

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

BEKEMV 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az ekulizumab egy humanizált monoklonális IgG_{2/4k} antitest, amelyet rekombináns DNS-technológia segítségével a CHO sejtvonal termel.

300 mg ekulizumab 30 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml)

Ismert hatású segédanyagok

Az oldat milliliterenként 50 mg szorbitot tartalmaz. 1500 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként. 3,0 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként (30 ml-es injekciós üveg).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Áttetsző vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldat, pH-értéke 5,2 és ozmolalitása megközelítőleg 250–350 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A BEKEMV

- Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában (PNH) szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére javallott. Klinikai hasznót olyan hemolízises betegek esetén igazoltak, akiknél a klinikai tünet(ek) magas betegségaktivitást jelez(tek), attól függetlenül, hogy a beteg kórtörténetében szerepelt-e transzfúzió (lásd 5.1 pont).
- Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS) (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A BEKEMV-et csak egészségügyi szakember adhatja be, olyan orvos felügyelete mellett, aki kellő tapasztalattal rendelkezik hematológiai és vesebetegségekben szenvedő betegek kezelésében.

Azoknál a betegeknél, akik a kórházban beadott infúziót jól tolerálták, megfontolható az infúzió otthoni alkalmazása. Az infúzió otthoni beadásával kapcsolatos döntést egy betegre vonatkozóan a kezelőorvos értékelése és ajánlása alapján kell meghozni. Az otthoni infúziót szakképzett egészségügyi szakember adhatja be.

Adagolás

PNH felnőtteknél

PNH esetében az adagolási rend felnőtt (18 éves vagy idősebb) betegeknél egy 4-hetes kezdeti szakaszból, valamint egy ezután következő fenntartó szakaszból áll:

- Kezdeti szakasz: az első 4 hétben hetente 600 mg BEKEMV 25 -45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban beadva.
- Fenntartó szakasz: 900 mg BEKEMV 25 -45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd 900 mg BEKEMV 25 -45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban 14 $\pm$ 2 naponként beadva (lásd 5.1 pont).

aHUS felnőtteknél

Az aHUS-ban az adagolási rend felnőtt betegek (18 éven felüliek) esetében egy 4 hetes kezdeti szakaszból, majd az ezt követő fenntartó szakaszból áll.

- Kezdeti szakasz: 900 mg BEKEMV 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban beadva minden héten az első 4 héten át
- Fenntartó szakasz: 1200 mg BEKEMV 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban az ötödik héten beadva, majd ezt követően 1200 mg BEKEMV 25-45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc) intravénás infúzióban 14 $\pm$ 2 naponta beadva (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők PNH-ban és aHUS-ban

A PNH-ban és aHUS-ban szenvedő, 40 kg vagy afeletti testtömegű gyermek és serdülőkorú betegeket a megfelelő, felnőttek számára készült adagolási javaslat szerint kell kezelni.

A BEKEMV ellenjavalt 2 évesnél fiatalabb gyermekeknél (lásd 4.3 pont).

A PNH-ban és aHUS-ban szenvedő, 2 évesnél idősebb, 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermek és serdülőkorú betegek esetében a BEKEMV adagolási rendje az alábbiakból áll:

A beteg testtömege	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30-tól < 40 kg-ig	600 mg hetente, az első két hétben	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20-tól < 30 kg-ig	600 mg hetente, az első két hétben	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10-től < 20 kg-ig	600 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5-től < 10 kg-ig	300 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

Az ekulizumabot 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű, PNH-ban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Az ekulizumab PNH-ban szenvedő és 40 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazandó adagolása megegyezik az aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél alkalmazandó testtömeg alapú adagolási ajánlással. Ekulizumabbal kezelt, aHUS-ban, PNH-ban szenvedő betegek körében rendelkezésre álló farmakokinetikai (PK)/farmakodinámiai (PD) adatok alapján ez a testtömeg alapú adagolási rend gyermek- és serdülőkorú betegeknél várhatóan a felnőtt betegeknél tapasztalt hatásossági és biztonságossági profilhoz hasonlóan eredményez.

A BEKEMV kiegészítő adagolására van szükség egyidejű plasmapheresis (PP), plazmacsere (PE) vagy friss fagyasztott plazma infúziója (PI) alkalmazása esetén az alábbiak szerint:

A plazmaintervenció típusa	A legutóbbi BEKEMV-dózis	Kiegészítő BEKEMV-dózis minden egyes PP/PE/PI alkalmával	A kiegészítő BEKEMV-dózis időzítése
Plasmapheresis vagy plazmacsere	300 mg	300 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmával	Minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere után 60 percen belül
	≥ 600 mg	600 mg minden egyes plasmapheresis vagy plazmacsere alkalmával	
Friss fagyasztott plazmainfúzió	≥ 300 mg	300 mg friss fagyasztott plazma infúzióként	Minden egyes friss fagyasztott plazma infúzió beadása előtt 60 perccel

Rövidítések: PP/PE/PI = plasmapheresis/plazmacsere/plazmainfúzió

A kezelés ellenőrzése

Az aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit és tüneteit (lásd 4.4 pont: Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése).

A BEKEMV-kezelést a beteg élete végig javasolt folytatni, kivéve, ha a BEKEMV-kezelés befejezése orvosiilag indokolt (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A BEKEMV 65 éves és ennél idősebb betegeknél is adható. Nincsenek arra vonatkozó adatok, hogy az idősebb betegek kezelésekor különleges óvintézkedésekre van-e szükség – bár az ekulizumab e betegcsoportnál végzett alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok egyelőre korlátozottak.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

A BEKEMV biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

A BEKEMV nem adható intravénás lökésben vagy bolus injekcióban. A BEKEMV kizárólag a későbbiekben leírt intravénás infúzió formájában alkalmazható.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A BEKEMV hígított oldatát felnőtteknek 25 - 45 perces (35 perc $\pm$ 10 perc), 18 év alatti (gyermek és serdülőkorú) betegeknél pedig 1 -4 órás intravénás infúzióval kell beadni, a gravitáció elvén működő infúzióval, fecskendő pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során a BEKEMV hígított oldatát nem szükséges a fénytől védeni.

A betegeket az infúziót követő egy órában megfigyelés alatt kell tartani. Ha a BEKEMV alkalmazása alatt valamilyen nemkívánatos esemény alakul ki, az infúzió adása az orvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek, illetve a négy órát 18 év alatti gyermek és serdülőkorú betegek esetében.

Az infúziók otthoni alkalmazását alátámasztó biztonságossági adatok korlátozottak. Az otthoni környezetben további óvintézkedések javasoltak, mint például az infúziós reakciók vagy az anafilaxia kezelésére szükséges sürgősségi ellátás rendelkezésre állása.

Az infúziós reakciókat a 4.4 és 4.8 pontok írják le.

4.3 Ellenjavallatok

Az ekulizumabbal vagy a készítmény bármely, a 6.1 pontban felsorolt segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A BEKEMV ellenjavallt örökletes fruktózintoleranciában (HFI) szenvedő betegeknél. A kezelés megkezdése előtt a HFI-t ki kell zárni az életkornak megfelelő klinikai tényezők alapján (lásd 4.4 pont).

A BEKEMV ellenjavallt csecsemőknél és 2 évnél fiatalabb gyermekeknél, mivel az örökletes fruktózintolerancia (HFI) diagnózisát náluk esetleg még nem állapították meg (lásd 4.4 pont).

A BEKEMV-kezelést tilos megkezdeni azoknál a betegeknél (lásd 4.4 pont):

- akiknél megoldatlan *Neisseria meningitidis* fertőzés áll fenn;
- akik jelenleg nincsenek beoltva *Neisseria meningitidis* ellen, kivéve ha megfelelő antibiotikummal folytatott profilaktikus kezelésben részesülnek a vakcinációt követő 2 hét lejártaig.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nem várható, hogy a BEKEMV befolyásolja a PNH-ban szenvedő betegek anaemiájának aplasticus komponensét.

Meningococcus-fertőzés

Hatásmechanizmusából adódóan a BEKEMV növeli a beteg érzékenységet meningococcus (*Neisseria meningitidis*) fertőzéssel szemben. Meningococcus betegséget bármilyen szerocsoport okozhat. A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében minden beteget vakcinálni kell legalább 2 héttel a BEKEMV alkalmazása előtt, kivéve, ha a BEKEMV-terápia elhalasztásának kockázata felülmúlja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknél, akik a tetraavalens meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel kezdik meg a BEKEMV-kezelést, az oltást követő 2 hét lejártaig megfelelő profilaktikus antibiotikum-kezelést kell kapniuk. A meningococcus gyakori patogén szerotípusai által okozott fertőzések megelőzésére az összes rendelkezésre álló szerotípus, köztük az A, C, Y, W 135 és B elleni vakcinák ajánlottak. A betegek oltását, illetve újraoltását az aktuálisan érvényes nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően kell végezni.

Az oltás tovább fokozhatja a komplementaktivációt. Ennek következtében a komplement-mediált betegségekben, köztük a PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegek az alapbetegségük okozta panaszok és tünetek fokozódását tapasztalhatják, például haemolysist (PNH) és TMA-t (aHUS). Ezért az ajánlott vakcináció után szorosan ellenőrizni kell a betegeknél a betegség tüneteit.

A vakcinálás nem feltétlenül elegendő a meningococcus-fertőzés megelőzéséhez. Az antibakteriális szerek helyes alkalmazásáról szóló hivatalos útmutatókat figyelembe kell venni. Súlyos vagy halálos meningococcus-fertőzésekről számoltak be ekulizumabbal kezelt betegeknél. Ekulizumabbal kezelt betegeknél a meningococcus-fertőzések gyakori megnyilvánulási formája a sepsis (lásd 4.8 pont). A meningococcus-fertőzés korai jeleinek észlelése érdekében minden beteg állapotát nyomon kell követni, a fertőzés gyanúja esetén a beteget azonnal meg kell vizsgálni, és szükség szerint megfelelő antibiotikumokkal kell kezelni. A betegeket tájékoztatni kell ezekről a jelekről és tünetekről, valamint az azonnali orvosi segítség kérésének lépéseiről. Az orvosnak meg kell beszélnie a betegeknél a BEKEMV-kezelés előnyeit és kockázatait, és el kell látnia őket egy betegeknél szóló útmutatóval és egy betegkártyával (a leírást lásd a Betegtájékoztatóban).

Egyéb szisztémás fertőzések

Hatásmechanizmusa miatt a BEKEMV-kezelést az aktív szisztémás fertőzésekben szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A betegek hajlamosabbak lehetnek fertőzésekre, különösen a *Neisseria* és a tokos baktériumok által okozott fertőzésekre. *Neisseria* speciesek (a *Neisseria meningitidis* kivételével) által okozott súlyos fertőzésekről, köztük disszeminált gonococcus fertőzésekről számoltak be.

A betegeket tájékoztatni kell a Betegtájékoztató alapján, hogy tudatában legyenek a súlyos fertőzések lehetőségének, valamint ismerjék azok jeleit és tüneteit. Az orvosoknak fel kell hívniuk a betegek figyelmét a gonorrhoea megelőzésére.

Infúziós reakciók

A BEKEMV beadása infúziós reakciókat vagy immunogenitást válthat ki, ami allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat eredményezhet (beleértve az anafilaxiát). A klinikai vizsgálatokban egy (0,9%) refrakter generalizált myasthenia gravisban (gMG) szenvedő betegnél fordult elő olyan infúziós reakció, ami miatt az ekulizumab adását meg kellett szakítani. A PNH és aHUS betegek egyikénél sem jelentkezett olyan infúziós reakció, amely az ekulizumab adásának megszakítását tette volna szükségessé. A BEKEMV adását minden olyan betegnél meg kell szakítani, akinél súlyos infúziós reakció alakul ki, és a beteget megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni.

Immunogenitás

Az ekulizumab-kezelés alatt kialakulhat az ekulizumab elleni antitestek termelődése. Az antitestek termelődése és a klinikai válasz, illetve a nemkívánatos események között nem figyeltek meg egyértelmű összefüggést.

Immunizálás

A BEKEMV-kezelés megkezdése előtt ajánlott, hogy a PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegeknél az alkalmazandó immunizálási iránymutatásoknak megfelelően kezdjék meg az immunizálást. Ezen felül minden beteget vakcinálni kell meningococcus-fertőzés ellen legalább 2 héttel a BEKEMV alkalmazása előtt, kivéve, ha a BEKEMV-terápia elhalasztásának kockázata felülmúlja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknél, akik tetraavalens meningococcus elleni oltás után kevesebb, mint 2 héttel kezdik meg a BEKEMV-kezelést, az oltást követő 2 hét lejártáig megfelelő profilaktikus antibiotikum-kezelésben kell részesülniük. A meningococcus gyakori patogén szerotípusai által okozott fertőzések megelőzésére az összes rendelkezésre álló szerotípus, köztük az A, C, Y, W 135 és B elleni vakcinák ajánlottak. A betegek oltását, illetve újraoltását az aktuálisan érvényes nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően kell végezni (lásd Meningococcus-fertőzés).

A 18 évnél fiatalabb betegeket be kell oltani *Haemophilus influenzae* és pneumococcus fertőzés ellen, és minden egyes korcsoportban szigorúan be kell tartani az országos védőoltási ajánlásokat.

Az oltás tovább fokozhatja a komplementaktivációt. Ennek következtében a komplement-mediált betegségekben, köztük a PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegek az alapbetegségük okozta panaszok és tünetek fokozódását tapasztalhatják, például haemolysist (PNH) és TMA-t (aHUS). Ezért az ajánlott vakcináció után szorosan ellenőrizni kell a betegeknél a betegség tüneteit.

Antikoaguláns kezelés

A BEKEMV-kezelés nem befolyásolja az antikoaguláns kezelést.

A PNH laboratóriumi ellenőrzése

A BEKEMV-kezelés alatt álló PNH betegeknél az LDH-szintjének mérésével az intravasculáris hemolízis kialakulását nyomon kell követni, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 naponta végzett ajánlott adagolási rendben alkalmazott adag módosítására (legfeljebb 12 naponta).

Az aHUS laboratóriumi ellenőrzése

A BEKEMV-kezelés alatt álló, aHUS-ban szenvedő betegeknél ellenőrizni kell a thromboticus microangiopathia esetleges kialakulását a thrombocytaszám, a szérum LDH-szint és a szérum kreatininszint mérésével, és a fenntartó szakaszban szükség lehet a 14 ± 2 napos ajánlott adagolási rend módosítására (legfeljebb 12 naponta).

A kezelés megszakítása PNH-ban szenvedő betegek esetében

Amennyiben a PNH-ban szenvedő beteg megszakítja a BEKEMV-kezelést, akkor szorosan ellenőrizni kell, hogy jelentkeznek-e súlyos intravasculáris hemolízis jelei és tünetei. Súlyos fokú hemolízist jelent, ha a szérum LDH-szintje meghaladja a kezelés előttit, valamint ha a következők bármelyike fennáll: a PNH klón méretének 25%-ot meghaladó abszolút mértékű csökkenése (a transzfúzió okozta hígítás hiányában) egy hét vagy rövidebb idő alatt; < 5 g/dl hemoglobinszint vagy annak > 4 g/dl mértékű meghaladó csökkenése egy hét vagy rövidebb idő alatt; angina pectoris; a mentális státusz változása; a szérum kreatininszint 50%-os emelkedése; illetve trombózis. Minden BEKEMV-kezelést befejező beteget legalább 8 héten át ellenőrizni kell, hogy jelentkezik-e súlyos fokú hemolízis vagy más reakció.

Ha a BEKEMV-kezelés megszakítása után súlyos hemolízis jelentkezik, a következő eljárások/kezelések alkalmazása megfontolandó: transzfúzió (vörösvértest- vagy vvt-szuspenzióval) vagy vércsere, ha flow-citometriával mérve a PNH vvt-ek aránya az összes vvt-hez képest $> 50\%$; véralvadásgátlás; kortikoszteroidok; illetve a BEKEMV-kezelés visszaállítása. A PNH-ra vonatkozó klinikai vizsgálatokban 16 betegnél szakították meg az ekulizumab-kezelést. Súlyos hemolízist nem figyeltek meg.

A kezelés megszakítása aHUS-ban szenvedő betegek esetében

Néhány betegnél thromboticus microangiopathia (TMA) szövődményeit figyelték meg az ekulizumab-kezelés abbahagyása után már 4 héttel és legfeljebb a 127. hétig. A kezelés abbahagyását csak akkor kell megfontolni, ha az orvosilag indokolt.

Az aHUS klinikai vizsgálatokban 61 beteg (21 gyermekkorú beteg) hagyta abba az ekulizumab-kezelést; a medián utánkövetési idő 24 hét volt. A kezelés abbahagyása után 12 betegnél 15 súlyos thromboticus microangiopathiás (TMA) szövődményt figyeltek meg, valamint 2 súlyos TMA szövődmény lépett fel további 2 olyan betegnél, akik az ekulizumab engedélyezett adagolási rendjétől eltérő, csökkentett adagban kapták az ekulizumabot (lásd 4.2 pont). A súlyos TMA szövődmények fellépése a betegeknél független volt attól, hogy rendelkeztek-e azonosított genetikai mutációval, nagy kockázatú polimorfizmussal vagy autoantitesttel. Ezeknél a betegeknél további súlyos egészségügyi szövődmények léptek fel, köztük a veseműködés súlyos fokú romlása, a betegséggel összefüggésben történt hospitalizáció, valamint progresszió dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségig. Egy betegnél jelentkezett progresszió végstádiumú vesebetegségig annak ellenére, hogy leállítását követően az ekulizumab alkalmazását újrakezdték.

Amennyiben egy aHUS-ban szenvedő beteg abbahagyja a BEKEMV-kezelést, a betegnél szorosan ellenőrizni kell a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények okozta panaszokat és tüneteket. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a BEKEMV-kezelés leállítását követően nem feltétlenül elégséges a beteg ellenőrzése a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények előrejelzésére vagy megelőzésére.

A kezelés abbahagyása után kialakuló súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények az alábbiak szerint határozhatók meg: (i) az alábbi értékek közül bármelyik kettő észlelése vagy bármely egy érték ismételt észlelése: a thrombocytaszám legalább 25%-os vagy nagyobb mértékű csökkenése a BEKEMV-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt maximális thrombocytaszámhoz képest; a szérum kreatininszint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése a BEKEMV-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; vagy a szérum LDH-szint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése a BEKEMV-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt minimális szinthez képest; illetve (ii) a következők bármelyike: a mentális állapotban bekövetkező változás vagy görcsrohamok; angina vagy dyspnoe; vagy thrombosis.

Ha a BEKEMV-kezelés abbahagyása után súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények jelentkeznek, meg kell fontolni a BEKEMV-kezelés újrakezdését, PE/PI-vel végzett támogató kezelést vagy megfelelő szervspecifikus támogató intézkedéseket, beleértve a veseműködés támogatását dialízissel, a légzés támogatását gépi lélegeztetéssel vagy az antikoaguláns kezelést.

Oktatási anyagok

A BEKEMV-et felírni szándékozó valamennyi orvos köteles gondoskodni arról, hogy megismerje az egészségügyi szakembereknek szóló útmutatót. Az orvosoknak meg kell beszélniük a BEKEMV-kezelés előnyeit és kockázatait a betegekkel, és át kell adniuk számukra egy betegeknek szóló útmutatót és egy betegkártát.

A betegeket utasítani kell, hogy amennyiben láz, lázzal kísért fejfájás és/vagy tarkómerevség vagy fényérzékenység lép fel, azonnal orvoshoz kell fordulniuk, mert ezek a jelek meningococcus okozta fertőzésre utalhatnak.

Ismert hatású segédanyagok

Szorbit

Ez a gyógyszer 50 mg szorbitot (E420) tartalmaz milliliterenként. Örökletes fruktóztoleranciában (HFI) szenvedő betegeknél ez a gyógyszer nem alkalmazható. Két évesnél idősebb, HFI-ben szenvedő személyeknél kialakul egy spontán idegenkedés a fruktóztartalmú ételektől, és ez tünetek (hányás, emésztőrendszeri zavarok, apátia, valamint a testmagasság és a testtömeg megfelelő fejlődésének az elmaradása) megjelenésével társulhat. Ezért a BEKEMV alkalmazása előtt minden betegnél fel kell venni a HFI-vel kapcsolatos tünetek részletes kórtörténetét. Az esetleges fruktóztolerancia gyanúja esetén alkalmazott infúziót azonnal le kell állítani, a normál vércukorszintet helyre kell állítani, és a szervfunkciókat intenzív kezeléssel stabilizálni kell (lásd 4.3 pont).

Csecsemőknél és fiatal gyermekeknél (2 éves kor alatt) még diagnosztizálatlan örökletes fruktóztolerancia állhat fenn. Az intravénásan alkalmazott szorbit-/fruktóztartalmú gyógyszerek életveszélyesek lehetnek, és ennél a betegcsoportnál ellenjavalltak (lásd 4.2 és 4.3 pont).

Nátrium

A BEKEMV injekciós üvegek kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaznak dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. 5%-os glükózoldattal hígítva a gyógyszer gyakorlatilag „nátriummentes”.

A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítást követően a gyógyszer 0,34 g nátriumot tartalmaz a maximális 180 ml-enkénti dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 17%-ának felnőtteknél.

A 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítást követően a gyógyszer 0,18 g nátriumot tartalmaz a maximális 180 ml-enkénti dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 9%-ának felnőtteknél.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 3,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz injekciós üvegenként (30 ml-es injekciós üveg), ami felnőtteknél és 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a maximális dózisonál legfeljebb 0,3 mg/ttkg-nak, 5–10 kg testtömegű gyermekeknél pedig legfeljebb 0,6 mg/ttkg-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A rituximab komplementfüggő citotoxicitására kifejtett lehetséges gátló hatása alapján az ekulizumab csökkentheti a rituximab várt farmakodinámiás hatásait.

A plazmacseréről (PE), a plasmapheresisről (PP) és a friss fagyasztott plazmainfúzióról (PI) kimutatták, hogy csökkentik az ekulizumab szérumszintjeit. Ilyen körülmények között kiegészítő ekulizumab-dózis alkalmazása szükséges. Egyidejű PE, PP vagy PI kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.2 pontot.

Ekulizumab és intravénás immunglobulin (IVIg) együttes alkalmazása az ekulizumab hatásosságát csökkentheti. Az ekulizumab hatásosságának csökkenését gondosan monitorozni kell.

Ekulizumab és neonatális Fc-receptor (FcRn) gátlók egyidejű alkalmazása csökkentheti a szisztémás expozíciókat és az ekulizumab hatásosságát. Az ekulizumab hatásosságának csökkenését gondosan monitorozni kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők esetében megfelelő fogamzásgátlás alkalmazása mérlegelendő a terhesség megelőzésére az ekulizumab-kezelés alatt és az utolsó adagját követően legalább 5 hónapon át.

Terhesség

Ekulizumabbal kezelt terhes nők esetében megfelelően kontrollált vizsgálatok nem állnak rendelkezésre. Az ekulizumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) azt igazolja, hogy az ekulizumabnak nincs malformatív vagy föto/neonatális toxikus hatása. Ugyanakkor a jól kontrollált vizsgálatok hiánya miatt ez a kérdés továbbra sem tisztázott. Ezért terhes nőknél az ekulizumabbal végzett kezelés megkezdése előtt és alatt egyéni előny/kockázat elemzés elvégzése javasolt. Amennyiben a terhesség alatt ilyen kezelést tartanak szükségesnek, az anya és a magzat állapotának szoros monitorozása javasolt a helyi irányelveknek megfelelően.

Az ekulizumabbal reprodukciós állatkísérleteket nem végeztek (lásd 5.3 pont).

Ismert, hogy a humán IgG átjut a humán placenta gáton, így az ekulizumab potenciálisan terminális komplement-gátlást okozhat a magzati keringésben. Ezért a BEKEMV-et a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, csak akkor, ha erre egyértelműen szükség van.

Szoptatás

A szoptatott újszülöttre/csecsemőre kifejtett hatás nem várható, mivel a rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az ekulizumab nem választódik ki a humán anyatejbe. Ugyanakkor a rendelkezésre álló adatok korlátozottsága miatt a szoptatás fejlődésre és egészségre kifejtett előnyös hatásai mellett az anya ekulizumab-kezelésének klinikai szükségességét, valamint a szoptatott csecsemőnél az ekulizumab alkalmazásából vagy az anya alapbetegségéből eredő lehetséges nemkívánatos hatásokat is mérlegelni kell.

Termékenység

Az ekulizumabbal a termékenységre vonatkozóan nem végeztek specifikus vizsgálatokat.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BEKEMV nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságosságot alátámasztó adatok 33 klinikai vizsgálatból származnak, amelyekbe komplement-mediált betegségekben szenvedő betegpopulációból, beleértve a PNH-t, az aHUS, a refrakter generalizált myasthenia gravist (gMG) és a neuromyelitis optica spektrumbetegséget (NMOSD) is, 1555 ekulizumabbal kezelt beteget vontak be. A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás (legtöbbször az adagolás kezdeti szakaszában fordult elő) volt, és a legsúlyosabb mellékhatás a meningococcus-fertőzés volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat tartalmazza a spontán jelentésekből származó és az ekulizumabbal végzett befejezett klinikai vizsgálatok, köztük a PNH-, aHUS-, refrakter gMG- és NMOSD-vizsgálatok során észlelt mellékhatásokat. Az ekulizumab alkalmazása mellett észlelt nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), illetve nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakoriságú mellékhatások felsorolása szervrendszerenként osztályozva és az alkalmazandó kifejezések használatával történt. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat. Az ekulizumabbal végzett klinikai vizsgálatokba bevont, PNH-ban, aHUS-ban, refrakter gMG-ban és NMOSD-ben szenvedő betegeknél, valamint a forgalomba hozatal utáni alkalmazás kapcsán jelentett mellékhatások

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		Pneumonia, felső légúti fertőzés, bronchitis, nasopharyngitis, húgyúti fertőzés, ajakherpesz	Meningococcus-fertőzés ^b , sepsis, septicus sokk, peritonitis, alsó légúti fertőzés, gombás fertőzés, vírusfertőzés, abszcessus ^a , cellulitis, influenza, gastrointestinalis fertőzés, cystitis, fertőzés, sinusitis, gingivitis	Aspergillus-fertőzés ^c , bakteriális arthritis ^c , urogenitalis gonococcus-fertőzés <i>Haemophilus</i> fertőzés, impetigo	
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)				Melanoma malignum, myelodysplasiás szindróma	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Leukopenia, anaemia	Thrombocytopenia, lymphopenia	Haemolysis*, kóros véralvadási faktor, vörösvértest-agglutináció, coagulopathia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Anaphylaxiás reakció, túlérzékenység		
Endokrin betegségek és tünetek				Graves–Basedow-kór	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			Étvágycsökkenés		
Pszichiátriai kórképek		Álmatlanság	Depresszió, szorongás, hangulatingadozások, alvászavar	Szokatlan álmok	

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Szédülés	Paraesthesia, tremor, dysgeusia, ájulás		
Szembetegségek és szemészeti tünetek			Homályos látás	Conjunctiva irritáció	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			Tinnitus, vertigo		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Palpitatio		
Érbetegségek és tünetek		Hypertonia	Accelerált hypertonia, hypotonia, hűhullámok, vénabetegségek	Haematoma	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Köhögés, oropharyngealis fájdalom	Dyspnoe, orrvérzés, torokirritáció, orrdugulás, orrfolyás		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		Hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom	Obstipatio, dyspepsia, hasi distensio	Gastrooesophagealis reflux, gingivafájdalom	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz, glutamát-oxálacetát-transzamináz és gamma-glutamil transzferáz értékek	Icterus	Májkárosodás ^d
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Bőrkiütés, pruritus, alopecia	Urticaria, erythema, petechiák, fokozott verejtékezés, száraz bőr, dermatitis	A bőr depigmentációja	

MedDRA Szervrendszer	Nagyon gyakori (≥ 1/10)	Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)	Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)	Ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000)	Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Ízületi fájdalom, izomfájdalom, végtagfájdalom	Izomgörcsök, csontfájdalom, hátfájás, nyakfájdalom	Trismus, ízületi duzzanat	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			Vesekárosodás, dysuria, haematuria		
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			Spontán erekció	Menstruációs zavarok	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Láz, fáradékonyság, influenzaszerű betegség	Oedema, mellkasi diszkomfort, gyengeség, mellkasi fájdalom, fájdalom az infúzió helyén, hidegrázás	Extravasatio, paraesthesia az infúzió helyén, melegségérzés	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			Csökkent haematocrit és haemoglobin értékek	Pozitív Coombs-teszt ^c	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		Az infúzióval kapcsolatos reakció			

Bevont vizsgálatok: asztma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refrakter gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica spektrumbetegség (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), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA verzió 26.1.

*Lásd „Válogatott mellékhatások leírása”.

^a Az abscessus a preferált kifejezések (PT, preferred terms) következő csoportját foglalja magába: végtagi abscessus, colon abscessus, renalis abscessus, subcutan abscessus, periodontalis abscessus, hepaticus abscessus, perirectalis abscessus, rectalis abscessus.

^b A meningococcus-fertőzés a preferált kifejezések következő csoportját foglalja magába: meningococcus-fertőzés, meningococcus sepsis, meningococcus meningitis.

^c A forgalomba hozatalt követő jelentésekben azonosított mellékhatások.

^d A gyakoriság a rendelkezésre álló posztmarketing adatokból nem állapítható meg.

Válogatott mellékhatások leírása

A legsúlyosabb mellékhatás az összes klinikai vizsgálatban a meningococcus sepsis volt, amely ekulizumabbal kezelt betegeknél a meningococcus-fertőzések gyakori megnyilvánulási formája (lásd 4.4 pont).

Neisseria speciesek okozta egyéb esetekről is beszámoltak, köztük *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* (külön megjelölés nélkül) okozta sepsisről.

Ekulizumab elleni antitesteket mutattak ki PNH betegeknél és aHUS betegeknél. Mint minden fehérje esetén, az ekulizumab-kezelés alatt is immunogenitás alakulhat ki.

PNH-ban végzett klinikai vizsgálatok során haemolysis esetekről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott ekulizumab-adagok kapcsán (lásd 4.4 pont).

aHUS-ban végzett klinikai vizsgálatok során thromboticus microangiopathia szövődményeiről számoltak be kihagyott vagy késve alkalmazott ekulizumab-adagok esetén (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az M07-005 PNH vizsgálatba bevont, PNH-ban szenvedő gyermekek és serdülők (11 évesnél idősebb, 18 évesnél fiatalabb) esetében a biztonságossági profil hasonló volt a PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél megfigyelthez. A gyermek és serdülőkorú betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatás a fejfájás volt.

A C08-002, C08-003, C09-001r és C10-003 számú aHUS-vizsgálatokban részt vevő, aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél (2 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb) a biztonságossági profil hasonlóan mutatkozott az aHUS-ban szenvedő felnőtt betegekéhez. A biztonságossági profil a gyermek- és serdülőkorú betegek különböző korcsoportjaiban hasonló volt.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A refrakter gMG-ban szenvedő idős (≥ 65 éves) és fiatalabb (< 65 éves) betegek között nem számoltak be általános különbségekről (lásd 5.1 pont).

Egyéb betegségekben szenvedő betegek

Más klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok

Alátámasztó biztonsági adatok 12 befejezett klinikai vizsgálatból állnak rendelkezésre, amelyekben a PNH-tól, az aHUS-tól, a refrakter mMG-tól, illetve a NMOSD-től eltérő, egyéb betegségekben szenvedő betegcsoportban 934 beteget kezeltek ekulizumabbal. Egy diagnosztizált idiopátiás membranous glomerulonephropathiában szenvedő, védőoltásban nem részesült betegnél meningococcus okozta agyhártyagyulladás alakult ki. A PNH-n, aHUS-on, a refrakter gMG-on vagy NMOSD-en kívüli egyéb betegségben szenvedő betegeknél jelentett gyógyszer mellékhatások hasonlóak voltak a PNH-ban, aHUS-ban, a refrakter gMG-ban vagy a NMOSD-ben szenvedő betegeknél jelentettekhez (lásd fent az 1. táblázatot). Ezekből a klinikai vizsgálatokból nem derült fény specifikus gyógyszer mellékhatásokra.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról egyik klinikai vizsgálatban sem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Komplementinhibitorok, ATC kód: L04AJ01

A BEKEMV egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) érhető el.

A BEKEMV egy rekombináns humanizált monoklonális IgG_{2/4k} antitest, amely kötődik a humán C5 komplement proteinhez, és gátolja a terminális komplement aktiválását. A BEKEMV antitest humán konstans régiókat, valamint egéredetű komplementaritást-meghatározó régiókat tartalmaz, amelyek a humán könnyű- és nehézlánc variábilis régiókból álló keretre vannak ültetve. A BEKEMV két, 448 aminosavból álló nehéz láncból és két, 214 aminosavból álló könnyű láncból áll; molekulásúlya kb. 148 kD.

A BEKEMV-et egy CHO (Chinese Hamster Ovary, kínai hörcsög petefészek) sejtvonal állítja elő, és tisztítása affinitás-, illetve ioncserélő kromatográfiával történik. A gyógyszer előállításának részét képezik a specifikus vírus inaktiváló és eltávolító lépések.

Hatásmechanizmus

Az ekulizumab, a BEKEMV hatóanyaga egy terminális komplement inhibitor, amely nagy affinitással, specifikusan kötődik a C5 komplementfehérjéhez, ezáltal meggátolja, hogy az C5a és C5b egységekre hasadjon, és megakadályozza a C5b-9 terminális komplement komplex kialakulását. Az ekulizumab megőrzi a komplementaktiváció korai komponenseit, amelyek nélkülözhetetlenek a mikroorganizmusok opszonizációjához és az immunkomplexek kiürüléséhez.

PNH-ban szenvedő betegeknél a BEKEMV-kezelés a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált intravascularis haemolysist gátolja.

A PNH-ban szenvedő legtöbb betegnél az ekulizumab körülbelül 35 mikrogramm/ml-es szérumkoncentrációja elegendő a terminális komplement által mediált intravascularis hemolízis gyakorlatilag teljes gátlásához.

PNH-ban a BEKEMV krónikus alkalmazása a komplementmediált haemolyticus aktivitás gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Az aHUS-ban szenvedő betegeknél az ekulizumab-kezelés gátolja a kontrollálatlan terminális komplementaktivációt, valamint a következményes komplementmediált thromboticus microangiopathiát. Az ekulizumabbal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Körülbelül 50-100 mikrogramm/ml-es ekulizumab szérumkoncentráció minden aHUS-ban szenvedő beteg esetében elegendő a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlásához.

Az ekulizumab aHUS-ban történő krónikus alkalmazása a komplementmediált thromboticus microangiopathia gyors és tartós csökkenését eredményezte.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

Az ekulizumab biztonságosságát és hatásosságát hemolízissel járó PNH betegekben egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, 26 hetes vizsgálat (C04-001) értékelték. Egy másik egykaros 52 hetes vizsgálat (C04-002) során, valamint egy hosszú távra kiterjesztett vizsgálatban (E05-001) is kezeltek ekulizumabban PNH betegeket. A betegek az ekulizumab -kezelés előtt meningococcus védőoltásban részesültek. Az ekulizumab adagja minden vizsgálatban 4 héten át, 7 ± 2 naponta 600 mg volt, amit 7 ± 2 nappal később 900 mg követett, majd a vizsgálat végéig 14 ± 2 naponta 900 mg volt a dózis. Az ekulizumabot 25 - 45 percen (35 perc $\pm$ 10 perc) át tartó intravénás infúzióként adták be. Egy megfigyeléses, beavatkozással nem járó, nyilvántartás-alapú vizsgálatot is indítottak PNH betegeknek (M07-001) a PNH természetes lefolyásának, illetve az ekulizumab-kezelés klinikai kimenetelének jellemzésére.

A C04-001 (TRIUMPH) vizsgálatban olyan a PNH betegek kerültek véletlenszerűen a ekulizumab- (n = 43) vagy a placebo-csoportba (n = 44), akik legalább 4 transzfúzióban részesültek az előző 12 hónap során, a flow-citometria legalább 10% PNH VVT-et és legalább 100 000/mikroliter thrombocytaszámot igazolt. Randomizálás előtt minden beteg átesett a kezdeti megfigyelési időszakon, amely során igazolták a vvt-transzfúzió szükségességét, és meghatározták azt a hemoglobin-koncentrációt (az „alapértéket”), amely meghatározza az egyes betegek hemoglobin stabilitását és a transzfúzió kimenetelét. A hemoglobin alapérték tüneteket mutató betegekben legfeljebb 9 g/dl, tünetmentes betegekben legfeljebb 7 g/dl volt. Az elsődleges hatásossági végpont a hemoglobinszint stabilizálódása (azok a betegek, akiknél a hemoglobinkoncentráció az alapérték felett maradt, és elkerülték a vvt-transzfúziót a teljes 26 hetes időszak alatt), valamint a vértranszfúzió igény volt. Releváns másodlagos végpont volt a fáradtság és az egészséggel összefüggő életminőség.

A hemolízist főként a szérum LDH-szint mérésével, a PNH vvt-k arányát pedig flow-citometriával ellenőrizték. Azok a betegek, akik a vizsgálat megkezdésekor véralvadást, illetve szisztémás kortikoszteroid készítményeket kaptak, folytatták ezeket a kezeléseket. A fő jellemzők a vizsgálat megkezdésekor kiegyenlítették voltak (lásd a 2. táblázatot).

A C04-002 (SHEPHERD) nem kontrollos vizsgálatban azok a PNH betegek, akik az utolsó 24 hónap során legalább egyszer transzfúziót kaptak, és thrombocytaszámuk legalább 30 000 volt mikroliterenként, 52 hétig tartó ekulizumab-kezelésben részesültek. Az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek közül véralvadást gátló a betegek 63%-a, szisztémás kortikoszteroidokat a betegek 40%-a szedett. A vizsgálat megkezdésekor észlelt jellemzőket a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat. A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

	C04-001		C04-002
Paraméter	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Ekulizumab n = 97
Átlagéletkor (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Nem – nő (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Korábban előfordult aplasztikus anémia vagy myelodysplasiás szindróma (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Egyidejűleg alkalmazott véralvadást gátlók (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Egyidejűleg alkalmazott szteroidok /Immunszuppresszív kezelések (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Megszakított kezelés	10	2	1
PRBC [vörösvértest-koncentráció, <i>packed red blood cells</i>] az előző 12 hónapban (medián [Q1, Q3])	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Átlagos hemoglobinszint (g/dl) a kiinduláskor (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	NÉ

	C04-001		C04-002
Paraméter	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Ekulizumab n = 97
A kezelés előtti LDH-szint (medián, E/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Szabad hemoglobinszint a kiinduláskor (medián, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

A TRIUMPH-vizsgálatban ekulizumabbal kezelt betegeknél, az anémia javulásának jeleként szignifikánsan kisebb ($p < 0,001$) arányban fordult elő hemolízis, amelyet a placebóval kezelt betegekhez képest fokozott hemoglobin stabilizálódás és csökkent vvt-transzfúzió igény jelzett (lásd a 3. táblázatot). Ezen hatások mindhárom vizsgálat előtti vvt-transzfúziós betegcsoportban (4 - 14 egység; 15 – 25 egység; > 25 egység) megfigyelhetők voltak. Háromhetes ekulizumab-kezelést követően a betegek kisebb mértékű fáradtságról és javuló egészséggel összefüggő életminőségről számoltak be. A vizsgálat mintanagysága és időtartama miatt az ekulizumab trombózis eseményekre gyakorolt hatását nem lehetett meghatározni. A SHEPHERD-vizsgálatban a 97 besorolt betegből 96 fejezte be a vizsgálatot (egy beteg trombózis esemény következtében elhunyt). A kezelés időtartama alatt az intravasculáris hemolízis szérumszintjének LDH-érték által jelzett mértéke tartósan csökkent, amely a transzfúzió elkerülésének növekedését, kisebb vvt-transzfúziós igényt és csökkent mértékű fáradtságot eredményezett (lásd a 3. táblázatot).

3. táblázat. Hatásossági eredmények a C04-001 és C04-002 számú vizsgálatban

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	p-érték	Ekulizumab n = 97	p-érték
Stabilizált hemoglobinszinttel rendelkező betegek százalékos aránya a vizsgálat végén	0	49	< 0,001	NÉ	
PRBC transzfúzió a kezelés során (medián)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Transzfúzió elkerülése a kezelés során (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-szint a vizsgálat végén (medián, E/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC-szint a vizsgálat végén (medián, E/l × nap)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Szabad hemoglobinszint a vizsgálat végén (medián, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fáradtság (hatásosság mértéke)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* A C04-002 számú vizsgálatból származó adatok a vizsgálat előtti és a vizsgálat utáni értékek összehasonlítására vonatkoznak.

A C04-001, C04-002 és más kiindulási vizsgálatokban résztvevő 195 beteg közül ekulizumabbal kezelt PNH betegeket soroltak be a hosszú távra kiterjesztett vizsgálatba (E05-001). Minden betegnél tartósan csökkent az intravasculáris hemolízis mértéke a teljes ekulizumab-kezelés 10 - 54 hónapos

időtartama alatt. Kevesebb trombózis esemény fordult elő az ekulizumab-kezelés során, mint ugyanennyi idő alatt a kezelés előtt. Ez az eredmény azonban nem kontrollált klinikai vizsgálatból származik.

A PNH nyilvántartást (M07-001) az ekulizumab hatásosságának értékelésére használták vvt-transzfúziós kórelőzmény nélküli PNH betegeknél. Ezeknél a betegeknél a magas betegségaktivitást az emelkedett hemolízis ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) és a kapcsolódó klinikai tünet(ek) jelenléte határozta meg: fáradtság, haemoglobinuria, hasi fájdalom, légszomj (dyspnoe), anaemia (haemoglobin < 100 g/l), jelentős érrendszeri mellékhatás (thrombosis is beleértve), dysphagia, vagy erectilis dysfunctio.

A PNH nyilvántartásban az ekulizumabbal kezelt betegek esetében megfigyelték a hemolízis és a kapcsolódó tünetek mérséklődését. Hat hónap után az ekulizumabbal kezelt, vvt-transzfúziós kórelőzmény nélküli betegeknél, az LDH szintek jelentős ($p < 0,001$) csökkenését (medián LDH érték 305 U/l; lásd 4. táblázat) észlelték. Emellett az ekulizumabbal kezelt, transzfúzióban korábban nem részesült betegek 74%-a tapasztalt klinikailag jelentős javulást a FACIT-fáradtság pontszámában (vagyis 4 vagy több pontos növekedés), 84%-uk pedig az EORTC fáradtság pontszámában (vagyis 10 vagy több pontos csökkenés).

4. táblázat. Hatásossági eredmények (LDH szint és FACIT-fáradtság) transzfúziós kórelőzmény nélküli PNH betegeknél az M07-001 során

	M07-001
Paraméter	Ekulizumabbal Transzfúzió nélkül
LDH szint kiinduláskor (medián, U/l)	N = 43 1447
LDH szint 6 hónap után (medián, U/l)	N = 36 305
FACIT-fáradtság pontérték kiinduláskor (medián)	N = 25 32
FACIT-fáradtság pontérték az utolsó rendelkezésre álló értékeléskor (medián)	N = 31 44

A FACIT-fáradtság pontértéket 0-tól 52-ig terjedő skálán határozzák meg, a magasabb érték jelzi a kisebb mértékű fáradtságot.

Atipusos haemolyticus uraemiás szindróma

Négy prospektív, kontrollós vizsgálat – melyek közül három vizsgálatot felnőttekkel és serdülőkkel (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), egyet pedig gyermekgyógyászati és serdülő betegekkkel (C10-003) végeztek – 100 betegétől, valamint egy retrospektív vizsgálat (C09-001r) 30 betegétől származó adatokat használtak fel az ekulizumab aHUS kezelésében mutatott hatásosságának értékelésére.

A C08-002A/B vizsgálat prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe az aHUS korai szakaszában lévő, olyan betegeket vontak be, akiknél a PE/PI ellenére a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái álltak fenn legfeljebb $150 \times 10^9/l$ -es thrombocytaszámmal, és az LDH, valamint a szérum kreatininszint meghaladta a normálérték felső határát. A C08-003A/B jelű vizsgálat egy prospektív, kontrollós, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelybe hosszabb ideje fennálló aHUS-ban szenvedő betegeket vontak be, akiknél a thromboticus microangiopathia klinikai megjelenési formái látszólag nem álltak fenn, és krónikus PE/PI-ben részesültek (kéthetente legfeljebb 1 PE/PI kezelés, és legfeljebb 3 PE/PI kezelés hetente legalább 8 héten át az első dózis előtt). Mindkét prospektív vizsgálat betegeit 26 héten át kezelték ekulizumabbal, és a betegek többségét bevonták egy hosszú távú kiterjesztett vizsgálatba. A két prospektív vizsgálatba bevont valamennyi beteg esetében 5% felett volt az ADAMTS-13 szint.

A betegek meningococcus elleni oltást kaptak, mielőtt az ekulizumabot megkapták, illetve megfelelő antibiotikumokkal végzett profilaktikus kezelésben részesültek az oltás utáni 2 hét lejártáig. Az

ekulizumab aHUS-ban szenvedő felnőtt és serdülőkorú betegek esetében alkalmazott adagja az összes vizsgálatban 900 mg volt 7 ± 2 naponta 4 héten át, ezt követte 1200 mg 7 ± 2 nappal később, majd 1200 mg 14 ± 2 naponta a vizsgálat időtartamára. Az ekulizumabot intravénás infúzió formájában, 35 perc alatt adták be. A gyermek- és serdülőkorú betegeknél és 40 kg alatti testtömegű serdülőknél alkalmazott adagolási rend meghatározása farmakokinetikai szimuláció segítségével történt, amely a testtömeg alapján állapította meg az ajánlott adagot és adagolási rendet (lásd 4.2 pont).

Az elsődleges végpontok közé tartozott a vizsgálat kezdetéhez képest a thrombocytaszámban bekövetkezett változás a C08-002A/B vizsgálatban, valamint a thromboticus microangiopathiás (TMA) eseménytől mentes állapot a C08-003A/B vizsgálatban. A további végpontok közé tartozott a TMA miatti beavatkozások gyakorisága, a haematológiai értékek normalizálódása, a teljes TMA-válasz, az LDH-szintben, a vesefunkcióban és az életminőségben bekövetkezett változások. A TMA-eseménytől mentes állapot meghatározása az alábbiak legalább 12 héten át tartó hiánya volt: a thrombocytaszámnak a vizsgálat kezdetén észlelthez viszonyított, több mint 25%-os csökkenése, PE/PI és új keletű dialízis. A TMA miatt végzett beavatkozások meghatározása PE/PI vagy újonnan megkezdett dialíziskezelés volt. A haematológiai paraméterek normalizálódásának meghatározása a thrombocytaszám és az LDH-szintek legalább 2, egymást követő mérés alapján, legalább 4 héten át tartó normalizálódása volt. A teljes TMA-válasz meghatározása a haematológiai paraméterek normalizálódása és a szérum kreatininszint legalább 25%-os csökkenése volt, amely legalább 2, egymást követő mérés során, legalább 4 héten át fennállt. A vizsgálat kezdetén fennálló jellemzők az 5. táblázatban láthatók.

5. táblázat: A betegek demográfiai adatai és jellemzői a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban

Paraméter	C08-002A/B	C08-003A/B
	ekulizumab N = 17	ekulizumab N = 20
A diagnózis első felállításától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulásától a szűrésig eltelt idő hónapokban, medián érték (minimum, maximum)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
A TMA jelenlegi klinikai megnyilvánulási formájára kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Az ekulizumab első adagjának beadását megelőző 7 napon belül kapott PE/PI kezelések száma, medián érték (minimum, maximum)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), átlag (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), átlag (SD)	323 (138)	223 (70)
Azonosított mutációval nem rendelkező betegek, n (%)	4 (24)	6 (30)

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti 26-hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége továbbra is kapta az ekulizumabot egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján. A C08-002A/B aHUS vizsgálat során az ekulizumab-kezelés medián időtartama körülbelül 100 hét volt (tartomány: 2 héttől 145 hétig).

A terminális komplementaktivitásban csökkenést, a thrombocytaszámban pedig növekedést figyeltek meg a vizsgálat kezdetéhez képest az ekulizumab-kezelés megkezdése után. A terminális komplementaktivitásban csökkenést figyeltek meg minden betegnél az ekulizumab-kezelés megkezdése után. A 6. táblázat foglalja össze a C08-002A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA-válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten

túl is folytatták, két további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA-válasz az LDH normalizálódásának (1 beteg) és a szérum kreatininszint csökkenésének (2 beteg) köszönhetően. Az eGFR alapján mért veseműködés javult és fennmaradt az ekulizumab-terápia alatt. A vizsgálatba való belépéskor dialízisre szoruló öt beteg közül négyenél lehetett abbahagyni a dialízist az ekulizumab-kezelés ideje alatt, és egy beteg esetében jelentkezett újonnan kezdett dialíziskezelés szükségessége. A betegek az életminőségüknek (*quality of life*, QoL) az egészségi állapotuktól függő javulásáról számoltak be.

A C08-002A/B aHUS vizsgálatban az ekulizumabra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteinek kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező vagy nem rendelkező betegek esetében.

A C08-003A/B aHUS vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége egy kiterjesztett vizsgálatba való bevonás útján továbbra is kapta az ekulizumabot. A C08-003A/B aHUS vizsgálat során az ekulizumab-kezelés medián időtartama körülbelül 114 hét volt (tartomány: 26 héttől 129 hétig). A 6. táblázat foglalja össze a C08-003A/B aHUS vizsgálat hatásossági eredményeit. A C08-003A/B aHUS vizsgálatban az ekulizumabra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulátor faktorproteinek kódoló génekben azonosított mutációkkal rendelkező és nem rendelkező betegek esetében. A terminális komplementaktivitás csökkenést figyeltek meg minden betegnél az ekulizumab-kezelés megkezdése után. A hatásossági végpontok valamennyi értéke javult vagy változatlan maradt a 2 éves kezelés folyamán. A teljes TMA-válasz a választ mutató valamennyi betegnél fennmaradt. Amikor a kezelést 26 héten túl is folytatták, hat további betegnél jelentkezett és maradt fenn teljes TMA-válasz a szérum kreatininszint csökkenésének köszönhetően. Egy beteg sem szorult újonnan megkezdett dialíziskezelésre az ekulizumab-kezelés mellett. A medián eGFR alapján mért veseműködés javult az ekulizumab-kezelés során.

6. táblázat: A C08-002A/B és C08-003A/B prospektív aHUS vizsgálatok hatásossági mutatói

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹
A thrombocytaszám normalizációja Az összes beteg, n (%) (95%-os CI) Kóros kiindulási értékkel rendelkező betegek, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%) (95%-os CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
TMA miatti beavatkozások gyakorisága Ekulizumab-kezelés előtti napi gyakoriság, medián (min., max.) Ekulizumab-kezelés alatti napi gyakoriság, medián (min., max.) <i>P</i> -érték	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>p</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>p</i> < 0,0001
A krónikus vesebetegség javulása ≥ 1 stádiummal, n (%) (95%-os CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Az eGFR változása ml/perc/1,73 m ² : Medián (tartomány)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Az eGFR javulása ≥ 15 ml/perc/1,73 m ² , n (%) (95%-os CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
A Hgb változása > 20 g/l, n (%) (95%-os CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹	A 26. hétnél	A 2. évnél ¹
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%) (95%-os CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Teljes TMA-válasz, n (%) (95%-os CI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹ Az adatbázis lezárásakor (2012. április 20.)

² C08-002-es vizsgálat: 3 beteg kapott ESA-t, amelyet az ekulizumab megkezdésekor leállítottak

³ C08-003-as vizsgálat: 8 beteg kapott ESA-t, amelyet közülük 3 betegnél leállítottak az ekulizumab-kezelés alatt

A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba 41 olyan beteget vontak be, akik thromboticus microangiopathia (TMA) jeleit mutatták. Azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például emelkedett volt a szérum LDH-szintjük, valamint a szérum kreatininszintjük meghaladta a normál tartomány felső határát anélkül, hogy krónikus dialysisre szorultak volna. A betegek medián életkora 35 év volt (tartomány: 18-80 év). A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont valamennyi betegnek 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 51%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 35 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 7. táblázat foglalja össze a C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

7. táblázat: A C10-004 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	C10-004 számú aHUS vizsgálat N = 41
Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,79 (0,03; 311)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,52 (0,03; 19)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	125 (16; 332)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	375 (131; 3318)
eGFR a vizsgálat kezdetén (ml/perc/1,73 m ²), medián érték (minimum, maximum)	10 (6; 53)

A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött.

Az ekulizumab-kezelés megkezdését követően a terminális komplementaktivitás csökkenését és a thrombocytaszám növekedését figyelték meg a vizsgálat kezdetéhez képest. Az ekulizumab csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit az átlagos thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. A C10-004. számú aHUS-vizsgálatban az átlagos ($\pm$ SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $119 \pm 66 \times 10^9/l$ -es értékről egy hét múlva $200 \pm 84 \times 10^9/l$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám ($\pm$ SD) a 26. héten: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). A vesefunkció az eGFR alapján mérve javult az ekulizumab-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 24 beteg közül 20 betegnél lehetett abbahagyni a dialysist az ekulizumab-kezelés során. A 8. táblázat foglalja össze a C10-004. számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

8. táblázat: A C10-004 számú, prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	C10-004 számú aHUS vizsgálat (N = 41) a 26. héten
A thrombocytaszámban a 26. hét végéig bekövetkező változás (10 ⁹ /l)	111 (-122; 362)
Haematológiai paraméterek normalizálódása, n (%) A haematológiai paraméterek normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	36 (88) 46 (10; 74)
Teljes TMA-válasz („Complete TMA response”), n (%) A teljes TMA-válasz fennállásának medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	23 (56) 42 (6; 74)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%) 95%-os CI	37 (90) 77; 97
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány) Ekulizumab előtt Ekulizumab-kezelés alatt	0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

¹Az adatbázis lezárásáig (2012. szeptember 4.), az ekulizumab-kezelés 50 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 13 héttől 86 hétig)

aHUS-ban szenvedő felnőtt betegeknél az ekulizumabbal végzett hosszabb távú (15 héttől 126 hétig terjedő, 52 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor az ekulizumab-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további három betegnél (összesen a betegek 63%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további négy betegnél (összesen a betegek 98%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 41 beteg közül 25-nél (61%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább 15 ml/perc/1,73 m² értékű javulást elérni az eGFR-ben.

Gyermekek és serdülők

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria

Összesen 7, PNH-ban szenvedő, 57,2 kg átlagos testtömegű (48,6 kg és 69,8 kg közötti tartomány), és 11–17 éves (medián életkor: 15,6 év) gyermek és serdülőkorú beteg kapott ekulizumabot az M07-005 vizsgálat során.

A javasolt dózisban alkalmazott ekulizumab-kezelés gyermekek esetében az intravascularis haemolysis csökkenésével járt, melyet a szérum LDH-szintjével mértek. A kezelés azt is eredményezte, hogy a betegek lényegesen kevesebbszer szorultak transzfúzióra, illetve néhány esetben egyáltalán nem volt szükség transzfúzióra, valamint összességében az általános állapotukban is javulás mutatkozott. PNH-ban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegeknél az ekulizumab hatásossága látszólag megegyezik a PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél a PNH pivotális vizsgálatok (C04-001 és C04-002) során tapasztalt hatásossággal (lásd 3. és 9. táblázat).

9. táblázat. A gyermekgyógyászati, M07-005 PNH vizsgálat hatásossági mutatói

	Átlag (SD)	P-érték	
		Wilcoxon-féle előjeles rangpróba	Párosított t-próba
Az LDH-értékben (E/l) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/l × nap)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350

	Átlag (SD)	P-érték	
		Wilcoxon-féle előjeles rangpróba	Párosított t-próba
A plazma szabad hemoglobinszintjében (mg/dl) a kiindulástól a 12. hétig bekövetkező változás	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
A III. típusú vörösvértestkolónia méretében (az abnormális sejtek százalékos aránya) bekövetkező változás a kiindulástól	1,80 (358,1)		
A PedsQL™ 4.0 generikus skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
A PedsQL™ 4.0 generikus skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
A PedsQL™ többdimenziós kimerültséget mérő skálán (betegek) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
A PedsQL™ többdimenziós kimerültséget mérő skálán (szülők) a kiindulástól a 12. hétig tapasztalható változás	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma

Összesen 15 gyermek- és serdülőkorú (2 hónapostól 12 éves életkorig) kapott ekulizumabot a C09-001r aHUS vizsgálat során. A betegek 47%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Az aHUS diagnosztizálásától az ekulizumab első adagjáig eltelt idő mediánja 14 hónap volt (tartomány: < 1 hónap, 110 hónap). A thromboticus microangiopathia aktuális megnyilvánulási formájától az ekulizumab első adagjáig eltelt idő mediánja 1 hónap volt (< 1 hónap-16 hónap). Az ekulizumab-terápia medián időtartama 2 év alatti gyermekek (n = 5) esetében 16 hét (tartomány: 4-70 hét), 2 és < 12 év közöttiek (n = 10) esetében pedig 31 hét volt (tartomány: 19-63 hét).

A gyermekek és serdülők esetében kapott hatásossági eredmények összességében egyezőnek mutatkoztak azokkal, mint amelyeket a C08-002 és C08-003 számú aHUS pivotális vizsgálatokba bevont betegeknél figyeltek meg (6. táblázat). Egyetlen gyermek- és serdülőkorú beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre az ekulizumab-kezelés során.

10. táblázat: Hatásossági eredmények a C09-001r aHUS vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél

Hatásossági paraméter	2 év alatti korúak (n = 5)	2 és <12 év közötti korúak (n = 10)	12 év alattiak (n = 15)
Thrombocytaszám normalizálódását elérő betegek, n/N (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Teljes TMA-válasz, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Napi TMA miatti beavatkozások gyakorisága, medián (tartomány)			
Ekulizumab-kezelés előtt	1 (0; 2)	< 1 (0,07; 1,46)	< 1 (0; 2)
Ekulizumab-kezelés alatt	< 1 (0; < 1)	0 (0; < 1)	0 (0; < 1)
≥ 15 ml/perc/1,73 m ² -es eGFR javulást elérő betegek n/(%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt rövidebb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA, és javult a veseműködés az ekulizumab-kezelés mellett (10. táblázat).

Azoknál a gyermekeknél és serdülőknél, akiknél az ekulizumab-kezelés előtt hosszabb időtartamú volt a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulási formája, uralható volt a TMA. Ugyanakkor a veseműködés nem változott a korábbi irreverzibilis vesekárosodás miatt (11. táblázat).

11. táblázat: Hatásossági mutatók a C09-001r vizsgálat gyermekgyógyászati betegeinél a thromboticus microangiopathia aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama szerint

	A TMA aktuális súlyos klinikai megnyilvánulásának időtartama	
	< 2 hónap N=10 (%)	> 2 hónap N=5 (%)
Thrombocytaszám normalizálódása	9 (90)	5 (100)
TMA esemény nélküli állapot	8 (80)	3 (60)
Teljes TMA-válasz	7 (70)	0
eGFR javulása ≥ 15 ml/perc/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Egy betegnél javulást értek el az eGFR-ben veseátültetés után

Összesen 22 gyermek- és serdülőkorú beteg (5 hónaptól 17 éves életkorig) kapott ekulizumabot a C10-003 számú aHUS-vizsgálat során.

A C10-003 számú vizsgálatban azok a betegek voltak a bevonásra alkalmasnak tekinthetők, akiknek a thrombocytaszáma a normál tartomány alsó határa (lower limit of normal range – LLN) alatt volt, haemolysis jeleit mutatták, például a szérum LDH-szintjük meghaladta a normál tartomány felső határát, valamint a szérum kreatininszintjük elérte vagy meghaladta az életkornak megfelelő 97. percentilis értéket, anélkül, hogy krónikus dialysisre szorultak volna. A betegek medián életkora 6,5 év volt (tartomány: 5 hónaptól 17 évig). A C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegeknek 5% felett volt az ADAMTS-13 szintje. A betegek 50%-ának volt azonosított komplement regulátor faktor mutációja vagy autoantitestje. Összesen 10 beteg kapott PE/PI kezelést az ekulizumab előtt. A 12. táblázat foglalja össze a C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont betegek klinikai és betegséggel kapcsolatos főbb kiindulási jellemzőit.

12. táblázat: A C10-003 számú aHUS-vizsgálatba bevont gyermek- és serdülőkorú betegek kiindulási jellemzői

Paraméter	1 hónaptól < 12 évig (N = 18)	Összes beteg (N = 22)
Az aHUS diagnózisának felállításától a vizsgálati készítmény első dózisának alkalmazásáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
A TMA jelenlegi klinikai manifesztációjától a vizsgálati készítmény első dózisáig eltelt idő (hónap), medián érték (minimum, maximum)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén ($\times 10^9/l$), medián érték (minimum, maximum)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH-szint a vizsgálat kezdetén (E/l), medián érték (minimum, maximum)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
eGFR (ml/perc/1,73 m ²) a vizsgálat kezdetén, medián érték (minimum, maximum)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

A C10-003 számú aHUS-vizsgálatban a betegek legalább 26 héten át kaptak ekulizumabot. A kezdeti 26 hetes kezelési időszak befejezése után a betegek többsége a további hosszú távú adagolás mellett döntött. Az ekulizumab-kezelés megkezdését követően az összes betegnél megfigyelték a terminális komplementaktivitás csökkenését. Az ekulizumab csökkentette a komplementmediált TMA-aktivitás jeleit, amit a thrombocytaszámban a vizsgálat kezdetéhez képest a 26. hétre bekövetkezett emelkedés igazolt. Az átlagos ($\pm$ SD) thrombocytaszám a vizsgálat kezdetén észlelt $88 \pm 42 \times 10^9/\text{l}$ -es értékről egy hét múlva $281 \pm 123 \times 10^9/\text{l}$ -re emelkedett, és ez a hatás 26 héten át fennmaradt (az átlagos thrombocytaszám ($\pm$ SD) a 26. héten: $293 \pm 106 \times 10^9/\text{l}$). A vesefunkció az eGFR alapján mérve javult az ekulizumab-terápia során. A vizsgálat kezdetén dialysisre szoruló 11 beteg közül 9 beteg nem szorult többé dialysisre az ekulizumab-kezelés vizsgálatának 15. napját követően. A terápiás válaszok az 5 hónapostól 17 éves életkorig terjedő valamennyi korcsoportban hasonlóak voltak. A C10-003 számú aHUS-vizsgálatban az ekulizumabra adott terápiás válaszok hasonlóak voltak a komplement regulációs faktorproteinek kódoló géneiben azonosított mutációkat hordozó, illetve nem hordozó, valamint a H-faktor ellenes autoantitesttel rendelkező, illetve nem rendelkező betegeknek.

A 13. táblázat foglalja össze a C10-003 számú aHUS-vizsgálat hatásossági eredményeit:

13. táblázat: A C10-003 számú prospektív aHUS-vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	1 hónaptól < 12 évig (n = 18) a 26. héten	Összes beteg (n = 22) a 26. héten
Haematológiai paraméterek teljes normalizálódása, n (%)	14 (78)	18 (82)
A haematológiai paraméterek teljes normalizálódásának medián időtartama (tartomány) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Teljes TMA-válasz, n (%)	11 (61)	14 (64)
A teljes TMA-válasz medián időtartama, hetek (tartomány) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
TMA-ás eseménytől mentes állapot, n (%)	17 (94)	21 (96)
95%-os CI	NA	77; 99
TMA miatti beavatkozások napi gyakorisága (tartomány)		0,4 (0; 1,7)
Ekulizumab-kezelés előtt, medián érték	NA	0 (0; 1,01)
Ekulizumab-kezelés alatt, medián érték	NA	
eGFR-javulás $\geq 15 \text{ ml/perc/1,73}\cdot\text{m}^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR változása ($\geq 15 \text{ ml/perc/1,73}\cdot\text{m}^2$) a 26. héten, medián érték (tartomány)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
A krónikus vesebetegség javulása ≥ 1 stádiummal, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PE/PI eseménytől mentes állapot (%)	16 (89)	20 (91)
Új dialysis eseménytől mentes állapot, n (%)	18 (100)	22 (100)
95%-os CI	NA	85;100

¹ Az adatbázis lezárásáig (2012. október 12.), az ekulizumab-kezelés 44 hetes medián időtartama mellett (tartomány: 1 adag – 88 hét).

Gyermekek- és serdülőkorú, aHUS-ban szenvedő betegeknek az ekulizumabbal végzett hosszabb távú (1 naptól 107 hétig terjedő, 55 hetes medián időtartamú) kezelés a klinikailag jelentős javulás magasabb előfordulási gyakoriságával járt együtt. Amikor az ekulizumab-kezelést több mint 26 héten át folytatták, további egy betegnél (összesen a betegek 68%-ánál) sikerült teljes TMA-választ, és további két betegnél (összesen a betegek 91%-ánál) a hematológiai paraméterek normalizálódását elérni. Az utolsó értékelés időpontjára 22 beteg közül 19-nél (86%) sikerült a vizsgálat kezdetén mért értékhez képest legalább $15 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$ értékű javulást elérni az eGFR-ben. Egyetlen beteg sem szorult újonnan kezdett dialízisre az ekulizumab-kezelés során.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika és hatóanyag-metabolizmus

Biotranszformáció

A humán antitestek a retikuloendoteliális rendszer sejtjeiben sejten belüli emésztésen mennek keresztül. Az ekulizumab kizárólag természetesen előforduló aminosavakat tartalmaz, és nincsenek ismert aktív metabolitjai. A humán antitesteket főként a lizoszomális enzimek bontják le kisebb peptidekre és aminosavakra.

Elimináció

Az ekulizumab májon, vesén, tüdőn vagy emésztőrendszeren keresztül történő kiválasztásának/eliminációjának értékelésére nem végeztek célzott vizsgálatokat. Egészséges vese esetében az antitestek nem választódnak ki, és méretük kizárja a filtrációjukat.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Negyven PNH beteg esetén 1-kompartmentes modellt alkalmaztak a farmakokinetikai paraméterek ismételt dózisok utáni értékelésére. Az átlagos clearance-érték $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, az átlagos megoszlási térfogat $110,3 \pm 17,9$ ml/kg és az átlagos eliminációs félideő $11,3 \pm 3,4$ nap volt. Az egyensúlyi állapot a PNH-ban alkalmazott felnőtt adagolási rend mellett 4 hét alatt alakult ki.

A PNH betegek esetében a farmakodinámiás aktivitás közvetlenül korrelál az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a ≥ 35 mikrogramm/ml felett tartott minimális szint a PNH betegek többségénél a hemolitikus aktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi.

Egy második populációs farmakokinetikai elemzésben a standard egykompartmentes modellt alkalmazták 37 olyan aHUS-ban szenvedő beteg többszöri adagok alkalmazásával kapott farmakokinetikai adatain, akik a C08-002A/B és C08-003A/B vizsgálatokban az ajánlott adagolási rend szerint kapták az ekulizumabot. Ebben a modellben az ekulizumab clearance-e egy 70 kg testtömegű tipikus aHUS-ban szenvedő beteg esetében $0,0139$ l/óra volt, az eloszlási térfogat pedig $5,6$ l. Az eliminációs felezési idő 297 h (körülbelül $12,4$ nap) volt.

A második populációs farmakokinetikai modellt a C10-003. számú aHUS-vizsgálatban az ajánlott adagolásban alkalmazott ekulizumabbal kezelt 22 gyermekgyógyászati aHUS-beteg ismételt dózisú farmakokinetikai adataira alkalmazták. Az ekulizumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömegtől függ, ami gyermek- és serdülőkorú betegeknél a testtömeg-kategóriák szerinti adagolási rend alapját képezi (lásd 4.2 pont). Az ekulizumab clearance-értéke gyermek- és serdülőkorú aHUS-betegeknél 70 kg-os testtömeg esetén $10,4$ ml/óra, 30 kg-os testtömeg esetén $5,3$ ml/óra, 10 kg-os testtömeg esetén pedig $2,2$ ml/óra volt, az eloszlási térfogat vonatkozó értékei pedig sorrendben $5,23$, $2,76$ és $1,21$ l voltak. A vonatkozó eliminációs felezési idő csaknem változatlan maradt, és a 349 - 378 órás tartományba esett (körülbelül $15,5$ - $15,8$ nap).

Az ekulizumab clearance-ét és felezési idejét szintén értékelték a plazmacserés beavatkozások során. A plazmacsere az ekulizumab koncentrációjában hozzávetőleg 50% -os csökkenést eredményezett egy 1 órás beavatkozást követően, és az ekulizumab eliminációs felezési ideje $52,4$ órára csökkent. Ha az ekulizumabot plazmainfúzióban vagy plazmacserében részesülő aHUS-ban szenvedő betegeknek adják, kiegészítő dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

Az ekulizumabbal kezelt betegek mindegyikénél gyorsan és tartósan csökkent a terminális komplementaktivitás, amikor az ajánlottaknak megfelelően alkalmazták a gyógyszert. Az aHUS-ban szenvedő betegek esetében a farmakodinámiás aktivitás egyenes arányosságot mutat az ekulizumab szérumkoncentrációjával, és a mélyponti koncentrációk 50 - 100 mikrogramm/ml körüli szinteken

tartása a terminális komplementaktivitás gyakorlatilag teljes gátlását eredményezi az aHUS-ban szenvedő összes betegnél.

A PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegpopulációban megfigyelt farmakokinetikai paraméterek összhangban vannak. PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegeknél a 0,5 mikrogramm/ml alatti szabad C5-koncentrációk alapján mért farmakodinámiás aktivitás a terminális komplement aktivitás gyakorlatilag teljes gátlásával korrelál.

Különleges betegcsoportok

A nem, rassz, életkor (idős betegek), illetve vese- vagy májkárosodás fennállása alapján meghatározott speciális betegcsoportok esetében kifejezetten az ekulizumab farmakokinetikájának értékelésére irányuló célzott vizsgálatokat nem végeztek.

Az ekulizumabbal végzett klinikai vizsgálatokban gyűjtött adatok populációs farmakokinetikai (PopPK) elemzése azt igazolta, hogy a nem, a rassz, az életkor (geriátriai betegek), illetve a vese- vagy májkárosodás fennállása nem befolyásolja az ekulizumab farmakokinetikáját.

Gyermekek és serdülők

Az ekulizumab farmakokinetikáját az M07-005 vizsgálat során értékelték PNH-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél (11 évesnél idősebb és 18 évesnél fiatalabb), valamint a C08-002, C08-003, C09-001r és C10-003 vizsgálat során aHUS-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél (2 hónaposnál idősebb és 18 évesnél fiatalabb). A PopPK analízis kimutatta, hogy a PNH és az aHUS esetében a testtömeg szignifikáns kovariáns volt, amely testtömeg alapú adagolást igényelt gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ekulizumab specificitását a humán szérumban található C5 iránt két *in vitro* vizsgálatban értékelték.

Az ekulizumab szövetközi keresztreaktivitását egy 38 humán szövetből álló panelhez való kötődésének értékelésével vizsgálták. A vizsgálat során tanulmányozott humánszövet-panel C5-expressziója megfelelt a C5-expresszióról megjelent publikációknak, mivel a C5 jelenlétét a simaizomban, a harántcsíkolt izomban és a vese proximális tubulusainak hámjában jelentették. Nem várt szövetközi keresztreaktivitást nem figyeltek meg.

Az ekulizumabbal reprodukciós állatkísérleteket a farmakológiai hatás nem humán fajoknál tapasztalt hiánya miatt nem végeztek.

Egy egereken végzett, egér C5 elleni helyettesítő antitestet alkalmazó 26 hetes toxicitási vizsgálatban a kezelés a vizsgált toxicitási paraméterek egyikére sem volt hatással. A vizsgálat során a hemolitikus aktivitás gátlása mind a nőstény, mind a hím egereknél hatékony volt.

A helyettesítő, terminális komplement inhibitor antitest alkalmazásával – amellyel a C5-blokád reprodukciós biztonságosságát értékelték – egereken végzett reprodukciós toxikológiai vizsgálatokban nem figyeltek meg egyértelműen a kezeléssel összefüggő hatásokat vagy mellékhatásokat. Ezek a vizsgálatok a termékenység és a korai embrionális fejlődés, a fejlődési toxicitás, valamint a pre- és postnatalis fejlődés értékelésére terjedtek ki.

Amikor az anya antitest-expozíciója az organogenezis során történt, a 230 utódból két esetben retina dysplasia, egy esetben pedig köldöksérv alakult ki a nagyobb antitest dózissal kitett anyáknál (a testsúly-arányt figyelembe véve kb. az ajánlott maximális humán ekulizumab dózis négyszeresénél); azonban az expozíció nem növelte a magzati veszteséget és az újszülött halandóságát.

Az ekulizumab genotoxikus és karcinogén potenciálját értékelő állatkísérleteket nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Ecetsav

Nátrium-hidroxid (E524)

Dinátrium-edetát (EDTA)

Szorbit (E420)

Poliszorbát 80 (E433)

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

Hígítás után a használat közbeni kémiai és fizikai stabilitást a következőkre igazolták:

- Poliolefin infúziós zsákok: 14 napig 2 °C és 8 °C között, majd ezt követően maximum 48 óráig 2 °C és 8 °C között vagy szobahőmérsékleten
- PVC infúziós zsákok: 48 óráig 2 °C és 8 °C között vagy szobahőmérsékleten

Mikrobiológiai szempontból a terméket azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a használat közbeni tárolási idő és a használat előtti körülmények a felhasználó felelőssége, és ez normál esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C és 8 °C között, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validáltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az eredeti csomagolásban lévő BEKEMV injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 7 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Injekciós üvegben (I. típusú üveg), elasztomer dugóval és egy alumínium, lepattintható kupakkal. Egy darab injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A beadás előtt meg kell nézni, hogy a BEKEMV oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el.

Útmutató

A hígítás során be kell tartani a helyes gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptizsra.

Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni a BEKEMV teljes mennyiségét.

Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.

Adagoljon az infúziós zsákba hígítószerként 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót vagy 5%-os vizes glükózoldatot, úgy hígítsa a BEKEMV- készítményt, hogy az oldat végső koncentrációja 5 mg/ml-es legyen.

Az 5 mg/ml-es hígított oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml és az 1200 mg-os adag esetében 240 ml. Az oldatnak átlátszónak és színtelennek kell lennie.

A hígított oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman mozgassa, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.

Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat szobahőmérsékletűre melegedjen.

Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1727/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2023. április 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Szingapúr 637026

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az oktatási anyagról, egy betegkártyát is beleértve, az egyes illetékes nemzeti hatóságokkal, és ezeket a programokat nemzeti szinten meg kell valósítani annak biztosítása érdekében, hogy:

1. az összes olyan egészségügyi szakember, aki felírhatja az ekulizumabot, megkapja a megfelelő oktatási anyagot;
2. az ekulizumab-kezelésben részesülő valamennyi beteg kapjon egy betegkártyát;
3. a BEKEMV-et felírni szándékozó orvosok, illetve expedálni szándékozó gyógyszerészek oltási emlékeztetőket kapnak.

Az oktatási anyagot egyeztetni kell az illetékes nemzeti hatóságokkal, és a következőket kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás;
- betegtájékoztató;
- útmutató egészségügyi szakemberek számára;
- útmutató beteg/szülő/gondozó számára;
- betegkártya;
- a BEKEMV-et felírni szándékozó orvosok, illetve expedálni szándékozó gyógyszerészek oltási emlékeztetőket kapnak.

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- alkalmazási előírás;
- útmutató egészségügyi szakemberek számára.

A gyógyszer felíró egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell, hogy tartalmazza:

- az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés és sepsis, különösen a *Neisseria meningitidis* és egyéb *Neisseria speciesek*, köztük a disszeminált gonorrhoea kockázatát;
- minden betegnél ellenőrizni kell a meningococcus-fertőzés tüneteit;
- szükséges, hogy a betegek *Neisseria meningitidis* elleni oltást kapjanak az ekulizumab alkalmazása előtt két héttel és/vagy antibiotikum prophylaxisban kell részesülniük. A betegeket be kell oltani és újra kell oltani a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint;
- figyelmeztetés a szorbit tartalomra és arra a kockázatra, ami a HFI-ben szenvedő betegekre nézve fennáll, amennyiben intravénás úton szorbitot kapnak;
- a BEKEMV ellenjavallt HFI-ben szenvedő betegeknél (életkortól függetlenül), illetve 2 évnél fiatalabb gyermekeknél, akiknél a HFI diagnózisát még nem állapították meg;
- a következőket el kell magyarázni a betegeknél/szülőknek/gondozóknak, és meg kell győződni róla, hogy megértették:
 - az ekulizumabbal végzett kezelés kockázata;
 - a sepsis/súlyos fertőzés jelei és tünetei és a szükséges tennivalók;
 - a betegeknél/szülőknek/gondozóknak szóló útmutatók és azok tartalma;
 - a betegnek mindig magával kell hordania a betegkártyát, és minden egészségügyi dolgozóval közölnie kell, hogy ekulizumab-kezelésben részesül;
 - oltás/antibiotikum prophylaxis, valamint az újraoltás szükségessége a vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint;
 - súlyos anyagszerezavar kockázata a BEKEMV-vel történő kezelés következtében,

amennyiben a beteg HFI-ben is szenved.

A betegnek/szülőnek/gondozónak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:

- betegtájékoztató;
- útmutató beteg/szülő/gondozó számára;
- betegkártya.

A betegnek/szülőnek/gondozónak szóló útmutatónak a következő kulcsfontosságú üzeneteket kell tartalmaznia:

- az ekulizumabbal végzett kezelés fokozza a súlyos fertőzés, különösen a *Neisseria meningitidis* és egyéb *Neisseria speciestek*, köztük a disszeminált gonorrhoea kockázatát;
- a súlyos fertőzés jelei és tünetei és a sürgős orvosi ellátás szükségessége;
- a betegkártya, valamint annak szükségessége, hogy ezt mindig maguknál hordják a betegek, és az őket kezelő valamennyi egészségügyi szakemberrel közölgék, hogy ekulizumab-kezelés alatt állnak;
- az ekulizumab-kezelés előtt adott meningococcus elleni oltás és/vagy antibiotikum prophylaxis fontossága;
- a beteget be kell oltani és újra kell oltani a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint;
- gyermekeknek pneumococcus és *Haemophilus influenzae* elleni oltást kell kapniuk az ekulizumab-kezelés előtt;
- az ekulizumab alkalmazásának abbahagyása/beadásának elhalasztása után a súlyos thromboticus microangiopathiás szövődmények kockázata (aHUS esetében), ennek jelei és tünetei, valamint az ekulizumab alkalmazásának abbahagyása/beadásának elhalasztása előtt ajánlott konzultálni a gyógyszer felíró orvossal;
- súlyos anyagszervi zavar kockázata (potenciálisan életveszélyes) a BEKEMV-vel való kezelés következtében, amennyiben a beteg HFI-ben is szenved;
- a BEKEMV ellenjavallt HFI-ben szenvedő betegeknél (életkortól függetlenül), illetve csecsemőknél és 2 évnél fiatalabb gyermekeknél, akiknél a HFI diagnózisát esetlegesen még nem állapították meg.

A betegkártyának az alábbiakat kell tartalmaznia:

- a fertőzés és sepsis jelei és tünetei;
- figyelmeztetés, miszerint azonnal orvoshoz kell fordulni, amennyiben a fentiek fennállnak;
- annak közlése, hogy a beteg ekulizumabot kap;
- annak közlését, hogy a betegnek oltást vagy újraoltást kell kapnia a vakcinázásra vonatkozó hatályos nemzeti irányelvek szerint;
- az oltás és az újraoltás dátumát fel kell tüntetni a betegkártyán;
- figyelmeztetés a szorbit tartalomra és arra a potenciálisan életveszélyes kockázatra, ami a HFI-ben szenvedő betegekre nézve fennáll, amennyiben intravénás úton szorbittartalmú gyógyszert kapnak;
- a BEKEMV ellenjavallt HFI-ben szenvedő betegeknél (életkortól függetlenül), illetve csecsemőknél és 2 évnél fiatalabb gyermekeknél, akiknél a HFI diagnózisát esetlegesen még nem állapították meg;
- elérhetőségi adatok, ahonnan az egészségügyi szakember további tájékoztatást kaphat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente küldenie kell egy emlékeztetőt azoknak az orvosoknak, illetve gyógyszerészeknek, akik BEKEMV-et írnak fel/adnak ki, annak érdekében, hogy a gyógyszer felíró orvosok/gyógyszerészek ellenőrizhessék, szükséges-e az BEKEMV-kezelésben részesülő betegek *Neisseria meningitidis* elleni (újra)oltása.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

BEKEMV 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg ekulizumab 30 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, dinátrium-edetát (EDTA), szorbit, poliszorbát 80, valamint injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 30 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Hígítást követően az infúzióként alkalmazott oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

A gyógyszer a szorbit tartalma miatt nem adható örökletes fruktózintoleranciában (HFI) szenvedő betegeknek és 2 évnél fiatalabb gyermekeknek.

További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó (2 °C – 8 °C).

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1727/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

BEKEMV 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
ekulizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg ekulizumab 30 ml-es injekciós üvegenként (10 mg/ml)

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Ecetsav, nátrium-hidroxid, dinátrium-edetát (EDTA), szorbit, poliszorbát 80, valamint injekcióhoz való víz.

További információk a betegtájékoztatóban találhatók.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db 30 ml-es injekciós üveg (10 mg/ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

Hígítást követően az infúzióként alkalmazott oldat végső koncentrációja 5 mg/ml.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/23/1727/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

BEKEMV 300 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz ekulizumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a BEKEMV és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a BEKEMV alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a BEKEMV-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a BEKEMV-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BEKEMV és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a BEKEMV?

A BEKEMV az ekulizumab nevű hatóanyagot tartalmazza, amely a monoklonális antitestek elnevezésű gyógyszercsoportba tartozik. Az ekulizumab hozzákötődik, és gátolja a szervezet egyik speciális, gyulladásokkeltő fehérjét, ezáltal megakadályozza, hogy a szervezet megtámadja és pusztítsa a sérülékeny vörösvértesteket, illetve veséket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a BEKEMV?

Paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (vörös vërfesték vizeleése, főleg éjjel)

A BEKEMV-et a vérrendszert érintő, paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH) nevű betegségben szenvedő felnőttek és gyermekek kezelésére alkalmazzák. A PNH betegekre a vörösvértestek (visszatérő rohamokban jelentkező) szétesése jellemző, ami alacsony vörösvértestszámhoz (vérszegénység), fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz és vérrögök kialakulásához vezethet. Az ekulizumab gátolhatja a szervezet gyulladásos válaszát, védekezőképességét és a sérülékeny PNH vérsejtjeinek elpusztítását.

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma

A BEKEMV-et egy bizonyos betegségben, a vérképzőrendszert és a vesét érintő úgynevezett atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt és gyermek betegek kezelésére is alkalmazzák. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a vesében és vérsejtekben, köztük a vérlemezkékben

is gyulladás keletkezhet, ami alacsony vérsejtszámhoz (trombocitopénia és vérszegénység), csökkent vagy leállt veseműködéshez, véralvadékok képződéséhez, fáradtság érzéséhez és a tevékenységek nehéz elvégzéséhez vezethet. Az ekulizumab megakadályozhatja a szervezet gyulladásos válaszát, és azon képességét, hogy a saját sérülékeny vér és vesetesteit támadja meg és pusztítsa el.

2. Tudnivalók a BEKEMV alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a BEKEMV-et:

- Ha allergiás az ekulizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha fruktóztoleranciában szenved, ami egy meglehetősen ritka genetikai rendellenesség, és amelynek következtében nem termelődik a fruktóz lebontásához szükséges enzim.
- A gyógyszer 2 évnél fiatalabb gyermekeknek nem adható. A gyógyszer szorbitot tartalmaz, amely halálos lehet az örökletes fruktóztoleranciában (HFI) szenvedők esetében. Csecsemőknél és 2 évnél fiatalabb gyermekeknél az örökletes fruktóztolerancia (HFI) diagnózisát esetleg még nem állapították meg (lásd: a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pont végén „A BEKEMV szorbitot tartalmaz” című részt).
- Ha nem részesült meningokokkusz-fertőzés elleni védőoltásban, kivéve, ha a fertőzések kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot szed a védőoltás beadását követő 2 hét lejártaig.
- Ha meningokokkusz fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A meningokokkusz és egyéb *Neisseria* fertőzésekre vonatkozó figyelmeztetés

A BEKEMV-kezelés csökkentheti a fertőzésekkel szembeni természetes védekezőképességét, különösen a meningokokkusz fertőzést (súlyos meningitist, az agyhártyák fertőzését és szepszist), valamint egyéb *Neisseria* fertőzéseket, köztük a szervezetben elterjedt (diszeminált) gonorreát (kankó) előidéző bizonyos kórokozókkal szemben.

A BEKEMV alkalmazása előtt egyeztessen kezelőorvosával annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel megkapja a *Neisseria meningitidis* – egy meningokokkusz fertőzést okozó baktérium – elleni védőoltást, illetve ha 2 héten belül részesült a védőoltásban, annak beadását követő 2 hét lejártaig szedjen antibiotikumot a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében.

Győződjön meg róla, hogy a meningokokkusz elleni jelenlegi védőoltása védettséget biztosít. Azzal is tisztában kell lennie, hogy a védőoltás esetleg nem akadályozza meg az ilyen típusú fertőzés kialakulását. Az országos ajánlásokkal összhangban kezelőorvosa kiegészítő intézkedéseket javasolhat a fertőzés megelőzése érdekében.

Ha fennáll Önnél a gonorrhea kockázata, a gyógyszer alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát.

A meningokokkusz fertőzés tünetei

Mivel igen fontos, hogy a BEKEMV-vel kezelt betegeknél kialakuló fertőzések egyes típusait gyorsan felismerjék és kezeljék, a jellegzetes tünetek felsorolását tartalmazó kártyát fog kapni, hogy azt magánál tartsa. E kártya neve: „Betegkártya”.

Ha a következő tünetek közül bármelyiket észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- fejfájás émelygéssel vagy hányással;
- fejfájás nyak- vagy hátmerevséggel;
- láz;
- bőrkkiütés;
- zavartság;
- erős izomfájdalmak, amelyekhez influenzaszerű tünetek társulnak;

- fényérzékenység.

A meningokokkusz fertőzés kezelése utazás során

Ha távoli helyre utazik, ahol nem tudja kezelőorvosával felvenni a kapcsolatot, vagy átmenetileg nem tud orvosi kezeléshez jutni, kezelőorvosa megelőző intézkedésként felírhat Önnek egy antibiotikumot a *Neisseria meningitidis* ellen, amelyet magánál kell tartania. Ha a fent említett tünetek bármelyikét tapasztalja, az utasításnak megfelelően antibiotikumokat kell bevennie. Ne feledje, hogy a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia, még akkor is, ha az antibiotikumok beszedése után jobban érzi magát.

Fertőzések

Tájékoztassa kezelőorvosát a BEKEMV alkalmazásának megkezdése előtt, ha bármilyen fertőzése van.

Allergiás reakciók

A BEKEMV egy fehérjét tartalmaz, és a fehérjék bizonyos embereknél allergiás reakciókat okozhatnak.

Gyermekek és serdülők

A 18 évesnél fiatalabb betegeket *Haemophylus influenzae* és *Pneumococcus* baktériumok okozta fertőzések elleni védőoltásban kell részesíteni.

Idősek

65 év feletti betegek kezelése esetén nincs szükség különleges óvintézkedésekre.

Egyéb gyógyszerek és a BEKEMV

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nők esetében megfontolandó hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása a kezelés ideje alatt és azt követően 5 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BEKEMV nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A BEKEMV szorbitot tartalmaz

Ez a készítmény 50 mg szorbitot tartalmaz milliliterenként.

A szorbit fruktózforrás. Ha Ön (vagy gyermeke) az örökletes fruktózintoleranciának nevezett ritka genetikai betegségben szenved, Önnél (vagy gyermekénél) nem alkalmazhatják ezt a gyógyszert. Az

örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek nem tudják lebontani a gyógyszerben található fruktózt, ami súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

A gyógyszer alkalmazása előtt tájékoztassa kezelőorvosát arról, hogy Ön (vagy gyermeke) örökletes fruktózintoleranciában szenved, vagy ha gyermeke nem fogyaszthat cukros ételeket vagy italokat, mert rosszul érzi magát, hány vagy olyan kellemetlen tünetek jelentkeznek nála, mint a haspuffadás, gyomorgörcs vagy hasmenés.

Nátrium

A BEKEMV nátrium-kloriddal hígítva tartalmaz nátriumot.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítást követően a gyógyszer 0,34 g nátriumot tartalmaz a maximális 180 ml-enkénti dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 17%-ának felnőtteknél. Kontrollált nátrium diéta esetén ezt figyelembe kell venni.

A 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval való hígítást követően a gyógyszer 0,18 g nátriumot tartalmaz a maximális 180 ml-enkénti dózis esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 9%-ának felnőtteknél. Kontrollált nátrium diéta esetén ezt figyelembe kell venni.

Amennyiben orvosa 5%-os glükózoldattal végzi a BEKEMV hígítását, a gyógyszer gyakorlatilag „nátriummentes”.

Poliszorbát 80

Ez a gyógyszer 3,0 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz injekciós üvegenként (30 ml-es injekciós üveg), ami felnőtteknél és 10 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél a maximális adagnál legfeljebb 0,3 mg/ttkg-nak, 5–10 kg testtömegű gyermekeknél pedig legfeljebb 0,6 mg/ttkg-nak felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Önnek vagy gyermekének bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni a BEKEMV-et?

Kezelőorvosa legalább 2 héttel a BEKEMV-kezelés megkezdése előtt meningokokkusz fertőzés elleni védőoltást fog Önnek adni, ha előzőleg nem kapott ilyet, vagy korábbi védőoltásának hatása már elmúlt. Ha gyermeke még nem elég idős az oltás beadásához, illetve amennyiben Ön legalább 2 héttel a BEKEMV-kezelés megkezdése előtt nem részesült védőoltásban, a kezelőorvos a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumot rendel a védőoltás beadását követő 2 hét lejártaig.

Kezelőorvosa 18 évnél fiatalabb gyermekének védőoltást fog adni a *Haemophilus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések ellen a különböző korcsoportokra vonatkozó országos védőoltási ajánlásoknak megfelelően.

Útmutatás a helyes használattal kapcsolatban

Kezelését orvosa vagy más egészségügyi szakember fogja végezni, úgy, hogy egy infúziós zsákból egy csövön keresztül BEKEMV oldatot juttat az Ön egyik vénájába. Ajánlott, hogy a kezelés eleje, az úgynevezett kezdeti szakasz 4 hétig tartson, és azt a fenntartó szakasz kövesse.

Ha a gyógyszert PNH kezelésére alkalmazza:

Alkalmazása felnőtteknél:

- Kezdeti szakasz:

Az első négy hétben kezelőorvosa minden héten BEKEMV oldatot tartalmazó intravénás infúziót fog Önnek beadni. Minden infúzió 600 mg-os adagot (2 db 30 ml-es injekciós üveg) fog tartalmazni, és 25 - 45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) fog tartani.

- Fenntartó szakasz:

- Kezelőorvosa az ötödik héten 900 mg BEKEMV-et (3 db 30 ml-es injekciós üveg) tartalmazó oldatból álló intravénás infúziót fog Önnek beadni, 25 – 45 percen (35 perc $\pm$ 10 perc) keresztül.
- Az ötödik hét után kezelőorvosa hosszú távú kezelésként kéthetente 900 mg hígított BEKEMV-et fog Önnek adni.

Ha a gyógyszert aHUS kezelésére alkalmazza

Alkalmazása felnőtteknél:

- Kezdeti szakasz:

Kezelőorvosa hígított BEKEMV-et fog beadni Önnek intravénás infúzióban minden héten az első 4 hét során. Minden egyes infúzió 900 mg-os adagot tartalmaz (3 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25–45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) tart.

- Fenntartó szakasz:

- Az ötödik héten kezelőorvosa hígított BEKEMV-et fog beadni intravénás infúzió formájában, 1200 mg-os adagban (4 db 30 ml-es injekciós üveg) és beadása 25–45 percig (35 perc $\pm$ 10 perc) tart.
- Az ötödik hét után kezelőorvosa 1200 mg-os hígított BEKEMV adagot fog beadni minden második héten hosszú távú kezelés céljából.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél:

- A PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő, 40 kg és afeletti testtömegű gyermekeket és serdülőket a felnőttekével megegyező adaggal kell kezelni.
- A PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő, 40 kg alatti gyermekek és serdülők számára testtömegüktől függően kisebb adag szükséges. Kezelőorvosa ki fogja számolni a megfelelő adagot.

Alkalmazása PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő, 2 évnél idősebb, 40 kg alatti gyermekeknél és serdülőknél:

Testtömeg	Kezdeti szakasz	Fenntartó szakasz
30 – < 40 kg	600 mg hetente, az első két hétben	900 mg a harmadik héten, majd 900 mg minden második héten
20 – < 30 kg	600 mg hetente, az első két hétben	600 mg a harmadik héten, majd 600 mg minden második héten
10 – < 20 kg	600 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden második héten
5 – < 10 kg	300 mg egyszeri dózis az 1. héten	300 mg a második héten, majd 300 mg minden harmadik héten

Plazmacsere terápián áteső betegek további adagokat kaphatnak a BEKEMV-ből.

Minden infúzió után körülbelül egy órán át figyelemmel kísérik az állapotát. Kezelőorvosának utasításait gondosan be kell tartania.

Ha az előírtnál több BEKEMV-et kapott

Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb adag BEKEMV-et kapott, kérjük, kezelőorvosától kérjen tanácsot!

Ha véletlenül nem kapja meg az egyik BEKEMV adagot

Ha elfelejt elmenni a kezelésre, kérjük, haladéktalanul kérjen tanácsot kezelőorvosától, és olvassa el a „Ha idő előtt abbahagyja a BEKEMV alkalmazását” című alábbi szakaszt.

Ha idő előtt abbahagyja a BEKEMV alkalmazását a PNH kezelése esetén

A BEKEMV-kezelés megszakítása vagy befejezése rövid időn belül a PNH tüneteinek súlyosabb formában történő visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát legalább 8 héten keresztül.

A BEKEMV-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a vörösvértestek fokozott pusztulása, ami a következőket okozhatja:

- vörösvértestszáma jelentősen csökkenhet (vérszegénység),
- zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy angina jelentkezhet,
- szérum kreatininszintje emelkedhet (veseprobléma), vagy
- trombózis (véralvadék képződés) léphet fel.

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a BEKEMV alkalmazását az aHUS kezelése esetén

A BEKEMV-kezelés megszakítása vagy befejezése az aHUS tüneteinek visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

A BEKEMV abbahagyásával kapcsolatos kockázatok közé tartozik a vérlemezkék gyulladásának súlyosbodása, amely a következőket okozhatja:

- A vérlemezkék számának jelentős csökkenése (trombocitopénia),
- A vörösvértestek pusztulásának jelentős fokozódása,
- Csökkent vizelettermelődés (veseproblémák),
- A szérum kreatininszintjének emelkedése (veseproblémák),
- Zavartság vagy a figyelemben bekövetkező változás,
- Mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- Légszomj, vagy
- Trombózis (véralvadék képződés).

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik, keresse fel kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza Önnek a BEKEMV előnyeit és kockázatait.

A leggyakrabban jelentett mellékhatás a meningokokkusz szepszis volt. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a meningokokkusz fertőzés bármilyen tünetét tapasztalja (lásd 2. pont: A meningokokkusz és egyéb *Neisseria* fertőzésekre vonatkozó figyelmeztetés).

Ha nem biztos benne, mit jelentenek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- tüdőgyulladás (pneumónia), nátha (orr- és torokgyulladás), a húgyutak gyulladása,
- alacsony fehérvérsejtszám (leukopénia), a vörösvértestek számának csökkenése, amely a bőr sápadtságát, gyengeség érzését és légszomjat okozhat,
- alvászavar,
- szédülés, magas vérnyomás,
- felső légúti fertőzés, köhögés, torokfájás (szájüregi-, illetve garatfájdalom), hörghurut, ajakherpesz (herpesz simplex),
- hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, kiütés, hajhullás, bőrvizketés,
- ízületi fájdalom (kar és láb), végtagfájdalom (kar és láb),
- láz, fáradékonyság, gyengeség érzése, influenzaszerű tünetek,
- infúzióval kapcsolatos reakció.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- súlyos fertőzés (meningokokkusz szepszis), szepszis, széptikus sokk, vírusos fertőzés, alsó légúti fertőzés, gyomorhurut (gyomor-bélrendszeri fertőzés), hólyaghurut,
- fertőzés, gombás fertőzés, gennygyülem (tályog), a bőr bizonyos típusú fertőzése (cellulitisz), influenza, arcüreggyulladás, fogfertőzés (tályog), ínyfertőzés,
- viszonylag alacsony vérlemezkeszám a vérben (trombocitopénia), egy bizonyos fehérvérsejt fajta, a limfocita számának csökkenése (limfopénia), szívdobogás-érzés,
- súlyos, légzési nehézséget vagy szédülést okozó allergiás reakció (anafilaxiás reakció), túlérzékenység,
- az étvágy csökkenése,
- depresszió, szorongás, hangulatingadozás, alvászavar,
- a test egyes részein kialakuló bizsergés (parestézia), remegés, ízérzékszavarok, ájulás,
- homályos látás,
- fülcsengés, forgó jellegű szédülés,
- hirtelen és gyorsan kialakuló, rendkívül magas vérnyomás, alacsony vérnyomás, hóhullámok, véna rendellenességek,
- nehézlégzés (diszpnoé), orrvérzés, orrdugulás, torokirritáció, orrfolyás,
- hashártyagyulladás (a hasüregi szervek többségét borító szövet gyulladása), székrekedés, étkezést követően kellemetlen érzés a gyomorban (diszpepszia), haspuffadás,
- emelkedett májenzimszintek,
- csalánkiütés, a bőr vörössége, száraz bőr, vörös vagy lila foltok a bőr alatt, fokozott verejtékezés, bőrgyulladás,
- izomgörcsök, izomfájdalom, hát- és nyakfájdalom, csontfájdalom,
- veseműködési zavar, nehéz vagy fájdalmas vizelés (dizúria), vér a vizeletben,
- a hímvessző spontán kialakuló merevedése,
- duzzanat (ödéma), kellemetlen érzés a mellkasban, gyengeség érzése, mellkasi fájdalom, az infúzió beadásának helyén jelentkező fájdalom, hidegrázás,
- a vér azon térfogatának csökkenése, melyet a vörösvértestek töltenek ki, a vörösvértestekben az oxigén szállítását végző fehérje mennyiségének csökkenése.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- gombás fertőzés (Aspergillus-fertőzés), ízületi fertőzés (bakteriális artritisz), *Haemophilus* fertőzés, ótvar (gennykeltő baktériumok által okozott bőrfertőzés), nemi úton terjedő bakteriális fertőzés (gonorrea),
- bőrdaganat (melanóma), csontvelő-rendellenesség,
- a vörösvértestek szétesése (hemolízis), a sejtek összetapadása, kóros véralvadási faktor, véralvadási zavar,
- pajzsmirigy-túlműködéssel járó betegség (Graves–Basedow-kór),
- furcsa álmok,
- szemirritáció,
- véraláfutások,
- az étel visszafolyása a gyomorból, ínyfájdalom,
- a bőr és/vagy a szemek sárgás elszíneződése (sárgaság),
- a bőr elszíneződései,
- a rágóizmok görcse, ízületi duzzanat,
- menstruációs zavar,
- az infúzióban beadott gyógyszer szivárgása a vénából, furcsa érzés az infúzió beadásának helyén, melegségérzés.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- májkárosodás.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BEKEMV-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Az eredeti csomagolásban lévő BEKEMV injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 7 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Hígítás után a gyógyszert 24 órán belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a BEKEMV?

- A készítmény hatóanyaga az ekulizumab (300 mg/30 ml injekciós üvegenként, azaz 10 mg/ml).
- Egyéb összetevők:
 - ecetsav,
 - nátrium-hidroxid (E524),
 - dinátrium-edetát (EDTA),
 - szorbit (E420), (lásd 2. pont „A BEKEMV szorbitot tartalmaz”),
 - poliszorbát 80 (E433) (növényi eredetű),
 - injekcióhoz való víz.

A BEKEMV szorbitot, nátriumot és poliszorbát 80-at tartalmaz. Lásd 2. pont.

Milyen a BEKEMV külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A BEKEMV egy koncentrátum oldatos infúzióhoz (30 ml egy injekciós üvegben – kiszerelésenként 1 doboz).

A BEKEMV egy áttetsző vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

A gyártó

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

A gyártó

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

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 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Használati útmutató a BEKEMV-vel dolgozó egészségügyi szakemberek számára

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

1. Milyen a BEKEMV kiszerelése?

A BEKEMV injekciós üvegenként 300 mg hatóanyagot tartalmaz 30 ml oldatban.

2. Alkalmazás előtt

A hígítás során be kell tartani a helyes gyakorlatot, különös tekintettel az aszeptikusra.

A BEKEMV-et egy képzett egészségügyi szakembernek kell az alkalmazásra előkészítenie, aszeptikus technika alkalmazásával.

- Nézze meg, hogy a BEKEMV oldat nem tartalmaz-e részecskéket, illetve nem színeződött-e el.
- Az injekciós üveg(ek)ből steril fecskendővel kell felszívni a BEKEMV kívánt mennyiségét.
- Fecskendezze az ajánlott adagot egy infúziós zsákba.
- Hígítsa fel a BEKEMV-et a végső, 5 mg/ml koncentráció eléréséig (a kiindulási koncentráció felére), a megfelelő mennyiségű hígítószerrel adagolva az infúziós zsákba.
 - A 300 mg-os adaghoz 30 ml BEKEMV-et (10 mg/ml), illetve 30 ml hígítószerrel kell adni.
 - A 600 mg-os adaghoz 60 ml BEKEMV-et, illetve 60 ml hígítószerrel kell adni.
 - A 900 mg-os adaghoz 90 ml BEKEMV-et és 90 ml hígítószerrel kell elegyíteni.
 - Az 1200 mg-os adaghoz 120 ml BEKEMV-et és 120 ml hígítószerrel kell adni.

Az 5 mg/ml-es hígított BEKEMV oldat végleges térfogata a 300 mg-os adag esetében 60 ml, a 600 mg-os adag esetében 120 ml, a 900 mg-os adag esetében 180 ml, az 1200 mg-os adag esetében pedig 240 ml.

- A hígítószer lehet 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekció, 4,5 mg/ml-es (0,45%-os) nátrium-klorid oldatos injekció vagy 5%-os vizes glükózoldat.
- A hígított BEKEMV oldatot tartalmazó infúziós zsákot finoman mozgassa, hogy a gyógyszer és a hígítószer megfelelően elegyedjen egymással.
- Használat előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat szobahőmérsékletűre [18°C - 25°C] melegedjen.
- A hígított oldatot tilos mikrohullámú sütőben melegíteni vagy a tárolóhelyiség környezeti hőmérsékletén kívül bármely egyéb hőforrásnak kitenni.
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget dobja ki.
- A hígított BEKEMV oldat 2°C – 8°C közötti hőmérsékleten legfeljebb 24 órán át tárolható a beadás előtt.

3. A készítmény beadása

- A BEKEMV intravénás lökés vagy bolus injekcióban nem adható.
- A BEKEMV-et intravénás infúzióként kell beadni.
- A BEKEMV hígított oldatát felnőtteknél 25-45 perces ($35 \text{ perc} \pm 10 \text{ perc}$), 18 év alatti betegeknél (gyermekeknél és serdülőknél) 1-4 órás intravénás infúzióként kell beadni a gravitáció elvén működő infúzióval, tűs fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során a BEKEMV hígított oldatát nem szükséges a fénytől védeni.

A beteg állapotát az infúzió beadását követő egy órában figyelni kell. Ha a BEKEMV beadása során mellékhatás alakul ki, az infúzió adása a kezelőorvos megítélése alapján lassítható vagy leállítható. Ha az infúzió adását lassítják, az infúzió beadásának teljes ideje nem haladhatja meg a két órát felnőttek esetében, valamint a négy órát 18 év alatti gyermekgyógyászati betegek esetében.

4. Különleges kezelés és tárolás

Hűtőszekrényben ($2\text{ °C} - 8\text{ °C}$) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. Az eredeti csomagolásban lévő BEKEMV injekciós üvegeket **kizárólag egyetlen, legfeljebb 7 napig tartó időszakra** ki lehet venni a hűtőszekrényből. Ezen időszak elteltével a készítmény visszahelyezhető a hűtőszekrénybe.

A dobozon és az injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.