

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEKEMV 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ekulizumab on inimese monoklonaalne IgG_{2/4κ}-antikeha, mis on toodetud DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (Chinese hamster ovary, CHO) rakkudes.

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg ekulizumabi (10 mg/ml).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks ml lahust sisaldab 50 mg sorbitooli. Üks viaal sisaldab 1500 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollakas lahus, pH 5,2.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

BEKEMV on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria raviks täiskasvanutel ja lastel. Varasematest vereülekannetest hoolimata haiguse kõrge aktiivsuse kliinilis(t)e sümptomi(te)ga hemolüüsiga patsientide ravi kliiniline kasulikkus on tõendatud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

BEKEMV'it peab manustama tervishoiutöötaja hematoloogiliste häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Patsientide puhul, kes on kliinikus infusioone hästi talunud, võib kaaluda infusioonide tegemist kodus. Otsus patsiendi infusioonravi kodus tegemise kohta tuleb teha pärast raviarstipoolset hindamist ja soovitude saamist. Kodus peab infusioone tegema kvalifitseeritud tervishoiutöötaja.

Annustamine

PNH täiskasvanutel

PNH annustamisskeem täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) koosneb 4-nädalasest algetapist, millele järgneb säilitava ravi etapp:

- Algetapp: esimese 4 nädala jooksul üks kord nädalas 600 mg BEKEMV'it manustatuna 25...45 minutit (35 minutit \pm 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina.

- Säilitava ravi etapp: 900 mg BEKEMV'it manustatuna 25...45 minutit (35 minutit ± 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina viiendal nädalal, seejärel 900 mg BEKEMV'it manustatuna 25...45 minutit (35 minutit ± 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina iga 14 ± 2 päeva järel (vt lõik 5.1).

PNH-ga lapsed

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lapsi kehakaaluga ≥ 40 kg ravitakse täiskasvanute annustamissoovituste järgi.

Alla 2 aasta vanustele lastele on BEKEMV vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

BEKEMV'i annustamisskeem paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lastele vanuses üle 2 aasta ja kehakaaluga alla 40 kg on järgmine:

Patsiendi kehakaal	Algetapp	Säilitava ravi etapp
30 kuni < 40 kg	esimesed 2 nädalat 600 mg nädalas	900 mg 3. nädalal; seejärel 900 mg iga 2 nädala järel
20 kuni < 30 kg	esimesed 2 nädalat 600 mg nädalas	600 mg 3. nädalal; seejärel 600 mg iga 2 nädala järel
10 kuni < 20 kg	1. nädalal 600 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 2 nädala järel
5 kuni < 10 kg	1. nädalal 300 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 3 nädala järel

Ekulizumabi kasutamist paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel kehakaaluga alla 40 kg ei ole uuritud.

Kasutamise kestus

Ravi BEKEMV'iga on soovitatav jätkata kogu patsiendi eluaeg, välja arvatud juhul, kui BEKEMV'iga ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

BEKEMV'it võib manustada 65-aastastele või vanematele patsientidele. Eriliste ettevaatusabinõude vajaduse kohta eakate ravimisel andmed puuduvad – ehkki ekulizumabi kasutamise kohta sellel patsiendirühmal on kogemus seni piiratud.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

BEKEMV'i kasutamise ohutust ja efektiivsust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

BEKEMV'it ei tohi manustada intravenoosselt kiire süstina ega boolussüstina. BEKEMV'it tohib manustada ainult allpool kirjeldatud intravenoosse infusioonina.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

BEKEMV'i lahjendatud lahust manustatakse intravenoosse infusioonina täiskasvanutele 25...45 minuti (35 minuti ± 10 minuti) jooksul ja alla 18-aastastele lastele 1...4 tunni jooksul vedelikku

raskusjõu mõjul edasiviiva süstlatüüpi pumbaga või infusioonipumbaga. BEKEMV'i lahjendatud lahust ei ole vaja patsiendile manustamise ajal kaitsta valguse eest.

Patsiente tuleb jälgida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Kui BEKEMV'i manustamise ajal tekib kõrvalnähte, võib arst infusiooni aeglustada või selle katkestada. Infusiooni aeglustamisel ei tohi infusiooni kestus ületada kokku kahte tundi täiskasvanutel ja nelja tundi alla 18-aastastel lastel.

Koduseid infusioone toetavaid ohutusandmeid on vähe, soovitatav on kodus kasutada täiendavaid ettevaatusabinõusid, näiteks tagada infusioonireaktsioonide või anafülaksia erakorralise ravi kättesaadavus.

Infusioonireaktsioone on kirjeldatud lõikudes 4.4 ja 4.8.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ekulizumabi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

BEKEMV on vastunäidustatud isikutele, kellel on pärilik fruktoositalumatus. Enne ravi alustamist tuleb eakohastel kliinilistel alustel välistada pärilik fruktoositalumatus (vt lõik 4.4).

BEKEMV on vastunäidustatud imikutele ja alla 2 aasta vanustele lastele, kuna neil ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud (vt lõik 4.4).

Ravi BEKEMV'iga ei tohi alustada patsientidel (vt lõik 4.4):

- kellel on ravimata *Neisseria meningitidis*'e nakkus
- kellel on tegemata kehtiv vaktsineerimine *Neisseria meningitidis*'e vastu, välja arvatud juhul, kui nad saavad sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eeldatavalt ei mõjuta BEKEMV paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel aneemia aplastilist komponenti.

Meningokokkinfektsioon

BEKEMV'i kasutamisel suureneb selle toimemehhanismi tõttu patsiendi vastuvõtlikkus meningokokkinfektsioonile (*Neisseria meningitidis*). Meningokokkinfektsioon võib tekkida mis tahes serorühma tõttu. Infektsiooniohu vähendamiseks tuleb kõiki patsiente vaktsineerida vähemalt 2 nädalat enne BEKEMV'i saamist, välja arvatud juhul, kui BEKEMV'iga ravi edasilükkamise risk kaalub üles meningokokkinfektsiooni haigestumise riski. Patsiendid, kes alustavad ravi BEKEMV'iga vähem kui 2 nädala jooksul pärast meningokoki vastu vaktsineerimist neljavalentse vaktsiiniga, peavad saama sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Sagedasti esinevate patogeensete meningokokk-serorühmade vältimiseks soovitatakse kasutada serorühmade A, C, Y ja W 135 vastaseid vaktsiine. Samuti on võimaluse korral soovitatav B serorühma vastane vaktsiin. Patsiente tuleb vaktsineerida vastavalt kehtivatele riiklikele vaktsineerimisjuhenditele.

Vaktsineerimine võib täiendavalt aktiveerida komplemendi. Selle tulemusena võib komplemendi vahendatud haigustega, sealhulgas PNH-ga patsientidel ägeneda olemasoleva haiguse tunnused ja sümptomid, nagu hemolüüs (PNH). Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse sümptomite ägenemise suhtes pärast soovitatud vaktsineerimist.

Vaktsineerimine ei pruugi olla meningokokkinfektsiooni ennetamiseks piisav meede. Tuleb võtta arvesse antibakteriaalsete ainete nõuetekohase kasutamise ametlikke suuniseid. Ekulizumabiga ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid või surmaga lõppenud meningokokkinfektsiooni juhtumeid. Meningokokkinfektsioonide sagedas näht ekulizumabiga ravitavatel patsientidel on sepsis (vt lõik 4.8). Kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni varaste nähtude suhtes, infektsiooni kahtluse korral kohe hinnata ja vajaduse korral ravida sobivate antibiootikumidega. Patsiente tuleb teavitada

neist nähtudest ja sümptomitest ning vajadusest kohe arsti poole pöörduda. Arst peab arutama patsientidega BEKEMV'i ravi kasulikkust ja riske ning andma neile patsiendi infobrošüüri ja patsiendi ohutuskaardi (kirjeldust vt pakendi infolehel).

Muud süsteemsed infektsioonid

Aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientide ravimisel BEKEMV'iga tuleb olla selle toimemehhanismi tõttu ettevaatlik. Patsientidel võib olla suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonide, eriti *Neisseria*'st ja kapseldunud bakteritest põhjustatud infektsioonide suhtes. On esinenud tõsiseid *Neisseria* liikidest (peale *Neisseria meningitidis*'e) põhjustatud infektsioone, sealhulgas dissemineerunud gonokokkinfektsioone. Patsientidele tuleb anda pakendi infolehel esitatud teavet, et nad oleksid teadlikud tõsiste infektsioonide võimalikkusest ja nende nähtudest ja sümptomitest. Arstid peavad nõustama patsiente gonorröa ennetamise suhtes.

Infusioonireaktsioonid

BEKEMV'i manustamine võib esile kutsuda infusioonireaktsioone või immunogeensust, mis võib tekitada allergilisi või ülitundlikkusreaktsioone (sealhulgas anafülaksiat). Kliinilistes uuringutes tekkis 1-1 (0,9%) gMG-ga patsiendil infusioonireaktsioon, mille tõttu tuli ravi ekulizumabiga katkestada. Ühelgi PNH-ga patsiendil ei tekkinud infusioonireaktsiooni, mille tõttu oleks tulnud ravi ekulizumabiga katkestada. Raskete infusioonireaktsioonide tekkimisel tuleb kõikide patsientide ravi BEKEMV'iga katkestada ja anda sobivat ravi.

Immunogeensus

Ravi ajal ekulizumabiga võivad tekkida ekulizumabivastased antikehad. Antikehade tekke ja kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete tekke vahel ei ole täheldatud selget korrelatsiooni.

Immuniseerimine

Enne BEKEMV'iga ravi alustamist on soovitatav alustada PNH-ga patsientide immuniseerimist kehtivate immuniseerimissuuniste kohaselt. Peale selle tuleb kõiki patsiente vaksineerida meningokokkinfektsiooni vastu vähemalt 2 nädalat enne BEKEMV'i saamist, välja arvatud juhul, kui BEKEMV'iga ravi edasilükkamise risk kaalub üles haigestumise riski meningokokkinfektsiooni. Patsiendid, kes alustavad BEKEMV'iga ravi vähem kui 2 nädala jooksul pärast meningokoki vastu vaksineerimist neljavalentse vaktsiiniga, peavad saama sobivat profülaktilist antibiootikumravi kuni 2 nädalat pärast vaksineerimist. Sagedasti esinevate patogeensete meningokokk-serorühmade vältimiseks soovitatakse kasutada serorühmade A, C, Y ja W 135 vastaseid vaktsiine. Samuti on võimaluse korral soovitatav B serorühma vastane vaktsiin (vt lõik „Meningokokkinfektsioon“).

Alla 18 aasta vanuseid patsiente tuleb vaksineerida *Haemophilus influenza* ja pneumokokkinfektsiooni vastu järgides rangelt riigisiseseid vaksineerimissoovitusi iga vanuserühma kohta.

Vaksineerimine võib täiendavalt aktiveerida komplemendi. Selle tulemusena võib komplemendi vahendatud haigustega, sealhulgas PNH-ga patsientidel ägeneda olemasoleva haiguse tunnused ja sümptomid, nagu hemolüüs (PNH). Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida haiguse sümptomite ägenemise suhtes pärast soovitatud vaksineerimist.

Hüübimisvastane ravi

Ravi BEKEMV'iga ei muuda hüübimisvastase ravi käsitlust.

PNH laboratoorne jälgimine

PNH-ga patsiente tuleb jälgida intravaskulaarse hemolüüsi nähtude ja sümptomite, sealhulgas seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse suhtes. BEKEMV'iga ravitavaid PNH-ga patsiente tuleb samuti

jälgida intravaskulaarse hemolüüsi suhtes vere laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse määramise teel ning säilitava ravi etapis võib osutada vajalikuks kohandada nende annust soovitusliku 14 ± 2 -päevase annustamisskeemi piires (kuni manustamiseni iga 12 päeva järel).

PNH ravi katkestamine

BEKEMV'iga ravi katkestavaid PNH-ga patsiente tuleb hoolikalt jälgida raske intravaskulaarse hemolüüsi nähtude ja sümptomite suhtes. Raske hemolüüsi korral ületab seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsus ravieelseid näitajaid ning esinevad ükskõik millised järgmistest nähtudest: paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria klooni suuruse absoluutne vähenemine rohkem kui 25% võrra (kui puudub lahjenemine vereülekande tulemusel) kuni ühe nädala jooksul; hemoglobiinitase < 5 g/dl või alanemine > 4 g/dl kuni ühe nädala jooksul; stenokardia; vaimse seisundi muutus; seerumi kreatiniinitaseme 50% tõus; või tromboos. Ravi BEKEMV'iga katkestanud kõiki patsiente tuleb jälgida vähemalt 8 nädala jooksul raske hemolüüsi ja teiste reaktsioonide suhtes.

Kui pärast ravi katkestamist BEKEMV'iga tekib raske hemolüüs, kaaluda järgmiste protseduuride/raviviiside kasutamist: vereülekanne (erütrotsüütide mass) või verevahetus, kui paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seonduvad erütrotsüüdid moodustavad vooltsütomeetriaga määrates erütrotsüütide üldarvust $> 50\%$; hüübimisvastane ravi; kortikosteroidid; või BEKEMV'iga ravi taasalustamine. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria kohta läbi viidud kliinilistes uuringutes katkestas raviskeemi ekulizumabiga 16 patsienti. Rasket hemolüüsi ei täheldatud.

Teabematerjalid

Kõik arstid, kes määravad ravi BEKEMV'iga, peavad tutvuma ravimi väljakirjutamise tingimustega. Arstidel tuleb patsientidega arutada BEKEMV'i raviga kaasnevat kasu ja ohte ning nendele selgitama, et nad tutvuksid pakendi infolehega ja, et neil oleks patsiendi ohutuskaart.

Patsientidele tuleb selgitada, et kui neil tekib palavik, peavalu, millega kaasneb palavik ja/või kaelajäikus või valgustundlikkus, tuleb neil viivitamatult pöörduda arsti poole, kuna need nähud võivad viidata meningokokknakkusele.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Sorbitool

Ravim sisaldab 50 mg sorbitooli (E420) ühes milliliitris. Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada. Vanematel kui 2-aastastel päriliku fruktoositalumatusega patsientidel tekib spontaanne vastumeelsus fruktoosisisaldusega toidu suhtes, mis võib ilmneda koos sümptomitega (oksendamine, seedetrakti häired, apaatia, kasvu ja kaaluübe peetus). Seetõttu peab enne BEKEMV'i manustamist võtma igalt patsiendilt üksikasjaliku anamneesi, keskendudes päriliku fruktoositalumatuse sümptomitele. Tahtmatu manustamise ja fruktoositalumatuse kahtluse korral tuleb infusioon kohe lõpetada, taastada normaalne glükeemia ja stabiliseerida elundite funktsioon intensiivraviga (vt lõik 4.3).

Imikutel ja alla 2 aasta vanustel lastel ei pruugi olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoositud. Intravenoosselt manustatavad sorbitooli/fruktoosi sisaldavad ravimid võivad olla eluohtlikud ja on sellele patsientide rühmale vastunäidustatud (vt lõigud 4.2 ja 4.3).

Naatrium

BEKEMV sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba. 5% glükoosilahusega lahjendatuna on ravim põhimõtteliselt naatriumivaba.

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lahjendatuna sisaldab ravim 0,34 g naatriumi ühes 180 ml maksimumannuses, mis on võrdne 17%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega lahjendatuna sisaldab ravim 0,18 g naatriumi ühes 180 ml maksimumannuses, mis on võrdne 9%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Ekulizumabil võib olla inhibeeriv mõju rituksimabi komplemendist sõltuvale tsütotoksilisusele, mistõttu võib ekulizumab vähendada rituksimabi oodatavat farmakodünaamilist toimet.

Ekulizumabi kasutamine samaaegselt intravenoosse immunoglobuliiniga võib vähendada ekulizumabi efektiivsust. Ekulizumabi efektiivsuse vähenemise suhtes on vajalik hoolikas jälgimine.

Ekulizumabi kasutamine samaaegselt neonataalse Fc-retseptori (FcRn) blokaatoritega võib vähendada ekulizumabi süsteemset kontsentratsiooni ja efektiivsust. Ekulizumabi efektiivsuse vähenemise suhtes on vajalik hoolikas jälgimine.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naiste puhul tuleb kaaluda raseduse vältimiseks efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja kuni vähemalt 5 kuu jooksul pärast ekulizumabiga ravi viimase annuse saamist.

Rasedus

Ekulizumabiga ravitud rasedate kohta ei ole hästi kontrollitud uuringuid läbi viidud. Piiratud hulga raseduse ajal ekulizumabiga kokku puutunud patsientide kohta saadud andmed (vähem kui 300 raseda andmed) näitavad, et ravim ei suurenda väärarengute tekkimise ega lootel/vastsündinul kahjulike toimete tekkimise riski. Siiski ei saa hästi kontrollitud uuringute puudumise tõttu selles täiesti kindel olla. Seetõttu on rasedal enne ekulizumabiga ravi alustamist ja ravi ajal soovitatav teostada individuaalne kasu ja riski analüüs. Kui seda ravi peetakse raseduse ajal vajalikuks, on soovitatav ema ja loodet hoolikalt jälgida vastavalt kohalikele juhenditele.

Ekulizumabiga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3).

Inim-IgG läbib teadaolevalt inimesel platsentabarjääri, mistõttu ekulizumab võib loote vereringes pärssida terminaalset komplementi. Seega ei tohi BEKEMV'it kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Toimeid imetatavale vastsündinule/imikule ei eeldata, sest piiratud andmete kohaselt ei imendu ekulizumab inimese rinnapiima. Olemasolevate andmete piiratuse tõttu tuleb siiski võtta arvesse imetamise kasulikkust lapse arengule ja tervisele koos ema kliinilise vajadusega kasutada ekulizumabi ning ekulizumabist või ema olemasolevast haigusest põhjustatavaid võimalikke potentsiaalseid kõrvaltoimeid imetatavale imikule.

Fertiilsus

Ekulizumabiga ei ole spetsiaalset fertiilsuseuringut läbi viidud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BEKEMV ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Täiendavad ohutusandmed saadi 33-st kliinilisest uuringust, milles osales 1555 patsienti, kes kasutasid ekulizumabi komplemendi vahendatud haiguse raviks, sealhulgas PNH, aHUS, refraktoorne generaliseerunud raske müasteenia (*generalized myasthenia gravis*, gMG) ja nägemisnärv neuromüeliidi spektri häire (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli peavalu (esines põhiliselt annustamise algetapil), ning kõige tõsisem kõrvaltoime oli meningokokkinfektsioon.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 1 on toodud täheldatud kõrvaltoimed spontaanselt raporteeritud ja ekulizumabiga lõpetatud kliinilistes uuringutes, sealhulgas PNH, aHUS-i refraktoorse gMG ja NMOSD uuringutes. Kõrvaltoimete esinemissagedus väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt esinevad ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) või harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), mida esines ekulizumabi kasutamisel, on esitatud organsüsteemide klasside järgi ja eelistatavate terminitega. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Ekulizumabi kliinilistes uuringutes, sealhulgas PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG ja NMOSD patsientidel esinenud ning turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteem MedDRA liigituse järgi	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Kopsupõletik, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, nasofarüngiit, kusetee infektsioon, suuherpes	Meningokokiline infektsioon ^b , sepsis, septiline šokk, peritoniit, alumiste hingamisteede infektsioon, seeninfektsioon, viirusinfektsioon, abstsess ^a , tselluliit, gripp, seedetrakti infektsioon, tsüstiit, infektsioon, sinusiit, gingiviit	<i>Aspergillus</i> - infektsioon ^c , bakteriaalne artriit ^c , kuse- ja suguteede gonokokk- infektsioon, <i>Haemophilus</i> <i>influenza</i> infektsioon, impetiigo
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)				Pahaloomuline melanoom, müelodüsplastiline sündroom
Vere ja lümfisüsteemi häired		Leukopeenia, aneemia	Trombotsütopeenia, lümfopenia	Hemolüüs*, normist erinev hüübimisfaktor, punaliblede aglutinatsioon, koagulopaatia

Organsüsteem MedDRA liigituse järgi	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktiline reaktsioon, ülitundlikkus	
Endokriinsüs- teemi häired				Basedowi tõbi
Ainevahetus- ja toitumishäired			Isu vähenemine	
Psühhiaatrilise d häired		Unetus	Depressioon, ärevus, meeleolu kõikumine, unehäire	Ebanormaalset unenääd
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus	Paresteesia, treemor, düsgeusia, sünkoop	
Silma kahjustused			Nägemise ähmastumine	Silma sidekesta ärritus
Kõrva ja labürindi kahjustused			Tinnitus, vertiigo	
Südame häired			Südamepekslemine	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	Kiire hüpertensioon, hüpotensioon, kuumahood, veenide häired	Hematoom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Köha, neelu- ja kurguvalu	Düspnoe, ninaverejooks, kurguärritus, kinnine nina, rinorröa	
Seedetrakti häired		Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu	Kõhukinnisus, düspepsia, kõhu paisumine	Gastroösofageaalne reflukshaigus, igemevalu
Maksa ja sapiteede häired				Kollatõbi
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, pruritus, alopeetsia	Nõgestõbi, erüteem, petehhiad, hüperhidroos, nahakuivus, dermatiit	Naha depigmentatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia, müalgia, jäsemevalu	Lihasspasmid, luuvalu, seljavalu, kaelavalu	Trism, liigeseturse
Neerude ja kuseteede häired			Neerufunktsiooni kahjustus, düsuuria, hematuuria	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired			Spontaanne erektsioon	Menstruatsioonihäire
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Püreeksia, väsimus, gripilaadne haigus	Ödeem, ebamugavustunne rindkeres, asteenia, valu rindkeres, valu infusioonikohal, külmavärinad	Ekstravasatsioon, paresteesia infusioonikohal, kuumatunne

Organsüsteem MedDRA liigituse järgi	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)
Uuringud			Alaniinaminotransferaasi taseme tõus, aspartaataminotransferaasi taseme tõus, gammaglutamüültransferaasi taseme tõus, hematokriti langus, hemoglobiini langus	Coombsi test positiivne ^c
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		Infusiooniga seotud reaktsioon		

Valimisse hõlmatud uuringud: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomüosiit (C99-006), refraktaarne gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), nägemisnärv neuromüeliidi spektri häire (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriaas (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versioon 24.1.

* Vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

^a Abstsess hõlmab järgmist eelisterminitega kõrvaltoimete rühma: jäsmeabstsess, käärsooleabstsess, neeruabstsess, subkutaanne abstsess, hambaabstsess, hepatospleeniline abstsess, perirektaalne abstsess, rektaalne abstsess.

^b Meningokokkinfektsioon hõlmab järgmist eelistatud terminitega kõrvaltoimete rühma: meningokokkinfektsioon, meningokokksepsis, meningokokk-meningiit, *Neisseria*-infektsioon.

^c Turuletulekujärgsetest teadetest tuvastatud kõrvaltoimed.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõikides kliinilistes uuringutes oli kõige raskem kõrvaltoime meningokokksepsis, mis on meningokokkinfektsioonide sage näht ekulizumabiga ravitavatel patsientidel (vt lõik 4.4). On esinenud ka muid *Neisseria* liikide põhjustatud juhtumeid, sealhulgas *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* ja *Neisseria* täpsustamata liikide põhjustatud sepsist.

PNH-ga patsientidel tuvastati ekulizumabi-vastaseid antikehasid. Nagu kõikide valkude puhul, on võimalik immunogeensuse tekkimine.

PNH kliinilistes uuringutes on esinenud ekulizumabi annuse vahelejäämisel või manustamise hilinemisel hemolüüsi juhtumeid (vt lõik 4.4).

aHUS-i kliinilistes uuringutes on teatatud trombootilise mikroangiopaatia tüsistuse juhtudest ekulizumabi annuse vahelejäämise või hilinemise korral.

Lapsed

Laste paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria uuringus M07-005 osalenud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga laste ja noorukite (vanus 11 aastat kuni nooremad kui 18 aastat) ohutusprofiil oli sarnane paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga täiskasvanud patsientidega. Kõige sagedam kõrvaltoime lastel oli peavalu.

Teised erirühmad

Eakad

Eakate (≥ 65 aastat) ja nooremate refraktoorse gMG-ga patsientide (< 65 aastat) vahel üldisi erinevusi ohutuses ei esinenud (vt lõik 5.1).

Teiste haigustega patsiendid

Teistest kliinilistest uuringutest saadud ohutusandmed

Täiendavaid ohutusandmeid saadi 12-st lõpuleviidud kliinilisest uuringust, milles osales 934 patsienti, kes kasutasid ekulizumabi teiste haiguste raviks peale PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG või NMOSD. Ühel vaktsineerimata patsiendil, kellel oli diagnoositud idiopaatiline membranoosne glomerulonefropaatia, tekkis meningokokiline meningiit. Teiste haiguste peale PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG või NMOSD korral esinenud kõrvaltoimed olid sarnased PNH, aHUS-i, refraktoorse gMG või NMOSD-ga patsientidel teatatud kõrvaltoimetega (vt eespool tabel 1). Nendes kliinilistes uuringutes ei täheldatud spetsiifilisi kõrvaltoimeid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üheski kliinilises uuringus ei ole üleannustamise juhtudest teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AJ01.

BEKEMV on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel www.ema.europa.eu.

BEKEMV on rekombinantne inimese monoklonaalne IgG_{2/4k} antikeha, mis seondub inimese komplementvalguga C5 ja püsib terminaalse komplemendi aktiveerumist. BEKEMV'i antikeha sisaldab inimese konstantseid piirkondi ja hiire komplementaarsust määravaid piirkondi, mis on viidud inimese üldistesse vahelduvalt kerge ja raske ahelaga piirkondadesse. BEKEMV koosneb kahest 448 aminohappega raskest ahelast ja kahest 214 aminohappega kergest ahelast ning selle molekulmass on ligikaudu 148 kDa.

BEKEMV'it valmistatakse hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) rakkudes ning puhastatakse afiinsus- ja ionivahetuskromatograafiaga. Toimeaine üldisesse tootmisprotsessi kuuluvad ka teatavad viiruste inaktiveerimise ja eemaldamise meetmed.

Toimemehhanism

BEKEMV'i toimeaine ekulizumab on terminaalse komplemendi inhibiitor, mis seondub spetsiifiliselt kõrge afiinsusega komplementvalguga C5, pärssides sellega valgu lõhustumist C5a-ks ja C5b-ks ning hoides ära terminaalse komplemendi kompleksi C5b-9 tekkimise. Ekulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsonisatsiooniks ja immuunkomplekside kliirensiks.

PNH-ga patsientidel blokeeritakse BEKEMV'i raviga kontrolli alt väljunud terminaalse komplemendi aktiivsus ja komplemendi vahendatud intravaskulaarne hemolüüs.

Enamikul PNH-ga patsientidest piisab terminaalse komplemendi vahendatava intravaskulaarse hemolüüsi sisuliselt täielikuks pärssimiseks ekulizumabi kontsentratsioonist seerumis ligikaudu 35 mikrogrammi/ml.

PNH korral vähenes BEKEMV'i korduva manustamise tulemusena komplemendi vahendatav hemolüütiline aktiivsus kiiresti ja püsivalt.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria

Ekulizumabi ohutust ja efektiivsust hemolüüsiga paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel hinnati randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga 26-nädalases uuringus (C04-001). Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente raviti ekulizumabiga ka ühe ravirühmaga 52-nädalases uuringus (C04-002) ja pikaajalises jätku-uuringus (E05-001). Enne ravi ekulizumabiga vaksineeriti patsiente meningokoki vastu. Kõikides uuringutes oli ekulizumabi annus 4 nädala jooksul iga 7 ± 2 päeva järel 600 mg, seejärel 7 ± 2 päeva pärast 900 mg ja seejärel uuringu lõpuni iga 14 ± 2 päeva järel 900 mg. Ekulizumabi manustati 25...45 minutit (35 minutit \pm 10 minutit) kestva intravenoosse infusioonina. Loodi vaatlev mittesekkuv paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide register (M07-001), et kirjeldada paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria haiguslugu ravi mitesaanud patsientidel ja kliinilisi tulemusi ekulizumabiga ravi ajal. Uuringus C04-001 (TRIUMPH) randomiseeriti paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes olid saanud viimase 12 kuu jooksul vähemalt 4 vereülekannet, kellel oli vooltsütomeetriaga kinnitatult vähemalt 10% paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seonduvaid rakke ja kelle trombotsüütide sisaldus mikrolitris oli vähemalt 100 000, kas ekulizumabi rühma (n = 43) või platseeborühma (n = 44). Enne randomiseerimist läbisid kõik patsiendid esialgse vaatlusperioodi, et kinnitada erütrotsüütide ülekande vajadust ja määrata kindlaks hemoglobiinikontsentratsioon (tasakaalupunkt), mis määrab igal patsiendil hemoglobiinitaseme stabiliseerumise ja vereülekande tulemuse. Sümptomitega patsientidel oli hemoglobiini tasakaalupunkt mitte üle 9 g/dl ja sümptomiteta patsientidel mitte üle 7 g/dl. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid hemoglobiinitaseme stabiliseerumine (patsiendid, kelle hemoglobiinikontsentratsioon püsis üle hemoglobiini tasakaalupunkti ja kellel välditi erütrotsüütide ülekandeid kogu 26-nädalase perioodi jooksul) ning vereülekannete vajadus. Asjakohased teised tulemusnäitajad olid väsimus ja tervisega seotud elukvaliteet.

Hemolüüsi jälgiti põhiliselt seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsuse määramise teel ning paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud erütrotsüütide osakaalu jälgiti vooltsütomeetriaga. Ravi algul hüübimisvastast ravi ja süsteemseid kortikosteroide saanud patsiendid jätkasid nende ravimite kasutamist. Põhilised algandmed olid tasakaalus (vt tabel 2).

Kontrollrühmata uuringus C04-002 (SHEPHERD) said paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid, kes olid saanud viimase 24 kuu jooksul vähemalt ühe vereülekande ja kellel oli vähemalt 30 000 trombotsüüti/mikrolitris, ekulizumabi 52 nädala jooksul. Samaaegsete ravimitena kasutas 63% patsientidest antitrombootilisi ravimeid ja 40% patsientidest süsteemseid kortikosteroide. Algandmed on esitatud tabelis 2.

Tabel 2. Uuringute C04-001 ja C04-002 patsientide demograafilised ja muud andmed

Parameeter	C04-001		C04-002
	Platseebo N = 44	Ekulizumab N = 43	Ekulizumab N = 97
Keskmine vanus (standardhälve)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sugu – naine (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Põdenud aplastilist aneemiat või müelodüsplastilist sündroomi (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samaaegne ravi antikoagulantidega (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samaaegne ravi steroidide või immunosuppressantidega (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Ravi katkestatud	10	2	1
Erütrotsüütide annuseid viimase 12 kuu jooksul (mediaan (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Keskmine Hgb sisaldus (g/dl) (standardhälve)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Puudub

Parameeter	C04-001		C04-002
	Platseebo N = 44	Ekulizumab N = 43	Ekulizumab N = 97
Laktaatdehüdrogenaasi ravieelne aktiivsus (mediaan, Ü/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Vaba hemoglobiin ravi algul (mediaan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Uuringus TRIUMPH vähenes ekulizumabiga ravitud patsientidel oluliselt ($p < 0,001$) hemolüüs, mille tulemusena paranes aneemia, mida näitab ka hemoglobiinitaseme oluline stabiliseerumine ja erütrotsüütide ülekannete vajaduse vähenemine võrreldes platseeboga ravitud patsientidega (vt tabel 3). Need toimed ilmselgust patsientidel kõigest kolmest uuringueelsest erütrotsüütide ülekannete kihist (4...14 ühikut; 15...25 ühikut; > 25 ühikut). Pärast 3 nädalat kestnud ravi ekulizumabiga olid patsiendid vähem väsinud ja nende terviseiga seotud elukvaliteet oli paranenud. Uuringu valimi suuruse ja uuringu kestuse tõttu ei saanud ekulizumabi mõju tromboosinähtudele kindlaks määrata. Uuringus SHEPHERD osalesid 97-st uuringusse registreeritud patsiendist 96 uuringu lõpuni (üks patsient suri pärast tromboosinähu tekkimist). Intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine, määratuna seerumi laktaatdehüdrogenaasi aktiivsusega, püsis ravi jooksul ja selle tulemusena välditi rohkem vereülekandeid, vähenes erütrotsüütide ülekannete vajadus ja väsimus. (vt tabel 3).

Tabel 3. Uuringute C04-001 ja C04-002 efektiivsusega seotud tulemused

	C04-001			C04-002*	
	Platseebo N = 44	Ekulizumab N = 43	P-väärtus	Ekulizumab N = 97	P-väärtus
Patsientide osakaal, kellel hemoglobiini sisaldus ravi lõpuks stabiliseerus	0	49	< 0,001	Puudub	
Ravi jooksul üle kantud erütrotsüüdiannuste arv (mediaan)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Vereülekannete vältimine ravi jooksul (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Laktaatdehüdrogenaasi aktiivsus ravi lõpuks (mediaan, ühikuid liitri kohta)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
Laktaatdehüdrogenaasi kontsentratsiooni kõveraallane pindala ravi lõpuks (mediaan, Ü/l × päevad)	411 822	58 587	< 0,001	632 264	< 0,001
Vaba hemoglobiin ravi lõpuks (mediaan, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT väsimus (mõju suurus)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Uuringu C04-002 tulemused viitavad ravieelsete andmete võrdlusele ravijärgsete andmetega.

195-st algselt uuringutes C04-001, C04-002 ja muudes algsedes uuringutes osalenud patsiendist kaasati pikaajalisse jätku-uuringusse (E05-001) ekulizumabiga ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendid. Kõikidel neil patsientidel püsis intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine kogu ravi ajal ekulizumabiga, mis kestis 10 kuni 54 kuud. Ekulizumabiga ravimise tulemusena tromboosinähtude sagedus vähenes võrreldes ravieelse ajaga. See tulemus ilmselgust kontrollrühmata kliinilistes uuringutes.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registri (M07-001) abil hinnati ekulizumabi efektiivsust varem erütrotsüütide ülekandeid mittedaanud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel. Neil patsientidel oli kõrge haiguse aktiivsus, mis määratleti suurenenud hemolüüsiga ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) ja ühe või mitme seotud kliinilise tunnuse olemasoluga: väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu,

õhupuudus (düsnoe), aneemia (hemoglobiini sisaldus veres < 100 g/l), raske veresoonekonna kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäired.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registrisse kuulunud ekulizumabiga ravitud patsientidel täheldati hemolüüsi ja sellega seotud sümptomite vähenemist. 6 kuud ekulizumabiga ravitud varem erütrotsüütide ülekandeid mittesaanud patsientidel vähenes oluliselt ($p < 0,001$) LDH tase (mediaan LDH 305 U/l; vt tabel 4). 74% ekulizumabiga ravitud patsientidest, kes ei olnud eelnevalt saanud vereülekannet, tundsid kliiniliselt olulist paranemist FACIT väsimuse skoori järgi (st suurenes 4 või enam punkti) ja 84% EORTC väsimuse skoori järgi (st vähenes 10 või enam punkti).

Tabel 4. Efektiivsuse tulemused (LDH tase ja FACIT väsimus) varem erütrotsüütide ülekandeid mittesaanud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel M07-001 registris

	M07-001
Parameeter	Ravi Ekulizumabiga Vereülekanneteta
LDH taseme algväärtus (mediaan, Ü/l)	N = 43 1447
LDH tase 6. kuuks (mediaan, Ü/l)	N = 36 305
FACIT väsimuse skoori algväärtus (mediaan)	N = 25 32
FACIT väsimuse skoor viimasel hindamisel (mediaan)	N = 31 44

FACIT väsimust mõõdetakse skaalal 0 kuni 52, kus suuremad väärtused näitavad vähem väsimust.

Lapsed

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria

Uuringus M07-005 manustati ekulizumabi kokku 7 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendile mediaanse kehakaaluga 57,2 kg (vahemikus 48,6 kuni 69,8 kg) ja vanuses 11 kuni 17 aastat (mediaanne vanus: 15,6 aastat).

Lastel kaasnes ettenähtud annustamisskeemikohase ekulizumabiraviga intravaskulaarse hemolüüsi vähenemine, mõõdetuna seerumi LDH-tasemega. Selle tulemusena vähenes ka märgatavalt või kadus vereülekannete vajadus ja hakkas paranema üldine funktsioon. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga laste ekulizumabravi efektiivsus tundub olevat kooskõlas paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria otsustava tähtsusega uuringutesse (C04-001 ja C04-002) kaasatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide tulemustega (vt tabelid 3 ja 5).

Tabel 5. Efektiivsusega seotud tulemused laste paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria uuringus M07-005

	Keskmine (standardhälve)	P-väärtus	
		Wilcoxon'i märgistatud astaktest	Paarisvalimi t-test
LDH väärtuse muutus algväärtusest 12. nädalaks (Ü/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (Ü/l × päev)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Plasma vaba hemoglobiini muutus algväärtusest 12. nädalaks (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
III tüüpi punaliblede kloonide suuruse muutus algväärtusest (hålbivate rakkude protsent)	1,80 (358,1)		
Muutus algväärtusest PedsQL™ 4.0 üldisel põhiskaalal 12. nädalaks (patsiendid)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256

	Keskmine (standardhälve)	P-väärtus	
		Wilcoxon märgistatud astaktest	Paarisvalimi t-test
Muutus algväärtusest PedsQL™ 4.0 üldisel põhiskaalal 12. nädalaks (lapsevanemad)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Muutus algväärtusest PedsQL™ mitmemõõtmelisel väsimuse skaalal 12. nädalaks (patsiendid)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Muutus algväärtusest PedsQL™ mitmemõõtmelisel väsimuse skaalal 12. nädalaks (lapsevanemad)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika ja metabolism toimeaine

Biotransformatsioon

Inimese antikehad teevad läbi endotsütootilise seedeprotsessi retikuloendoteliaalse süsteemi rakkudes. Ekulizumab sisaldab ainult looduslikke aminohappeid ega tekita teadaolevaid aktiivseid metaboliite. Inimese antikehi kataboliseerivad valdavalt lüsoosomaalsed ensüümid väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Ekulizumabi maksa, neerude, kopsude või seedetrakti kaudu toimuva eritumise/eliminatsiooni hindamiseks ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Normaalse neerude kaudu antikehi ei eritu ning need jäävad oma suuruse tõttu filtreerumata.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

40 patsiendil paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga hinnati ühe kompartmendiga mudeli abil farmakokineetilisi parameetreid pärast korduvate annuste manustamist. Keskmise kliirens oli $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, keskmine jaotusmaht $110,3 \pm 17,9$ ml/kg ja keskmine eliminatsiooni poolväärtusaeg $11,3 \pm 3,4$ päeva. Stabiilne seisund saavutatakse PNH-ga täiskasvanute annustamisskeemi kasutamisel 4 nädalaga.

PNH-ga patsientidel on farmakodünaamiline aktiivsus otseses korrelatsioonis ekulizumabi kontsentratsiooniga seerumis ning madalaima taseme hoidmine üle ≥ 35 mikrogrammi/ml blokeerib sisuliselt täielikult hemolüütilise aktiivsuse enamikul PNH'ga patsientidel.

Plasmavahetuse protseduuride käigus hinnati ka ekulizumabi kliirensit ja poolväärtusaega. Plasmavahetus viis ekulizumabi kontsentratsiooni ligikaudu 50% vähenemiseni pärast 1-tunnist protseduuri ja eliminatsiooni poolväärtusaeg vähenes 1,3 tunnini.

Farmakodünaamiline aktiivsus mõõdetuna vaba C5 kontsentratsioonidega $< 0,5$ mikrogrammi/ml on korrelatsioonis terminaalsete komplemendi aktiivsuse sisuliselt täieliku blokeerimisega PNH-ga patsientidel.

Patsientide erirühmad

Ekulizumabi farmakokineetika hindamiseks selle manustamisel sool, rassil, vanusel (eakad) või neeru- või maksakahjustuse esinemisel põhinevatele patsientide eripopulatsioonidele spetsiifilisi uuringuid läbi viidud pole.

Populatsiooni farmakokineetika analüüs ekulizumabi uuringutest kogutud andmete põhjal näitas, et sugu, rass, vanus (eakad) või neeru- või maksafunktsiooni kahjustus ekulizumabi farmakokineetikat ei mõjuta. Kehakaal oli oluline ühismuutuja, mis vähendas lastel ekulizumabi kliirensit ning mille tõttu on lastel vajalik kehakaalul põhinev annustamine.

Lapsed

Ekulizumabi farmakokineetikat hinnati uuringus M07-005 PNH-ga lastel (vanuses 11 aastat kuni nooremad kui 18 aastat) kehakaalul põhineva annustamisskeemiga.

Kehakaal oli oluline ühismuutuja, mille tulemusena oli ekulizumabi kliirens noorukitest PNH-ga patsientidel väiksem, 0,0105 l/h.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ekulizumabi spetsiifilist toimet C5-le inimese vereseerumis hinnati kahes *in vitro* uuringus.

Ekulizumabi kudedes ristreageerimise hindamiseks uuriti selle seondumist 38 eri inimkoega. C5 ekspressioon selles uuringus kasutatud inimkudedes on kooskõlas C5 ekspressiooni kohta avaldatud andmetega, sest C5-t on leitud silelihaskoes, vöötlihaskoes ja proksimaalsete neerutorukeste epiteelkoes. Ootamatut kudede ristreageerimist ei täheldatud.

Ekulizumabiga ei ole loomade reproduktsiooniuringuid läbi viidud selle farmakoloogilise toime puudumise tõttu teistel liikidel peale inimese.

26-nädalases toksilisuse uuringus hiirtega, milles kasutati hiire C5 vastast asendusantikeha, ei mõjutanud ravi ühtki uuritud toksilisuse parameetrit. Ravi blokeeris uuringu ajal efektiivselt nii emaste kui ka isaste hiirte hemolüütilist aktiivsust.

Hiirte reproduktsioonitoksilisuse uuringutes, milles kasutati terminaalset komplementi pärssivat asendusantikeha ning mille abil hinnati C5 blokaadi ohutust reproduktiivsusele, ei täheldatud selgeid raviga seotud toimeid ega kõrvaltoimeid. Nendes uuringutes hinnati ka fertiilsust ja embrüo varast arengut, arengutoksilisust ning pre- ja postnataalset arengut.

Kui emasloom puutus organogeneesi ajal kokku antikehaga, tekkis antikehade suurema annuse (ligikaudu 4 korda suurem inimese soovituslikust maksimaalsest ekulizumabi annusest, kehamasside võrdluse alusel) saanud emasloomade 230 järglasest kahel juhul reetina düsplaasia ja ühel juhul nabasong; see kokkupuude ei suurendanud aga loote või vastsündinu surmajuhtumite sagedust.

Ekulizumabi võimaliku genotoksilise või kantserogeensuse hindamiseks ei ole loomkatseid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Dinaatriumedetaat (EDTA)
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Pärast lahjendamist on ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus tõestatud järgmiselt:

- polüolefiinist i.v.-kotid: 14 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C, millele järgneb kuni 48 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril
- PVC-st i.v.-kotid: 48 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C või toatemperatuuril

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, on kõlblikkusaeg ja säilitamistingimused kasutaja vastutusel ega tohika tavaliselt ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Originaalpakendis BEKEMV'i viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta ainult ühel korral kuni 7 päevaks. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Viaal (I tüüpi klaas) elastomeerist punnkorgi ja eemaldatava kattega alumiiniumümbris.
Pakendi suurus on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne manustamist tuleb BEKEMV'i lahust visuaalselt kontrollida, et selles ei ole lahustumata osakesi ega värvusemuutusi.

Juhised

Lahjendamisel tuleb järgida hea tava nõudeid ja eelkõige aseptika töövõtteid.

Tõmmata kogu BEKEMV'i kogus steriilse süstlaga viaali(de)st välja.

Kanda soovituslik annus infusioonikotti.

Lahjendada BEKEMV'i lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml, lisada see infusioonikotti ja kasutada lahjendina naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahust või glükoosi 5% vesilahust.

5 mg/ml lahjendatud lahuse lõplik kogus on 300 mg annuse korral 60 ml, 600 mg annuse korral 120 ml ja 900 mg annuse korral 180 ml. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Loksutada infusioonikotti lahjendatud lahusega ettevaatlikult, et tagada ravimi ja lahusti põhjalik segunemine.

Lahjendatud lahusel peab enne manustamist toatemperatuuril seistes soojenema ümbritseva temperatuurini.

Viaali jäänud kasutamata osa tuleb ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1727/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.)

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja lepib ravimi kontrollitud turustussüsteemi ja teabematerjalide, sealhulgas patsiendi ohutuskaardi üksikasjades kokku iga riigi pädeva ametiasutusega ja rakendab riigis neid programme, et tagada järgmist.

1. Kõik tervishoiuspetsialistid, kes võivad ekulizumabi välja kirjutada, saavad sobiva teabematerjali.
2. Kõik ekulizumabiga ravitavad patsiendid saavad patsiendi ohutuskaardi.
3. Ravimit on võimalik väljastada ainult pärast kirjaliku kinnituse saamist, et patsient on või saab meningokoki vastu vaksineeritud ja/või saanud või saab profülaktilist antibiootikumravi.
4. Ravimi väljakirjutajatele saadetakse vaksineerimise kohta meeldetuletused.

Teabematerjal peab olema riigi pädeva ametiasutusega kooskõlastatud ja sisaldama järgmist:

- ravimi omaduste kokkuvõte
- juhised arstile ravimi väljakirjutamiseks
- pakendi infoleht
- patsiendi/lapsevanema infobrošüürid
- patsiendi ohutuskaart.

Juhised arstile ravimi väljakirjutamiseks peavad olema esitatud iga näidustuse kohta eraldi ja sisaldama järgmisi põhipunkte:

- ravi ekulizumabiga suurendab raskete, eriti *Neisseria meningitidis*'est ja teistest *Neisseria* liikidest põhjustatud infektsioonide ja sepsise, sealhulgas dissemineerunud gonorröa tekkimise riski
- kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni nähtude suhtes
- vajadus vaksineerida patsiendid *Neisseria meningitidis*'e vastu ja/või anda profülaktilist antibiootikumravi kaks nädalat enne ekulizumabi saamist
- nõue vaksineerida lapsi enne ekulizumabravi saamist pneumokoki ja *Haemophilus influenzae* vastu
- ekulizumabiga ravi saavatel patsientidel on oluline risk *Aspergillus*-infektsiooni tekkimiseks. Tervishoiutöötajatel on soovitatav jälgida patsiente *Aspergillus*-infektsiooni riskitegurite ning nähtude ja sümptomite suhtes. Tuleb soovitada praktilisi nõuandeid riski vähendamiseks.
- infusiooniga seotud reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia tekkimise risk ja nõuanded infusioonijärgseks jälgimiseks
- ekulizumabivastaste antikehade tekkimise risk
- tõsise hemolüüsi tekkimise risk pärast ekulizumabi kasutamise katkestamist ning manustamise edasilükkamist, selle kriteeriumid, vajalik ravijärgne jälgimine ja soovitused selle raviks (ainult PNH puhul)
- sorbitoolisisalduse hoiatus ning ohud HFI-ga patsientidele, kes puutuvad intravenoosselt kokku sorbitooliga
- BEKEMV'i vastunäidustatus päriliku fruktoositalumatusega (*hereditary fructose intolerance*, HFI) patsientidele (sõltumata nende vanusest) ja lastele vanuses alla 2 aasta, kellel ei pruugi olla HFI veel diagnoositud
- vajadus selgitada patsientidele/hooldajatele järgmist ja veenduda, et nad on aru saanud:
 - ekulizumabi raviga kaasnevad riskid
 - sepsise / raske infektsiooni nähud ja sümptomid ja kuidas nende tekkimisel toimida
 - patsiendi/hooldaja juhendid ja nende sisu
 - vajadus kanda kaasas patsiendi ohutuskaarti ja öelda kõikidele tervishoiuspetsialistidele, et patsient saab ekulizumabravi
 - vaksineerimiste / profülaktilise antibiootikumravi nõue
 - BEKEMV'i ravi tõsised ainevahetuse kahjustuste ohud, kui patsiendil on ka HFI.

Patsiendi/lapsevanema juhendid peavad olema esitatud iga näidustuse kohta eraldi ja sisaldama järgmisi põhipunkte:

- ravi ekulizumabiga suurendab raskete, eriti *Neisseria meningitidis*'est ja teistest *Neisseria* liikidest põhjustatud infektsioonide, sealhulgas dissemineerunud gonorröa tekkimise riski
- raske infektsiooni nähud ja sümptomid ja vajadus saada kiiresti arstiabi
- patsiendi ohutuskaart ja vajadus seda kaasas kanda ja öelda kõikidele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ravi ekulizumabiga
- ravi eelselt ekulizumabiga meningokokivastase vaksineerimise ja/või profülaktilise antibiootikumravi nõue
- nõue vaksineerida lapsi enne ekulizumabravi saamist pneumokoki ja *Haemophilus influenzae* vastu
- ekulizumabi infusiooniga seotud reaktsioonide, sealhulgas anafülaksia tekkimise risk ja nõuanded infusioonijärgseks kliiniliseks jälgimiseks
- tõsise hemolüüsi tekkimise risk pärast ekulizumabi kasutamise katkestamist ning manustamise edasilükkamist, selle nähud ja sümptomid ning soovitus enne ekulizumabi kasutamise katkestamist või manustamise edasilükkamist pidada nõu ravi määranud tervishoiutöötajaga
- BEKEMV'iga ravi tõsised ainevahetuse kahjustuste (võimalikud eluohtlikud) riskid, kui patsiendil on ka HFI
- BEKEMV'i vastunäidustatus HFI-ga patsientidele (sõltumata nende vanusest), imikutele ja alla 2-aastastele lastele, kellel ei pruugi olla HFI veel diagnoositud.

Patsiendi ohutuskaardil peavad olema kirjas:

- infektsiooni ja sepsise nähud ja sümptomid
- hoiatus, et nende tekkimisel tuleb kohe otsida arstiabi
- märged, et patsient kasutab ekulizumabi
- sorbitoolisisalduse hoiatus ning võimalikud eluohtlikud riskid HFI-ga patsientidele, kes puutuvad intravenoosselt kokku sorbitooli sisaldavate ravimitega
- BEKEMV'i vastunäidustatus HFI-ga patsientidele (sõltumata vanusest), imikutele ja alla 2-aastastele lastele, kellel ei pruugi olla HFI veel diagnoositud
- tervishoiuspetsialisti kontaktandmed lisateabe saamiseks.

Müügiloa hoidja saadab BEKEMV'it määravatele või ravimit väljastavatele tervishoiuspetsialistidele või apteekritele üks kord aastas meeldetuletuse kontrollida BEKEMV'it saavate patsientide *Neisseria meningitidis*'e vastase (re)vaksineerimise vajadust.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEKEMV 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
ekulizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg (10 mg/ml) ekulizumabi.

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, dinaatriumedetaat (EDTA), sorbitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal 30 ml (10 mg/ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 5 mg/ml.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sorbitoolisisalduse tõttu ei tohi ravimit anda päriliku fruktoositalumatusesega patsientidele ja alla 2-aastastele lastele.
Täpsem teave on pakendi infolehel.

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1727/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BEKEMV 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
ekulizumab

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg (10 mg/ml) ekulizumabi.

3. ABIAINED

Äädikhape, naatriumhüdroksiid, dinaatriumedetaat (EDTA), sorbitool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.
Täpsem teave on pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal 30 ml (10 mg/ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 5 mg/ml.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/23/1727/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

BEKEMV 300 mg infusioonilahuse kontsentraat ekulizumab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BEKEMV ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BEKEMV'i kasutamist
3. Kuidas BEKEMV'it kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BEKEMV'it säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on BEKEMV ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on BEKEMV

BEKEMV sisaldab toimeainena ekulizumabi, mis kuulub monoklonaalsete antikehade ravimiklassi. Ekulizumab seondub kehas spetsiifilise valguga, mis tekitab põletikku, ja pärsib selle aktiivsust ning seeläbi takistab organismil rünnata ja hävitada tundlikke vererakke.

Milleks BEKEMV'it kasutatakse

Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria

BEKEMV'it kasutatakse vereringehaiguse paroksüsmaalse (hootise) öise hemoglobiinuuria raviks täiskasvanutel ja lastel. Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria korral võivad punased verelibled kehas hävida, mis tekitab verevaegust (aneemiat), väsimust, funktsioonihäireid, valu, uriini tumenemist, õhupuudust ja verehüüvete (trombide) tekkimist. Ekulizumab võib blokeerida organismi reageerimist põletikule ja võimet rünnata ja hävitada selle enda tundlikke paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga seotud vererakke.

2. Mida on vaja teada enne BEKEMV'i kasutamist

BEKEMV'it ei tohi kasutada

- kui olete ekulizumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on fruktoositalumatus, üsna harva esinev geneetiline seisund, mille korral organism ei tooda fruktoosi lagundavat ensüümi;
- alla 2-aastastele lastele ei tohi seda ravimit manustada. Ravim sisaldab sorbitooli, mis võib päriliku fruktoositalumatuse korral olla surmav. Alla 2 aasta vanustel imikutel ja lastel ei pruugi

olla pärilikku fruktoositalumatust veel diagnoostitud. (Vt erihoiatust alapealkirjaga „BEKEMV sisaldab sorbitooli“ selle lõigu lõpus);

- kui te ei ole meningokokkinfektsiooni vastu vaksineeritud, välja arvatud juhul, kui te võtate antibiootikume infektsiooni tekkimise riski vähendamiseks kuni 2 nädala möödumiseni vaksineerimisest;
- kui teil on meningokokkinfektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Meningokokkinfektsiooni ja teiste *Neisseria* infektsioonide oht

Ravi BEKEMV'iga võib vähendada loomulikke vastupanu infektsioonide, eriti teatavate meningokokkinfektsiooni (raske põletikuline protsess ajukelmetel ja sepsis) ja teisi *Neisseria* põhjustatud infektsioone, sealhulgas gonorröod, põhjustavate organismide suhtes.

Enne BEKEMV'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kes vajaduse korral vaksineerib teid meningokokkinfektsiooni põhjustava organismi *Neisseria meningitidis* vastu vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist või kontrollib, et te võtate antibiootikume infektsiooniohu vähendamiseks kuni 2 nädalat pärast teie vaksineerimist.

Kontrollige, et kas teie varasem meningokokkivastane vaksineerimine kehtib. NB! Vaksineerimine ei pruugi alati seda tüüpi infektsiooni eest kaitsta. Teie arst võib riigiseste soovitude kohaselt pidada vajalikuks kasutada täiendavaid meetmeid infektsiooni ennetamiseks.

Kui teil on gonorröasse nakatumise oht, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Meningokokkinfektsiooni sümptomid

Et BEKEMV'it saavatel patsientidel on tähtis teatavat tüüpi infektsioone kiiresti ära tunda ja ravida, antakse teile kaasas kandmiseks kaart, millel on loetletud konkreetsed sümptomid. Kaardi nimetus on „Patsiendi ohutuskaart“.

Teatage kohe oma arstile, kui tekib mõni järgmistest sümptomitest:

- peavalu koos iivelduse ja oksendamisega;
- peavalu ja kael või selg on kange;
- palavik;
- lööve;
- segasus;
- tugev lihasevalu koos gripilaadsete sümptomitega;
- valgustundlikkus.

Meningokokkinfektsiooni ravi reisil

Kui lähete kaugele reisile, kus te ei saa oma arsti poole pöörduda või ei ole ajutiselt meditsiiniabi kättesaadav, võib teie arst kirjutada teile reisile kaasavõtmiseks välja antibiootikumi bakteri *Neisseria meningitidis* vastu. Eelnimetatud sümptomite tekkimisel tuleb teil võtta antibiootikume, nagu teile määratud. Peate siiski niipea kui võimalik arsti poole pöörduma, isegi kui tunnete end pärast antibiootikumide võtmist paremini.

Infektsioonid

Enne BEKEMV'i kasutamist teatage arstile, kui teil on infektsioone.

Allergilised reaktsioonid

BEKEMV sisaldab valku, kuid valgud võivad tekitada osadel inimestel allergilisi reaktsioone.

Lapsed ja noorukid

Kuni 18-aastaseid patsiente tuleb vaksineerida *Haemophilus influenzae* ja pneumokokk-infektsioonide vastu.

Eakad

Eriliste ettevaatusabinõude rakendamine 65-aastaste või vanemate patsientide ravimisel ei ole vajalik.

Muud ravimid ja BEKEMV

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimeliste naiste puhul tuleb kaaluda raseduse vältimiseks efektiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist ravi ajal ja kuni 5 kuud pärast ravi.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

BEKEMV ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

BEKEMV sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 50 mg sorbitooli ühes milliliitris.

Sorbitool on fruktoosi allikas. Kui teil (või teie lapsel) on pärilik harvaesinev fruktoositalumatus, ei tohi teie (või teie laps) seda ravimit kasutada. Päriliku fruktoositalumatusega patsientide organism ei suuda lagundada fruktoosi. See võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid.

Enne ravimi kasutamist teavitage oma arsti, kui teil (või teie lapsel) esineb pärilik fruktoositalumatus või kui teie (või teie laps) ei saa enam tarbida magusaid toiduaineid või jooke, sest esinevad iiveldus, oksendamine või ebameeldivad nähud, nt puhitustunne, kõhukrambid või kõhulahtisus.

Naatrium

Naatriumkloriidiga lahjendatuna sisaldab BEKEMV naatriumi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

Naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lahjendatuna sisaldab ravim 0,34 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 180 ml maksimumannuses. See on võrdne 17%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sellega on vaja arvestada, kui olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

Naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahusega lahjendatuna sisaldab ravim 0,18 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 180 ml maksimumannuses. See on võrdne 9%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Sellega on vaja arvestada, kui olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

Kui tervishoiutöötaja lahjendab BEKEMV'i vialli sisu 5% glükoosilahusega, on ravim põhimõtteliselt naatriumivaba.

3. Kuidas BEKEMV'it kasutada

Arst manustab teile vaktsiini meningokokkinfektsiooni vastu vähemalt 2 nädalat enne BEKEMV'iga ravi alustamist, kui seda ei ole varem tehtud või kui varasem vaktsineerimine on aegunud. Kui laps ei ole veel vaktsineerimiseks sobivas vanuses või kui te ei ole vaktsineeritud vähemalt 2 nädalat enne BEKEMV'i ravi alustamist, määrab arst teile antibiootikume infektsiooniohu vähendamiseks kuni 2 nädalaks pärast vaktsineerimist.

Teie arst vaktsineerib teie alla 18 aasta vanust last *Haemophilus influenza* ja pneumokokkinfektsiooni vastu kooskõlas riigisiseste vaktsineerimissoovitustega iga vanuserühma kohta.

Õige kasutamise juhised

Teie ravi sooritab arst või muu tervishoiutöötaja, kes manustab teile BEKEMV'i viaalis sisalduvat lahust lahjendatud kujul, infusiooniga tilgutikutist vooliku kaudu otse veeni. Soovitatav on viia 4 nädala jooksul läbi ravi algetapp ja seejärel säilitava ravi etapp.

Kui te kasutate seda ravimit paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravimiseks

Täiskasvanud:

- Algetapp

Esimese nelja nädala jooksul manustab arst teile iga nädal lahjendatud BEKEMV'it intravenoosse (veenisisese) infusioonina. Iga infusiooniga manustatakse 600 mg annus (kaks 30 ml viaali) ning sellele kulub 25...45 minutit (35 minutit ± 10 minutit).

- Säilitava ravi etapp
- Viiendal nädalal manustab arst teile lahjendatud BEKEMV'i 900 mg annuse (kolm 30 ml viaali) intravenoosse 25...45 minutit (35 minutit ± 10 minutit) kestva infusioonina.
- Pärast viiendat nädalat manustab arst pikaajalise ravina 900 mg lahjendatud BEKEMV'it iga kahe nädala järel.

Lapsed ja noorukid:

- Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lapsi ja noorukeid, kelle kehakaal on 40 kg või rohkem, ravitakse täiskasvanute annustega.
- Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lapsed ja noorukid, kelle kehakaal jääb alla 40 kg, vajavad vastavalt kehakaalule väiksemat annust. Teie arst arvutab selle.

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga üle 2-aastased lapsed ja noorukid, kelle kehakaal on alla 40 kg:

Patsiendi kehakaal	Algetapp	Säilitava ravi etapp
30 kuni < 40 kg	esimesed 2 nädalat 600 mg nädalas	900 mg 3. nädalal; seejärel 900 mg iga 2 nädala järel
20 kuni < 30 kg	esimesed 2 nädalat 600 mg nädalas	600 mg 3. nädalal; seejärel 600 mg iga 2 nädala järel
10 kuni < 20 kg	1. nädalal 600 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 2 nädala järel
5 kuni < 10 kg	1. nädalal 300 mg ühe annusena	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 3 nädala järel

Pärast iga infusiooni jälgitakse teie seisundit ligikaudu ühe tunni jooksul. Järgige hoolikalt arsti juhiseid.

Kui te saate BEKEMV'it rohkem, kui ette nähtud

Kui teil on kahtlus, et teile on juhuslikult manustatud suurem BEKEMV'i annus kui ette nähtud, pidage nõu arstiga.

Kui unustate BEKEMV'i saamiseks kohale minna

Kui unustate kohale minna, pöörduge nõu küsimiseks kohe arsti poole ja lugege lõiku „Kui te lõpetate BEKEMV'i kasutamise”.

Kui te lõpetate BEKEMV'i kasutamise paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravimiseks

Ravi katkestamisel või lõpetamisel BEKEMV'iga võivad paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria sümptomid tekkida peagi uuesti ja raskemini. Arst selgitab teile võimalikke kõrvaltoimeid ja riske. Teie arstil on vaja teid jälgida hoolikalt ka edaspidi, vähemalt 8 nädala jooksul.

BEKEMV'iga ravi katkestamisega seotud riskide hulka kuulub vere punaliblede tavalisest ulatuslikum hävimine, mis võib põhjustada järgmisi nähte:

- punaliblede sisalduse oluline vähenemine veres (aneemia),
- segasus või tähelepanuhäired,
- valu rinnus või stenokardia,
- seerumi kreatiniinitaseme tõus (neeruprobleemid) või
- tromboos (verehüüvete tekkimine).

Mis tahes loetletud sümptomi tekkimisel pöörduge oma arsti poole.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enne BEKEMV'iga ravi selgitab arst teile võimalikke kõrvaltoimeid ning ravimi kasu ja riske.

Kõige tõsisem kõrvaltoime oli meningokokksepsis. Kui teil tekib ükskõik milline meningokokkinfektsiooni sümptom (vt lõik 2 „Meningokokkinfektsiooni ja teiste *Neisseria* infektsioonide oht“), teatage sellest kohe arstile.

Kui te ei ole kindel, mida allpool märgitud kõrvaltoimed tähendavad, küsige oma arstilt järele.

Väga sage (võivad esineda vähemalt 1 inimesel 10-st)

- peavalu

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- kopsupõletik (pneumoonia), nohu (nasofarüngiit), kuseelundkonna infektsioon (kuseteede infektsioon);
- madal valgete vereliblede arv (leukopeenia), vere punaliblede hulga vähenemine, millest võib tekkida kahvatu nahavärvus ja põhjustada nõrkust või hingeldust;
- unetus;
- pearinglus, kõrge vererõhk;
- ülemiste hingamisteede infektsioon, köha, kurguvalu (farüngolarüingeaalne valu), bronhiit, külmavillid (*herpes simplex*);
- kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu, nahalööve, juuste väljalangemine (alopeetsia), nahakihelus (pruritus);
- liigesevalu (kätes ja jalgades), jäsemevalu (kätes ja jalgades);
- palavik (püreksia), väsimustunne, gripilaadne haigus;
- infusiooniga seotud reaktsioon.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- raske infektsioon (meningokokkinfektsioon), sepsis, septiline šokk, viirusinfektsioon, alumiste hingamisteede infektsioon, kõhugriip (seedetrakti infektsioon), tsüstiit;
- infektsioon, seeninfektsioon, mädakogum (abstsess), teatavat tüüpi nahainfektsioon (tselluliit), griip, sinusiit, hambainfektsioon (abstsess), igemeinfektsioon;
- trombotsüütide suhteline vähesus veres (trombotsütopeenia), lümfotsüütide (teatud tüüpi vere valgelibled) taseme langus (lümfopeenia), südamelöökide tunnetamine;
- tõsised allergilised reaktsioonid, mis põhjustavad hingamisraskust või pearinglust (anafülaktiline reaktsioon), ülitundlikkus;
- isutus;
- depressioon, ärevus, meeleolu kõikumised, unehäire;
- kipitus mõnes kehaosas (paresteesia), värisemine, maitsetundlikkuse häired (düsgeusia), minestamine;
- nägemise ähmastumine;
- kohin kõrvus, vertiigo;
- järsk ja kiire vererõhu äärmiselt suur tõus, madal vererõhk, kuumahood, veeni häired;
- düspnoe (hingamisraskused), ninaverejooks, kinnine nina, kurguärritus, eritis ninast (rinorröa);
- kõhukelme (õhuke kude, mis katab kõhuõones olevaid elundeid) põletik, kõhukinnisus, ebamugavustunne maos pärast sööki (düspepsia), kõhu paisumine;
- lööbed, nahapunetus, nahakuivus, punased või punakaslillad laigud naha all, suurenenud higistamine, nahapõletik;
- lihaskrambid, lihasvalud, selja- ja kaelavalu, luuvalu;
- neeruhäire, urineerimisraskused või valu urineerimisel (düsuuria), veri uriinis;
- spontaanne erektsioon;
- turse (ödeem), ebamugavustunne rindkeres, nõrkustunne (asteenia), valu rindkeres, valu infusioonikohas, külmavärinad;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus, punaseid vereliblesid sisaldava veremahu propotsionaalne vähenemine, punastes verelibledes hapnikku siduva valgu taseme langus.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- seeninfektsioon (*Aspergillus*-infektsioon), liigesepõletik (bakteriaalne artriit), *Haemophilus influenzae* infektsioon, impetiigo (mädavillidega lööve), seksuaalselt leviv bakteriaalne haigus (gonorröa);
- nahakasvaja (melanoom), luuüdi häire;
- vere punaliblede hävimine (hemolüüs), rakkude kokkukleepumine, tavatult suur hüübimisfaktor, vere hüübimise häired;
- kilpnäärme ületalitluse haigus (Basedow' tõbi);
- ebanormaalsed unenäod;
- silmade ärritus;
- verevalu;
- toidu ebatavaline tagasivool maost, igemevalu;
- naha ja/või silmade kollasus (kollatõbi);
- nahavärvuse häire;
- suulihase spasm, liigeseturse;
- menstruatsioonihäire;
- infusioonina manustatava ravimi tavatu sattumine veenist väljapoole, ebamugavustunne süstekohal, kuumatunne.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas BEKEMV'it säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Originaalpakendis BEKEMV'i viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta ainult ühel korral kuni 7 päevaks. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Ravim tuleb pärast lahjendamist 24 tunni jooksul ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida BEKEMV sisaldab

- Toimeaine on ekulizumab (300 mg/30 ml viaalis, mis vastab sisaldusele 10 mg/ml).
- Teised koostisosad on:
 - äädikhape
 - naatriumhüdroksiid
 - dinaatriumedetaat (EDTA)
 - sorbitool (E420), vt lõik 2, „BEKEMV sisaldab sorbitooli”
 - polüsorbaat 80
 - süstevesi

Kuidas BEKEMV välja näeb ja pakendi sisu

BEKEMV'it turustatakse infusioonilahuse kontsentratsioonina (30 ml viaalis – pakendis on 1 viaal). BEKEMV on selge kuni opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu/>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Kasutamishend tervishoiutöötajatele BEKEMV'i käsitlemiseks

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

1. Kuidas BEKEMV'it turustatakse?

Üks BEKEMV'i vial sisaldab 300 mg toimeainet 30 ml ravimilahuses.

2. Enne manustamist

Lahjendamisel tuleb järgida hea tava nõudeid ja eelkõige aseptika töövõtteid.

BEKEMV'i peab manustamiseks ette valmistama pädev tervishoiutöötaja, kasutades aseptilisi töövõtteid.

- Kontrollige BEKEMV'i lahust visuaalselt, et selles ei oleks lahustumata osakesi ega värvusemuutusi.
- Tõmmake vajalik BEKEMV'i kogus steriilse süstlaga vialidest (viaalidest) välja.
- Kandke soovituslik kogus infusioonikotti.
- Lahjendage BEKEMV lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml (algne kontsentratsioon jagatud 2-ga), lisades infusioonikotti vajaliku koguse lahustit.
 - 300 mg annuste korral kasutage 30 ml BEKEMV'it (10 mg/ml) ja lisage 30 ml lahustit.
 - 600 mg annuste korral kasutage 60 ml BEKEMV'it ja lisage 60 ml lahustit.
 - 900 mg annuste korral kasutage 90 ml BEKEMV'it ja lisage 90 ml lahustit.5 mg/ml lahjendatud BEKEMV'i lahuse lõplik kogus on 300 mg annuse korral 60 ml, 600 mg annuse korral 120 ml ja 900 mg annuse korral 180 ml.
- Lahustid on naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahus, naatriumkloriidi 4,5 mg/ml (0,45%) süstelahus või glükoosi 5% vesilahus.
- Loksutage infusioonikotti lahjendatud BEKEMV'i lahusega ettevaatlikult, et tagada ravimi ja lahusti põhjalik segunemine.

- Enne lahjendatud lahuse manustamist laske sellel ümbritseva temperatuuri mõjul soojeneda toatemperatuurini [18 °C...25 °C].
- Lahjendatud lahust ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muu soojusallikaga peale toatemperatuuri.
- Viaalidesse jäänud kasutamata osa tuleb ära visata.
- Lahjendatud BEKEMV'i lahust võib hoida enne manustamist temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 24 tundi.

3. Manustamine

- Mitte manustada BEKEMV'it intravenoosselt kiire süstina ega boolussüstina.
- BEKEMV'it võib manustada ainult intravenoosse infusiooniga.
- Lahjendatud BEKEMV'i lahust manustatakse intravenoosse infusioonina kestusega 25...45 minutit (35 minutit ± 10 minutit) täiskasvanutel ja 1...4 tundi alla 18-aastastel lastel raskusjõu mõjul toimiva süstlatüüpi pumba või infusioonipumba abil. Lahjendatud BEKEMV'i lahust ei ole vaja patsiendile manustamise ajal kaitsta valguse eest.

Patsiente tuleb jälgida ühe tunni jooksul pärast infusiooni. Kui BEKEMV'i manustamise ajal tekib kõrvaltoime, võib arst infusiooni aeglustada või katkestada. Infusiooni aeglustamisel ei tohi infusiooni kestus ületada kokku kahte tundi täiskasvanutel ja nelja tundi alla 18-aastastel lastel.

4. Käsitsemise ja säilitamise erinõuded

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult. Originaalpakendis BEKEMV'i viaale võib säilitamise ajal külmkapist välja võtta ainult ühel korral kuni 7 päevaks. Pärast selle aja lõppu võib ravimi külmkappi tagasi panna.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali etiketil pärast „Kõlblik kuni/EXP”.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.