίζονται με τη θεραπεία με το BEKEMV.

Στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΝΑ, για την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της μεσολαβούμενης από το τερματικό συμπλήρωμα ενδαγγειακής αιμόλυσης επαρκούν συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό της τάξης των 35 μικρογραμμάτων/ml περίπου.

Η χρόνια χορήγηση του BEKEMV σε ασθενείς με ΠΝΑ είχε ως αποτέλεσμα μια ταχεία και διατηρούμενη μείωση της μεσολαβούμενης από το συμπλήρωμα αιμολυτικής δράσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της εκουλιζουμάμπης στη θεραπεία ασθενών με ΠΝΑ με αιμόλυση αξιολογήθηκαν σε μια τυχαίοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων (C04-001). Ασθενείς με ΠΝΑ υποβλήθηκαν επίσης σε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη στο πλαίσιο μιας μελέτης μονού σκέλους διάρκειας 52 εβδομάδων (C04-002) και μιας μακροχρόνιας μελέτης επέκτασης (E05-001). Πριν από τη λήψη εκουλιζουμάμπης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου. Σε όλες τις μελέτες, η δόση της εκουλιζουμάμπης ήταν 600 mg χορηγούμενη κάθε 7 ± 2 ημέρες επί 4 εβδομάδες, ακολουθούμενη, μετά την παρέλευση των 4 εβδομάδων, από τη χορήγηση 900 mg κάθε 7 ± 2 ημέρες και, εν συνεχεία, από δόση 900 mg κάθε 14 ± 2 ημέρες για την υπόλοιπη διάρκεια της μελέτης. Η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 25 – 45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά). Για το χαρακτηρισμό της φυσικής πορείας της ΠΝΑ σε ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία και των κλινικών εκβάσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, δημιουργήθηκε επίσης ένα μη παρεμβατικό μητρώο παρακολούθησης σε ασθενείς με ΠΝΑ (M07-001).

Στη μελέτη C04-001 (TRIUMPH), ασθενείς με ΠΝΑ με τουλάχιστον 4 μεταγίσεις κατά τους 12 προηγούμενους μήνες, αναλογία ερυθρών αιμοσφαιρίων τύπου ΠΝΑ σε ποσοστό τουλάχιστον 10%, διαπιστωμένη κατόπιν ανίχνευσης με κυτταρομετρία ροής, και με επίπεδα αιμοπεταλίων τουλάχιστον 100.000/μικρολίτρο, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εκουλιζουμάμπη (n = 43) είτε εικονικό φάρμακο (n = 44). Πριν από την τυχαιοποίηση, όλοι οι ασθενείς συμμετείχαν σε ένα στάδιο αρχικής παρακολούθησης ούτως ώστε να εκτιμηθεί η ανάγκη μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων και να οριστεί μια τιμή αναφοράς της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης ως δείκτης της σταθεροποίησης της αιμοσφαιρίνης και της έκβασης της μετάγγισης στον κάθε ασθενή. Η τιμή αναφοράς της αιμοσφαιρίνης σε συμπτωματικούς ασθενείς ήταν μικρότερη ή ίση με 9 g/dl, ενώ σε

ασυμπτωματικούς ασθενείς μικρότερη ή ίση με 7 g/dl. Τα πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης (ασθενείς οι οποίοι διατήρησαν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης άνω της τιμής αναφοράς και απέφυγαν τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων καθ' όλη τη διάρκεια των 26 εβδομάδων της μελέτης) και η ανάγκη μετάγγισης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η κόπωση και η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

Η αιμόλυση παρακολούθηθηκε κυρίως μέσω του υπολογισμού των επιπέδων της LDH ορού, ενώ η αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων τύπου ΠΝΑ προσδιορίστηκε μέσω κυτταρομετρίας ροής. Οι ασθενείς υπό αντιπηκτική θεραπεία και συστηματική θεραπεία με κορτικοστεροειδή κατά την έναρξη της θεραπείας συνέχισαν τη λήψη αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Καταγράφηκαν τα βασικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη (βλ. πίνακα 2).

Στο πλαίσιο της μη ελεγχόμενης μελέτης C04-002 (SHEPHERD), σε ασθενείς με ΠΝΑ με μία τουλάχιστον μετάγγιση στους 24 προηγούμενους μήνες και με τουλάχιστον 30.000 αιμοπετάλια/μικρολίτρο χορηγήθηκε εκουλιζουμάμπη επί διάστημα 52 εβδομάδων. Τα ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα περιλάμβαναν αντιθρομβωτικούς παράγοντες στο 63% των ασθενών και συστηματικά κορτικοστεροειδή στο 40% των ασθενών. Τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη παρατίθενται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες C04-001 και C04-002

Παράμετρος	C04-001		C04-002
	Εικονικό φάρμακο N = 44	Εκουλιζουμάμπη N = 43	Εκουλιζουμάμπη N = 97
Μέση ηλικία (τυπική απόκλιση)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Φύλο – θήλυ (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Ιστορικό απλαστικής αναιμίας ή μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Συγχορηγούμενα αντιπηκτικά (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Συγχορηγούμενα στεροειδή/ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Διακοπή θεραπείας	10	2	1
Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (PRBC) τους προηγούμενους 12 μήνες (διάμεση τιμή (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0) ⁴
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hgb) (g/dl) ως προς την τιμή αναφοράς (τυπική απόκλιση)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Δεν εφαρμόζεται
Επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) πριν από τη θεραπεία (διάμεση τιμή, U/L)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στην έναρξη της θεραπείας (διάμεση τιμή, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Στη μελέτη TRIUMPH, οι υπό μελέτη ασθενείς που έλαβαν εκουλιζουμάμπη εμφάνισαν, σε σύγκριση με τους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο, σημαντικά μειωμένα επίπεδα ($p < 0,001$) αιμόλυσης και κατ' επέκταση βελτίωση της αναιμίας, όπως υποδεικνύεται από την αυξημένη σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης και την υποχώρηση της ανάγκης μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων (βλ. πίνακα 3). Οι επιδράσεις αυτές παρατηρήθηκαν σε ασθενείς και των τριών υποομάδων στους οποίους μεταγγίστηκαν ερυθρά αιμοσφαίρια πριν από την έναρξη της μελέτης (4 - 14 μονάδες, 15 - 25 μονάδες, > 25 μονάδες). Μετά από 3 εβδομάδες θεραπείας με εκουλιζουμάμπη, οι ασθενείς ανέφεραν μείωση της κόπωσης και βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητα ζωής. Λόγω του μεγέθους του δείγματος και της διάρκειας της μελέτης, δεν κατέστη εφικτός ο προσδιορισμός των επιδράσεων της εκουλιζουμάμπης στα θρομβωτικά επεισόδια. Στο πλαίσιο της μελέτης SHEPHERD, 96 εκ των 97 συμμετεχόντων ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη (ένας ασθενής απεβίωσε λόγω θρομβωτικού επεισοδίου). Όπως προέκυψε από τη μέτρηση των επιπέδων της LDH ορού, καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας διατηρήθηκε μια μείωση της ενδαγγειακής αιμόλυσης, η οποία συνοδεύτηκε από αυξημένη αποφυγή της μετάγγισης, υποχώρηση της ανάγκης για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων και μειωμένη κόπωση (βλ. πίνακα 3).

Πίνακας 3. Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στις μελέτες C04-001 και C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Εικονικό φάρμακο N = 44	Εκουλιζουμάμπη N = 43	Τιμή P	Εκουλιζουμάμπη N = 97	Τιμή P
Ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στο τέλος της μελέτης	0	49	< 0,001	Δεν εφαρμόζεται	
Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια που μεταγγίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας (διάμεση τιμή)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Αποφυγή της μετάγγισης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, U/L)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001
Περιοχή της LDH κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης (AUC) στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, U/L × Ημέρα)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο τέλος της μελέτης (διάμεση τιμή, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-κόπωση (μέγεθος επίδρασης)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Τα αποτελέσματα της μελέτης C04-002 αναφέρονται σε συγκρίσεις πριν και μετά τη θεραπεία.

Από τους 195 ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες C04-001, C04-002 και σε άλλες αρχικές μελέτες, οι ασθενείς ΠΝΑ υπό θεραπεία με εκουλιζουμάμπη συμμετείχαν σε μια μακροχρόνια μελέτη επέκτασης (E05-001). Σε όλους τους ασθενείς διατηρήθηκε η μείωση της ενδαγγειακής αιμόλυσης καθ' όλη την περίοδο έκθεσης στην εκουλιζουμάμπη, η διάρκεια της οποίας κυμάνθηκε από 10 έως 54 μήνες. Κατά την περίοδο αυτή, τα θρομβωτικά επεισόδια που εκδηλώθηκαν με την εκουλιζουμάμπη ήταν λιγότερα από ό,τι πριν από την έναρξη της θεραπείας για το ίδιο χρονικό διάστημα. Εντούτοις, η διαπίστωση αυτή έγινε στο πλαίσιο των μη ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών.

Το μητρώο της ΠΝΑ (M07-001) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της εκουλιζουμάμπης σε ασθενείς με ΠΝΑ χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων RBC. Αυτοί οι ασθενείς είχαν υψηλή ενεργότητα της νόσου οριζόμενη από υψηλή αιμόλυση ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) και την παρουσία σχετιζόμενων κλινικών συμπτωμάτων: κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, λαχάνιασμα (δύσπνοια), αναιμία (αιμοσφαιρίνη $< 100 \text{ g/l}$), μείζονος σημασίας αγγειακή ανεπιθύμητη ενέργεια (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία.

Στο μητρώο της ΠΝΑ, στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη παρατηρήθηκε ότι μειώθηκε η αιμόλυση και τα σχετιζόμενα συμπτώματα. Στους 6 μήνες, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων RBC που έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη είχαν σημαντικά ($p < 0,001$) μειωμένα επίπεδα LDH (διάμεση τιμή LDH 305 U/L, βλ. πίνακα 4). Επιπροσθέτως, το 74% των ασθενών χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων και οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη εμφάνισαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στη βαθμολογία FACIT-κόπωση (δηλαδή, αύξηση κατά 4 βαθμούς ή περισσότερους) και το 84% στη βαθμολογία κόπωσης EORTC (δηλαδή, μείωση κατά 10 βαθμούς ή περισσότερους).

Πίνακας 4. Εκβάσεις αποτελεσματικότητας (επίπεδα LDH και FACIT-κόπωση) σε ασθενείς με ΠΝΑ χωρίς ιστορικό μεταγγίσεων στο μητρώο M07-001

M07-001	
Παράμετρος	Εκουλιζουμάμπη Χωρίς μετάγγιση
Επίπεδο LDH κατά την έναρξη (διάμεση τιμή, U/L)	N = 43 1.447
Επίπεδο LDH στους 6 μήνες (διάμεση τιμή, U/L)	N = 36 305
Βαθμολογία FACIT-κόπωση κατά την έναρξη (διάμεση τιμή)	N = 25 32
Βαθμολογία FACIT-κόπωση κατά την τελευταία διαθέσιμη αξιολόγηση (διάμεση τιμή)	N = 31 44

Η βαθμολογία FACIT-κόπωση μετράται σε μια κλίμακα από 0 - 52, με τις υψηλότερες τιμές να υποδεικνύουν λιγότερη κόπωση

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

Ένα σύνολο 7 παιδιατρικών ασθενών με ΠΝΑ, με διάμεσο βάρος 57,2 kg (εύρος από 48,6 έως 69,8 kg) και ηλικίας από 11 έως 17 ετών (διάμεση ηλικία: 15,6 έτη), έλαβαν εκουλιζουμάμπη στη μελέτη M07-005.

Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη στο προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικό πληθυσμό σχετίστηκε με μείωση της ενδαγγειακής αιμόλυσης όπως μετρήθηκε από το επίπεδο της LDH στον ορό. Είχε επίσης ως αποτέλεσμα μια σημαντική μείωση ή απομάκρυνση των μεταγγίσεων αίματος και μια τάση για συνολική βελτίωση στη γενική κατάσταση. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ εμφανίζεται να είναι σε συμφωνία με αυτήν που

παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΝΑ που εισήχθησαν στις βασικές μελέτες ΠΝΑ (C04-001 και C04-002) (βλ. πίνακες 3 και 5).

Πίνακας 5. Εκβάσεις αποτελεσματικότητας στην παιδιατρική μελέτη ΠΝΑ M07-005

	Μέση τιμή (SD)	Τιμή P	
		Προσημικός βαθμολογικός έλεγχος Wilcoxon	Έλεγχος t κατά ζεύγη παρατηρήσεων
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της τιμής LDH (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/L × ημέρα)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες στην ελεύθερη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς τύπου III RBC μέγεθος κλώνου (ποσοστό μη φυσιολογικών κυττάρων)	1,80 (358,1)		
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ 4.0 γενικής βασικής κλίμακας (ασθενείς)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ 4.0 γενικής βασικής κλίμακας (γονείς)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ πολυπαραγοντική κόπωση (ασθενείς)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Μεταβολή από την τιμή αναφοράς στις 12 εβδομάδες της PedsQL™ πολυπαραγοντική κόπωση (γονείς)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική και μεταβολισμός της δραστικής ουσίας

Βιομετασχηματισμός

Τα ανθρώπινα αντισώματα υφίστανται ενδοκυττάρια πέψη στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Η εκουλιζουμάμπη περιέχει μόνο φυσικά αμινοξέα και δεν έχει γνωστούς ενεργούς μεταβολίτες. Τα ανθρώπινα αντισώματα καταβολίζονται κατά κύριο λόγο από λυσοσωμικά ένζυμα σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα.

Αποβολή

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την αξιολόγηση της απέκκρισης/αποβολής της εκουλιζουμάμπης μέσω της ηπατικής, νεφρικής, πνευμονικής και γαστρεντερικής οδού. Στα φυσιολογικά νεφρά, τα αντισώματα δεν απεκκρίνονται. Αποκλείονται από τη διαδικασία διήθησης λόγω του μεγέθους τους.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Για τον προσδιορισμό των φαρμακοκινητικών παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε πρότυπο μονοδιαμερισματικό μοντέλο σε 40 ασθενείς με ΠΝΑ, μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων. Η μέση κάθαρση ήταν $0,31 \pm 0,12$ ml/hr/kg, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν $110,3 \pm 17,9$ ml/kg και ο μέσος

χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ήταν $11,3 \pm 3,4$ ημέρες. Η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε έως τις 4 εβδομάδες με χρήση του δοσολογικού σχήματος ενηλίκων για την ΠΝΑ.

Σε ασθενείς με ΠΝΑ, η φαρμακοδυναμική δραστηριότητα συσχετίζεται ευθέως με τις συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης στον ορό και η διατήρηση των κατώτατων επιπέδων άνω των ≥ 35 μικρογραμμάτων/ml έχει ως αποτέλεσμα την ουσιαστικά πλήρη αναστολή της αιμολυτικής δραστηριότητας στην πλειονότητα των ασθενών με ΠΝΑ.

Η κάθαρση και ο χρόνος ημίσειας ζωής της εκουλιζουμάμπης αξιολογήθηκαν επίσης κατά τη διάρκεια των παρεμβάσεων απομάκρυνσης του πλάσματος και επαναμετάγγισης των έμμορφων στοιχείων. Η απομάκρυνση του πλάσματος και επαναμετάγγιση των έμμορφων στοιχείων είχε ως αποτέλεσμα μια μείωση περίπου 50% στις συγκεντρώσεις της εκουλιζουμάμπης μετά από την πάροδο 1 ώρας και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της εκουλιζουμάμπης μειώθηκε στις 1,3 ώρες. Η φαρμακοδυναμική δραστηριότητα που μετρήθηκε με τις συγκεντρώσεις του ελεύθερου C5 $< 0,5$ μικρογραμμάτια/ml, συσχετίζεται με ουσιαστικά πλήρη αποκλεισμό της δράσης του τερματικού συμπληρώματος σε ασθενείς με ΠΝΑ.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν έχουν διεξαχθεί αποκλειστικές μελέτες για την αξιολόγηση της φαρμακοκινητικής της εκουλιζουμάμπης σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών που προσδιορίζονται βάσει φύλου, φυλής, ηλικίας (γηριατρικοί ασθενείς) ή της παρουσίας νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας.

ΦΚ ανάλυση πληθυσμού στα δεδομένα που συλλέχθηκαν από όλες τις μελέτες της εκουλιζουμάμπης έδειξαν ότι το φύλο, η φυλή, η ηλικία (γηριατρικοί ασθενείς) ή η παρουσία νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας δεν επηρεάζουν τη ΦΚ της εκουλιζουμάμπης. Το σωματικό βάρος ήταν μια σημαντική συμμεταβλητή που οδήγησε σε χαμηλότερη κάθαρση της εκουλιζουμάμπης στους παιδιατρικούς ασθενείς, απαιτώντας δοσολογία βασισμένη στο βάρος στους παιδιατρικούς ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της εκουλιζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (ηλικίας από 11 έως λιγότερο από 18 ετών) με δοσολογικό σχήμα βασισμένο στο σωματικό βάρος αξιολογήθηκε στη μελέτη M07-005.

Το βάρος ήταν μια σημαντική συμμεταβλητή που έχει αποτέλεσμα τη χαμηλότερη κάθαρση της εκουλιζουμάμπης 0,0105 l/h σε εφήβους ασθενείς με ΠΝΑ.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ειδικότητα της εκουλιζουμάμπης για το C5 στον ανθρώπινο ορό αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες *in vitro*.

Η διασταυρούμενη αντιδραστικότητα της εκουλιζουμάμπης με ιστούς εκτιμήθηκε μέσω αξιολόγησης της πρόσδεσής της σε σειρά 38 ανθρώπινων ιστών. Η έκφραση της C5 στη σειρά των ανθρώπινων ιστών που εξετάστηκαν στη συγκεκριμένη μελέτη συμφωνεί με τις σχετικές δημοσιευμένες εκθέσεις, καθώς η παρουσία της C5 έχει αναφερθεί στους λείους μυς, στους γραμμωτούς μυς και στο εγγύς νεφροσωληναριακό επιθήλιο. Δεν παρατηρήθηκε μη αναμενόμενη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα με ιστούς.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε ζώα με την εκουλιζουμάμπη λόγω έλλειψης φαρμακολογικής δράσης σε μη ανθρώπινα είδη.

Σε μια μελέτη τοξικότητας διάρκειας 26 εβδομάδων η οποία διεξήχθη σε ποντικούς με υποκατάστατο αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης C5 του ποντικού, η θεραπεία δεν επηρέασε καμία από τις υπό εξέταση παραμέτρους τοξικότητας. Η αιμολυτική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της μελέτης ανεστάλη αποτελεσματικά τόσο στους αρσενικούς όσο και στους θηλυκούς ποντικούς.

Στις μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας που διενεργήθηκαν σε ποντικούς με ένα υποκατάστατο αντίσωμα αναστολής του τερματικού συμπληρώματος, που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ασφάλειας του αποκλεισμού της C5 για την αναπαραγωγική ικανότητα, δεν παρατηρήθηκαν σαφείς επιδράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία. Αυτές οι μελέτες περιλάμβαναν την αξιολόγηση της γονιμότητας και της πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης, της αναπτυξιακής τοξικότητας και της προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης.

Κατά τη μητρική έκθεση στο αντίσωμα στο στάδιο της οργανογένεσης, παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις νεφρικής δυσπλασίας και μία περίπτωση ομφαλοκήλης μεταξύ των 230 νεογνών τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν εκτεθεί στη μέγιστη δόση αντισωμάτων (περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση εκουλιζουμάμπης για τον άνθρωπο, κατ' αναλογία προς το σωματικό βάρος). Εντούτοις, η έκθεση δεν επέφερε αύξηση στην απώλεια των εμβρύων ούτε στο θάνατο των νεογνών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση του δυναμικού γονοτοξικότητας και καρκινογένεσης της εκουλιζουμάμπης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ
Νατρίου υδροξείδιο
Εδετικό δινάτριο (EDTA)
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 80
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Μετά την αραιώση, η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για τα εξής:

- Ασκοί IV από πολυολεφίνη: 14 ημέρες στους 2 °C έως 8 °C και στη συνέχεια έως 48 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου
- Ασκοί IV από PVC: 48 ώρες στους 2 °C έως 8 °C ή σε θερμοκρασία δωματίου

Από μικροβιολογικής άποψης, το, προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Αν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και θα πρέπει κανονικά να μην είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός αν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Τα φιαλίδια του BEKEMV στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν εκτός ψυγείου για μία μόνο περίοδο διάρκειας έως και 7 ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου το προϊόν μπορεί να επαναποθετηθεί στο ψυγείο.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με ελαστομερικό πώμα και σφράγιση αλουμινίου με αποσπώμενο πώμα τύπου flip-off.

Μέγεθος συσκευασίας του ενός φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του BEKEMV πρέπει να επιθεωρείται οπτικά ούτως ώστε να μην περιέχει σωματίδια και να μην έχει αλλοιωθεί το χρώμα.

Οδηγίες

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα όσους αφορούν την ασηψία.

Με μια αποστειρωμένη σύριγγα, αφαιρέστε τη συνολική ποσότητα BEKEMV από το(α) φιαλίδιο(α).

Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε ασκό έγχυσης.

Αραιώστε το BEKEMV προσθέτοντας στον ασκό έγχυσης ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5% ως αραιωτικό μέσο, έως ότου προκύψει τελική συγκέντρωση 5 mg/ml.

Ο τελικός όγκος ενός αραιωμένου διαλύματος 5 mg/ml είναι 60 ml για δόσεις των 300 mg, 120 ml για δόσεις των 600 mg και 180 ml για δόσεις των 900 mg. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο.

Ανακινήστε ελαφρά τον ασκό έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα, ούτως ώστε το φαρμακευτικό προϊόν να αναμειχθεί καλά με το αραιωτικό.

Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να σταθεροποιείται στη θερμοκρασία δωματίου μέσω έκθεσης σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένο περιεχόμενο του φιαλιδίου.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1727/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Σιγκαπούρη 637026

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα έλθει σε συμφωνία με κάθε αρμόδια εθνική αρχή όσον αφορά στα επιμέρους στοιχεία του ελεγχόμενου συστήματος διανομής φαρμάκων και εκπαιδευτικού υλικού συμπεριλαμβανομένης της κάρτας ασφάλειας ασθενούς, το οποίο καλείται να υλοποιήσει σε εθνικό επίπεδο ούτως ώστε να διασφαλίζεται ότι:

1. Όλοι οι επαγγελματίες υγείας που ενδέχεται να συνταγογραφήσουν εκουλιζουμάμπη λαμβάνουν το κατάλληλο εκπαιδευτικό υλικό.
2. Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με εκουλιζουμάμπη λαμβάνουν μια κάρτα ασφάλειας ασθενούς.
3. Η διανομή του φαρμάκου θα είναι δυνατή μόνο μετά από γραπτή επιβεβαίωση ότι ο ασθενής υπεβλήθη ή θα υποβληθεί σε εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου και/ή σε αντιβιοτική προφύλαξη.
4. Έχουν σταλεί στους συνταγογράφους υπενθυμίσεις σχετικά με τον εμβολιασμό.

Το εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να συμφωνηθεί με την Αρμόδια Εθνική Αρχή και πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα:

- Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό των ιατρών για τη συνταγογράφηση
- Φύλλο οδηγιών χρήσης
- Ενημερωτικά φυλλάδια ασθενών/γονέων
- Κάρτα ασφάλειας ασθενούς

Οι οδηγοί των ιατρών για τη συνταγογράφηση πρέπει να είναι ξεχωριστοί για την κάθε ένδειξη και να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης και σηψαιμίας, κυρίως από *Neisseria meningitidis* και άλλα είδη *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.
- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Η ανάγκη για τους ασθενείς να εμβολιάζονται κατά της *Neisseria meningitidis* δύο εβδομάδες πριν από τη λήψη εκουλιζουμάμπης και/ή τη λήψη αντιβιοτικής προφύλαξης.
- Η απαίτηση για εμβολιασμό σε παιδιά κατά του πνευμονιόκοκκου και του *Haemophilus influenzae* πριν από τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Υπάρχει σημαντικός κίνδυνος λοίμωξης από *Aspergillus* σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητούν παράγοντες κινδύνου και σημεία και συμπτώματα λοίμωξης από *Aspergillus*. Θα πρέπει να περιλαμβάνονται πρακτικές συμβουλές προκειμένου να μετριαστεί ο κίνδυνος.
- Ο κίνδυνος αντιδράσεων κατά την έγχυση, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και συμβουλές σχετικά με την παρακολούθηση μετά την έγχυση.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων στην εκουλιζουμάμπη.
- Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης μετά από διακοπή της εκουλιζουμάμπης και αναβολή της χορήγησης, τα κριτήριά της, η απαιτούμενη μετά τη θεραπεία παρακολούθηση και η προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπισή της (μόνο για την ΠΝΑ).
- Προειδοποίηση ότι το προϊόν περιέχει σορβιτόλη και οι κίνδυνοι για τους ασθενείς με ΗΦΙ όταν εκτίθενται ενδοφλεβίως στη σορβιτόλη.
- Αντένδειξη του BEKEMV για ασθενείς με ΗΦΙ (ανεξαρτήτως ηλικίας) και για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, τα οποία ενδέχεται να μην έχουν ακόμα διαγνωστεί με ΗΦΙ.
- Η ανάγκη για επεξήγηση και διασφάλιση ότι οι ασθενείς/φροντιστές έχουν κατανοήσει:
 - τους κινδύνους της θεραπείας με εκουλιζουμάμπη
 - τα σημεία και τα συμπτώματα της σηψαιμίας/σοβαρής λοίμωξης και τι μέτρα πρέπει να ληφθούν
 - τους οδηγούς ασθενούς/φροντιστή και το περιεχόμενό τους
 - την ανάγκη να έχουν μαζί τους την κάρτα ασφάλειας ασθενούς και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη

- ο την απαίτηση για εμβολιασμούς/αντιβιοτική προφύλαξη
- ο τους κινδύνους σοβαρών μεταβολικών βλαβών λόγω της θεραπείας με BEKEMV αν ο ασθενής έχει επίσης HFI

Οι οδηγοί των ασθενών/γονέων πρέπει να είναι ξεχωριστοί για την κάθε ένδειξη και να περιέχουν τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η θεραπεία με εκουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης, κυρίως από *Neisseria meningitidis* και άλλα είδη *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.
- Τα σημεία και τα συμπτώματα σοβαρής λοίμωξης και την ανάγκη για λήψη επείγουσας ιατρικής φροντίδας.
- Την κάρτα ασφάλειας ασθενούς και την ανάγκη να την έχουν μαζί τους και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Η σπουδαιότητα του εμβολιασμού κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη και/ή της λήψης αντιβιοτικής προφύλαξης.
- Η ανάγκη των παιδιών για εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου και του *Haemophilus influenzae* πριν τη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη.
- Ο κίνδυνος αντιδράσεων κατά την έγχυση εκουλιζουμάμπης, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, και η ανάγκη για κλινική παρακολούθηση μετά την έγχυση.
- Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης (για ασθενείς με ΠΝΑ) μετά από διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματά της και τις συστάσεις να συμβουλευούνται το θεράποντα ιατρό, πριν τη διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων εκουλιζουμάμπης.
- Οι κίνδυνοι σοβαρών μεταβολικών βλαβών (πιθανώς απειλητικών για τη ζωή) λόγω της θεραπείας με BEKEMV αν ο ασθενής έχει επίσης HFI.
- Αντένδειξη του BEKEMV για ασθενείς με HFI (ανεξαρτήτως ηλικίας) και για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, τα οποία ενδέχεται να μην έχουν ακόμα διαγνωστεί με HFI.

Η κάρτα ασφάλειας ασθενούς θα πρέπει να περιέχει:

- Τα σημεία και τα συμπτώματα των λοιμώξεων και της σηψαιμίας.
- Προειδοποιήσεις για αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας εάν παρουσιαστούν τα παραπάνω.
- Δήλωση ότι ο ασθενής λαμβάνει εκουλιζουμάμπη.
- Προειδοποίηση ότι το προϊόν περιέχει σορβιτόλη και οι πιθανώς απειλητικοί για τη ζωή κίνδυνοι για τους ασθενείς με HFI οι οποίοι εκτίθενται ενδοφλεβίως σε φάρμακα που περιέχουν σορβιτόλη.
- Αντένδειξη του BEKEMV για ασθενείς με HFI (ανεξαρτήτως ηλικίας) και για παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, τα οποία ενδέχεται να μην έχουν ακόμα διαγνωστεί με HFI.
- Στοιχεία επικοινωνίας όπου ένας επαγγελματίας υγείας μπορεί να λάβει περισσότερες πληροφορίες.

Ο ΚΑΚ θα στέλνει κάθε χρόνο στους συνταγογράφους ή τους φαρμακοποιούς που συνταγογραφούν/διαθέτουν το BEKEMV μια υπενθύμιση ώστε ο συνταγογράφος/φαρμακοποιός να ελέγχει εάν ο (επαν)εμβολιασμός κατά του *Neisseria meningitidis* απαιτείται σε ασθενείς του/της που υποβάλλονται σε θεραπεία με BEKEMV.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΒΕΚΕΜΒ 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
εκουλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg εκουλιζουμάμπης (10 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο, εδετικό δινάτριο (EDTA), σορβιτόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 30 ml (10 mg/ml)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Κατόπιν αραίωσης, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Σε ασθενείς με κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI) και σε παιδιά ηλικίας < 2 ετών, αυτό το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται λόγω της περιεκτικότητας σε σορβιτόλη.
Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1727/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΒΕΚΕΜV 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
εκουλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg εκουλιζουμάμπης (10 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό οξύ, νατρίου υδροξείδιο, εδετικό δινάτριο (EDTA), σορβιτόλη, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.
Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο των 30 ml (10 mg/ml)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Κατόπιν αραίωσης, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/23/1727/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

BEKEMV 300 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση εκουλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το BEKEMV και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το BEKEMV
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το BEKEMV
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BEKEMV
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το BEKEMV και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το BEKEMV

Το BEKEMV περιέχει τη δραστική ουσία εκουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα. Η εκουλιζουμάμπη συνδέεται και αναστέλλει μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη του οργανισμού η οποία προκαλεί φλεγμονή και έτσι αποτρέπει τα συστήματα του σώματός σας να επιτεθούν και να καταστρέψουν τα ευάλωτα κύτταρα του αίματος.

Ποια είναι η χρήση του BEKEMV

Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

Το BEKEMV χρησιμοποιείται για να θεραπεύσει ενήλικες και παιδιά οι οποίοι πάσχουν από μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα, γνωστή ως Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ). Σε ασθενείς με ΠΝΑ καταστρέφονται τα ερυθρά αιμοσφαίρια και που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλές συγκεντρώσεις αίματος (αναιμία), κόπωση, δυσλειτουργία, άλγος, σκούρα ούρα, δύσπνοια και θρομβώσεις. Η εκουλιζουμάμπη μπορεί να αναστείλει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα δικά του ευαίσθητα ΠΝΑ αιμοποιητικά κύτταρα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το BEKEMV

Μην χρησιμοποιήσετε το BEKEMV

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην εκουλιζουμάμη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε δυσανεξία στη φρουκτόζη, μια αρκετά σπάνια γενετική πάθηση όπου δεν παράγεται το ένζυμο που διασπά τη φρουκτόζη.
- Παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. Το φάρμακο αυτό περιέχει σορβιτόλη και η σορβιτόλη μπορεί να είναι θανατηφόρα στην κληρονομική δυσανεξία στη φρουκτόζη (HFI). Σε βρέφη και παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών, η HFI ενδέχεται να μην έχει ακόμα διαγνωστεί. (Βλ. ειδικές προειδοποιήσεις στο τέλος αυτής της παραγράφου κάτω από τον δευτερεύοντα τίτλο «Το BEKEMV περιέχει σορβιτόλη»).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της λοίμωξης από μηνιγγιτιδόκοκκο, εκτός εάν λαμβάνετε αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης μέχρι 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Κίνδυνος μηνιγγιτιδοκοκκικών και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*

Η αγωγή με BEKEMV μπορεί να μειώσει σημαντικά τη φυσική αντίσταση του οργανισμού στις λοιμώξεις, ιδίως έναντι ορισμένων οργανισμών που προκαλούν μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (σοβαρή λοίμωξη των επενδυματικών κυττάρων του εγκεφάλου και σπληνίτιδα) και άλλες λοιμώξεις από *Neisseria*, συμπεριλαμβανομένης της διάχυτης γονόρροιας.

Πριν πάρετε το BEKEMV, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας ούτως ώστε να εμβολιαστείτε κατά της *Neisseria meningitidis*, ενός οργανισμού που προκαλεί μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη, τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας, ή να λάβετε αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

Βεβαιωθείτε ότι δεν έχει παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από τον παλαιότερο εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου. Πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει το συγκεκριμένο είδος λοίμωξης. Για την πρόληψη της λοίμωξης ενδέχεται να χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα, τα οποία αποφασίζει ο γιατρός σας σύμφωνα με τις εκάστοτε εθνικές συστάσεις.

Εάν διατρέχετε κίνδυνο γονόρροιας, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Ο έγκαιρος εντοπισμός και η θεραπεία ορισμένων μορφών λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν BEKEMV είναι καίριας σημασίας. Για τον λόγο αυτό, θα σας δοθεί μια κάρτα που πρέπει να μεταφέρετε μαζί σας, στην οποία αναγράφονται συγκεκριμένα αρχικά συμπτώματα. Η κάρτα αυτή ονομάζεται «Κάρτα Ασφάλειας Ασθενούς».

Σε περίπτωση που εκδηλώσετε κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- κεφαλαλγία συνοδευόμενη από ναυτία ή έμετο
- κεφαλαλγία συνοδευόμενη από δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετός
- εξάνθημα
- σύγχυση
- έντονη μυαλγία σε συνδυασμό με συμπτώματα τύπου γρίπης
- φωτοευαισθησία.

Θεραπεία της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε απομακρυσμένη περιοχή όπου δεν είναι εφικτή η επικοινωνία με τον γιατρό σας ή η λήψη φαρμακευτικής αγωγής, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ως προληπτικό μέτρο ένα αντιβιοτικό για την καταπολέμηση της *Neisseria meningitidis*, το οποίο θα έχετε μαζί σας. Εάν αισθανθείτε οποιοδήποτε από τα προαναφερόμενα συμπτώματα, πρέπει να πάρετε τα αντιβιοτικά, σύμφωνα με τις οδηγίες του συνταγογράφου. Λάβετε υπόψη ότι, ακόμη και εάν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών, πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν.

Λοιμώξεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με BEKEMV, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πάσχετε από οποιαδήποτε λοίμωξη.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το BEKEMV περιέχει μια πρωτεΐνη και οι πρωτεΐνες μπορούν σε ορισμένους ανθρώπους να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Παιδιά και έφηβοι

Ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Ηλικιωμένοι

Δεν υπάρχουν ειδικές προφυλάξεις που απαιτούνται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας από 65 ετών και άνω.

Άλλα φάρμακα και BEKEMV

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 5 μήνες μετά τη θεραπεία σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το BEKEMV δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το BEKEMV περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 50 mg σορβιτόλης σε κάθε ml.

Η σορβιτόλη είναι πηγή φρουκτόζης. Εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε κληρονομική δυσανεξία στην φρουκτόζη (HFI), μια σπάνια γενετική διαταραχή, εσείς (ή το παιδί σας) δεν πρέπει να πάρετε αυτό το

φάρμακο. Ασθενείς με HFI δεν μπορούν να διασπάσουν τη φρουκτόζη, το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε HFI ή εάν το παιδί σας δεν μπορεί πλέον να καταναλώσει γλυκά φαγητά ή ποτά επειδή εμφανίζει τάση για έμετο, έμετο ή δυσάρεστες επιδράσεις, όπως φούσκωμα, κράμπες στο στομάχι ή διάρροια.

Νάτριο

Το BEKEMV περιέχει νάτριο όταν αραιώνεται με χλωριούχο νάτριο.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 0,34 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) ανά 180 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 17,0% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα. Θα πρέπει να το λάβετε αυτό υπόψη εάν είστε σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Όταν αραιώνεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%), το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει 0,18 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) ανά 180 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 9,0% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα. Θα πρέπει να το λάβετε αυτό υπόψη εάν είστε σε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Εάν ο επαγγελματίας υγείας σας αραιώσει τα φιαλίδια του BEKEMV με διάλυμα γλυκόζης 5%, το φαρμακευτικό προϊόν είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το BEKEMV

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με BEKEMV, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει εμβόλιο κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, εφόσον δεν έχετε εμβολιαστεί στο παρελθόν ή εφόσον έχει παρέλθει μεγάλο χρονικό διάστημα από τον εμβολιασμό. Εάν το παιδί σας δεν είναι σε ηλικία εμβολιασμού ή εάν δεν έχετε εμβολιαστεί τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με BEKEMV, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά για τη μείωση του κινδύνου λοίμωξης έως 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Ο γιατρός σας θα χορηγήσει στο παιδί σας ηλικίας κάτω των 18 ετών το εμβόλιο κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονοκοκκικών λοιμώξεων, σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για σωστή χορήγηση

Η θεραπεία πρέπει να χορηγείται από τον γιατρό σας ή άλλον πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, με έγχυση του αραιωμένου διαλύματος του φιαλιδίου του BEKEMV, από ασκό στάγδην έγχυσης μέσω σωλήνα απευθείας σε μία από τις φλέβες σας. Συνιστάται να αρχίζει η θεραπεία σας με την ονομαζόμενη αρχική φάση, διάρκειας 4 εβδομάδων, ακολουθούμενη από τη φάση συντήρησης.

Εάν χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο για τη θεραπεία της ΠΝΑ

Για ενήλικες:

- Αρχική φάση:

Κάθε εβδομάδα για τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες, ο γιατρός σας θα σας χορηγεί αραιωμένο διάλυμα BEKEMV μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης. Σε κάθε έγχυση θα χορηγείται δόση 600 mg (2 φιαλίδια των 30 ml) και η διάρκειά της θα είναι 25 - 45 λεπτά (35 λεπτά ± 10 λεπτά).

- Φάση συντήρησης:
- Την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει, μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, αραιωμένο διάλυμα BEKEMV σε δόση των 900 mg (3 φιαλίδια των 30 ml) κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 25 – 45 λεπτών (35 λεπτά ± 10 λεπτά).
- Μετά την πέμπτη εβδομάδα, ο γιατρός σας θα σας χορηγεί κάθε δύο εβδομάδες 900 mg αραιωμένου διαλύματος BEKEMV στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας.

Για παιδιά και εφήβους:

- Παιδιά και έφηβοι με ΠΝΑ οι οποίοι έχουν βάρος 40 kg και άνω λαμβάνουν αγωγή ίδια με αυτή των ενηλίκων.
- Παιδιά και έφηβοι με ΠΝΑ οι οποίοι έχουν βάρος κάτω των 40 kg απαιτούν μια μικρότερη δόση βάσει του πόσο ζυγίζουν. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση.

Για παιδιά και εφήβους με ΠΝΑ ηλικίας άνω των 2 ετών και με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg :

Σωματικό βάρος ασθενούς	Αρχική φάση	Φάση συντήρησης
30 έως < 40 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	900 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 900 mg κάθε 2 εβδομάδες
20 έως < 30 kg	600 mg εβδομαδιαίως για τις πρώτες 2 εβδομάδες	600 mg την εβδομάδα 3, έπειτα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες
10 έως < 20 kg	600 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 2 εβδομάδες
5 έως < 10 kg	300 mg ως εφάπαξ δόση την εβδομάδα 1	300 mg την εβδομάδα 2, έπειτα 300 mg κάθε 3 εβδομάδες

Μετά από κάθε έγχυση, θα παρακολουθείτε για μία περίπου ώρα. Οι οδηγίες του γιατρού σας πρέπει να τηρούνται με προσοχή.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση BEKEMV από την κανονική

Εάν υποψιαστείτε ότι σας έχει κατά λάθος χορηγηθεί δόση BEKEMV μεγαλύτερη από την προβλεπόμενη, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του BEKEMV

Εάν ξεχάσετε κάποιο ραντεβού, συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας και ανατρέξτε στην παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το BEKEMV».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το BEKEMV για θεραπεία της ΠΝΑ

Τα συμπτώματα της ΠΝΑ μπορούν να επανέλθουν με μεγαλύτερη δριμύτητα σύντομα μετά τη διακοπή ή την ολοκλήρωση της θεραπείας με BEKEMV. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θέλει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 8 εβδομάδες.

Μεταξύ των κινδύνων της διακοπής της θεραπείας με BEKEMV περιλαμβάνεται η αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- Σημαντική πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία),
- Σύγχυση ή μεταβολή στην εγρήγορσή σας,
- Θωρακικό άλγος ή στηθάγχη,
- Αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης ορού (νεφρικές διαταραχές), ή
- Θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εκδηλώσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Πριν από τη θεραπεία, ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας με BEKEMV.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η μηνιγγιτιδοκοκκική σηψαιμία.

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλ. παράγραφο 2 Κίνδυνος μηνιγγιτιδοκοκκικών και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*), πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κεφαλαλγία

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- λοίμωξη του πνεύμονα (πνευμονία), κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα), λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (ουρολοίμωξη)
- χαμηλός αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοπενία), μείωση των ερυθροκυττάρων, η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή δύσπνοια
- δυσκολία στον ύπνο
- ζάλη, υψηλή αρτηριακή πίεση
- λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βήχας, πονόλαιμος (στοματοφαρυγγικό άλγος), βρογχίτιδα, ερπητικές πληγές (απλός έρπης)
- διάρροια, εμετός, ναυτία, κοιλιακό άλγος, εξάνθημα, απώλεια τριχών (αλωπεκία), φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- πόνοι στις αρθρώσεις (βραχίονες και πόδια), πόνος στα άκρα (βραχίονες και πόδια)
- πυρετός (πυρεξία), αίσθημα κόπωσης (κόπωση), γριπώδης συνδρομή
- αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως στα 100 άτομα)

- σοβαρή λοίμωξη (μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη), σηψαιμία, σηπτική καταπληξία, ιογενής λοίμωξη, λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, στομαχική ίωση (γαστρεντερική λοίμωξη), κυστίτιδα
- λοίμωξη, μυκητίαση, συλλογή πύου (απόστημα), τύπος λοίμωξης του δέρματος (κυτταρίτιδα), γρίπη, παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη των δοντιών (απόστημα), λοίμωξη των ούλων
- σχετικά λίγα αιμοπετάλια στο αίμα (θρομβοπενία), χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων ένα συγκεκριμένο είδος λευκοκυττάρων (λεμφοπενία), αίσθηση του καρδιακού κτύπου σας
- σοβαρή αλλεργική αντίδραση η οποία προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση), υπερευαισθησία
- απώλεια όρεξης
- κατάθλιψη, άγχος, διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, διαταραχή ύπνου
- τσιμπήματα σε τμήμα του σώματος (παραίσθησία), τρέμουλο, διαταραχές γεύσης (δυσγευσία), λιποθυμία
- θαμπή όραση
- βουητό στα αυτιά, ίλιγγος
- ξαφνική και ραγδαία ανάπτυξη εξαιρετικά υψηλής αρτηριακής πίεσης, χαμηλή αρτηριακή πίεση, έξαψη, φλεβική διαταραχή
- δύσπνοια (δυσκολία στην αναπνοή), αιμορραγία από τη μύτη, βουλωμένη μύτη (ρινική συμφόρηση), ερεθισμός του φάρυγγα, καταρροή (ρινόρροια)
- φλεγμονή του περιτοναίου (του ιστού που περιβάλλει τα περισσότερα όργανα της κοιλίας), δυσκοιλιότητα, στομαχική δυσφορία μετά τα γεύματα (δυσπεψία), διάταση της κοιλίας

- κνίδωση, ερυθρότητα του δέρματος, ξηροδερμία, ερυθρές ή μωβ κηλίδες κάτω από το δέρμα, αυξημένη εφίδρωση, φλεγμονή του δέρματος
- μυϊκές κράμπες, μυϊκά άλγη, πόνοι στην πλάτη και τον αυχένα, οστικός πόνος
- διαταραχή των νεφρών, δυσκολία ή πόνος κατά την ούρηση (δυσουρία), αίμα στα ούρα
- αυτόματη στύση πέους
- πρήξιμο (οίδημα), θωρακική δυσφορία, αίσθημα κούρασης (κόπωση), θωρακικό άλγος, πόνος στη θέση έγχυσης, ρίγη
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων, μείωση του ποσοστού του όγκου του αίματος που καταλαμβάνεται από τα ερυθροκύτταρα, μείωση της πρωτεΐνης των ερυθροκυττάρων που μεταφέρει το οξυγόνο

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- λοίμωξη από μύκητα (λοίμωξη από *Aspergillus*), λοίμωξη της άρθρωσης (αρθρίτιδα βακτηριακή), λοίμωξη από *Haemophilus influenzae*, λεύκη, βακτηριδιακά σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (γονόρροια)
- όγκος του δέρματος (μελάνωμα), διαταραχές του μυελού των οστών
- καταστροφή των ερυθροκυττάρων (αιμόλυση), συγκόλληση των κυττάρων, μη φυσιολογικός παράγοντας πήξης, μη φυσιολογική πήξη του αίματος
- νόσος με υπερδραστηριότητα του θυρεοειδούς (νόσος του Basedow)
- ανώμαλα όνειρα
- ερεθισμός του οφθαλμού
- μάλωπας
- ασυνήθιστη αντίστροφη ροή της τροφής από το στομάχι, πόνος στα ούλα
- κίτρινη χρώση του δέρματος και/ή των οφθαλμών (ίκτερος)
- διαταραχή του χρώματος του δέρματος
- σπασμοί των μυών του στόματος, διόγκωση άρθρωσης
- διαταραχές εμμήνου ρύσης
- μη φυσιολογική διαρροή του εγχυόμενου φαρμάκου έξω από τη φλέβα, ανώμαλη αίσθηση στη θέση έγχυσης, αίσθημα καύσου

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το BEKEMV

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Τα φιαλίδια του BEKEMV στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν εκτός ψυγείου για μία μόνο περίοδο διάρκειας έως και 7 ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Μετά την αραιώση, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 24 ωρών.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το BEKEMV

- Η δραστική ουσία είναι η εκουλιζουμάμπη (300 mg/30 ml σε φιαλίδιο που αντιστοιχεί σε 10 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι:
 - οξικό οξύ,
 - νατρίου υδροξείδιο,
 - εδετικό δινάτριο (EDTA),
 - σορβιτόλη (E420, βλ. παράγραφο 2 «Το BEKEMV περιέχει σορβιτόλη»),-
 - πολυσορβικό 80
 - ύδωρ για ενέσιμα

Εμφάνιση του BEKEMV και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το BEKEMV είναι πυκνό διάλυμα για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (30 ml σε φιαλίδιο – συσκευασία του ενός φιαλιδίου).

Το BEKEMV είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον και άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Τέλ/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 hf.
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 21 422 06 06

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας για τον χειρισμό του BEKEMV

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

1. Πώς διατίθεται το BEKEMV;

Κάθε φιαλίδιο BEKEMV περιέχει 300 mg της δραστικής ουσίας σε 30 ml του φαρμακευτικού διαλύματος.

2. Πριν από τη χορήγηση

Η αραίωση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικότερα τους κανόνες που αφορούν την ασηψία.

Το BEKEMV πρέπει να παρασκευάζεται για χορήγηση από καταρτισμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Επιθεωρήστε οπτικά το διάλυμα BEKEMV για ύπαρξη σωματιδίων ή αλλοίωση του χρώματος.
- Με μια αποστειρωμένη σύριγγα, αφαιρέστε την απαιτούμενη ποσότητα BEKEMV από το(α) φιαλίδιο(α).
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε ασκό έγχυσης.
- Αραιώστε το BEKEMV προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα αραιωτικού στον ασκό έγχυσης έως ότου επιτευχθεί τελική συγκέντρωση 5 mg/ml (το ήμισυ της αρχικής συγκέντρωσης).
 - Για τις δόσεις των 300 mg, χρησιμοποιήστε 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) και προσθέστε 30 ml αραιωτικού.
 - Για τις δόσεις των 600 mg, χρησιμοποιήστε 60 ml BEKEMV και προσθέστε 60 ml αραιωτικού.
 - Για τις δόσεις των 900 mg, χρησιμοποιήστε 90 ml BEKEMV και προσθέστε 90 ml αραιωτικού.

Ο τελικός όγκος ενός αραιωμένου διαλύματος BEKEMV 5 mg/ml είναι 60 ml για τις δόσεις των 300 mg, 120 ml για τις δόσεις των 600 mg, 180 ml για τις δόσεις των 900 mg

- Τα αραιωτικά είναι ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 4,5 mg/ml (0,45%) ή υδατικό διάλυμα γλυκόζης 5%.
- Ανακινήστε ελαφρά τον ασκό έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα BEKEMV, ούτως ώστε το φαρμακευτικό προϊόν να αναμειχθεί καλά με το αραιωτικό.
- Πριν από τη χορήγηση, το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να σταθεροποιείται στη θερμοκρασία δωματίου [18 °C – 25 °C].
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία δωματίου.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο περιεχόμενο του φιαλιδίου.
- Το αραιωμένο διάλυμα του BEKEMV μπορεί να φυλάσσεται στους 2 °C – 8 °C για διάστημα έως και 24 ωρών πριν από τη χορήγηση.

3. Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το BEKEMV με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (push ή bolus).
- Το BEKEMV πρέπει να χορηγείται μόνο μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης.
- Το αραιωμένο διάλυμα του BEKEMV πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί 25 έως 45 λεπτά (35 λεπτά \pm 10 λεπτά) σε ενήλικες και 1 - 4 ώρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών μέσω της δράσεως της βαρύτητας, αντλίας τύπου σύριγγας ή μέσω αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγησή του στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του BEKEMV δεν είναι αναγκαίο να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται επί μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης. Σε περίπτωση εκδήλωσης ανεπιθύμητης ενέργειας κατά τη χορήγηση του BEKEMV, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού. Σε περίπτωση επιβράδυνσης της έγχυσης, η συνολική διάρκειά της δεν μπορεί να υπερβεί τις δύο ώρες για ενήλικες και τις τέσσερις ώρες για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4. Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Τα φιαλίδια του BEKEMV στην αρχική τους συσκευασία μπορεί να μείνουν εκτός ψυγείου για μία μόνο περίοδο διάρκειας έως και 7 ημέρες. Στο τέλος αυτής της περιόδου το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα του φιαλιδίου μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.