

ANNES I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEKEMV 300 mg koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Eculizumab hu antikorp monoklonali umanizzat (IgG_{2/4κ}) prodott f'razza ta' ċelluli CHO permezz ta' teknoloġija ta' DNA rikombinanti.

Kunnett wiehed ta' 30 mL fih 300 mg ta' eculizumab (10 mg/mL).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni fih 50 mg sorbitol. Kull kunjett fih 1 500 mg sorbitol.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni minn ċara sa opalxanti, bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.2.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

BEKEMV huwa indikat f'adulti u fit-tfal għat-trattament ta' emoglobinurja notturna parossimali (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria - PNH). L-evidenza ta' siwi kliniku tintwera f'pazjenti b'emolisi b'sintom(u/i) klini(ku/ċi) li jindikaw attività għolja tal-marda, irrispettivament mill-istorja medika ta' trasfużjonijiet (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

BEKEMV irid jingħata minn professjonist tal-trattament tas-saħħa u taħt is-supervizjoni ta' tabib b'esperjenza fil-ġestjoni ta' pazjenti b'disturbi ematoloġiċi.

Għal pazjenti li ttolleraw sewwa l-infużjonijiet fil-klinika, tista' tiġi kkunsidrata infużjoni li ssir mid-dar. Id-deċiżjoni ta' pazjent jirċievi infużjonijiet mid-dar għandha tittiehed wara evalwazzjoni u rakkomandazzjoni mit-tabib li qed jagħti t-trattament. Infużjonijiet li jsiru mid-dar għandhom isiru minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat.

Pozoloġija

PNH fl-adulti

Ir-reġimen ta' dożaġġ ta' PNH għal pazjenti adulti (li għandhom ≥ 18 -il sena) jikkonsisti minn fażi inizjali ta' 4 ġimgħat segwita minn fażi ta' manteniment:

- Fażi inizjali: 600 mg ta' BEKEMV mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuti) kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
- Fażi ta' manteniment: 900 mg ta' BEKEMV mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuti) għall-hames ġimgħa, segwiti minn 900 mg ta' BEKEMV mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuti) kull 14 \pm jumejn (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti pedjatriċi f'PNH

Pazjenti pedjatriċi b'PNH b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg jiġu kkurati bir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-adulti.

BEKEMV huwa kontraindikati fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn (ara sezzjoni 4.3).

F'pazjenti pedjatriċi b'PNH li għandhom aktar minn sentejn u b'piż tal-ġisem taħt 40 kg, id-dożaġġ ta' BEKEMV jikkonsisti minn:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Fażi inizjali	Fażi ta' manteniment
30 sa < 40 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimgħatejn	900 mg f'ġimgħa 3; imbagħad 900 mg kull ġimgħatejn
20 sa < 30 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimgħatejn	600 mg f'ġimgħa 3; imbagħad 600 mg kull ġimgħatejn
10 sa < 20 kg	600 mg doża waħda f'ġimgħa 1	300 mg f'ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull ġimgħatejn
5 sa < 10 kg	300 mg doża waħda f'ġimgħa 1	300 mg f'ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull 3 ġimgħat

Eculizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'PNH li jiżnu inqas minn 40 kg.

It-tul ta' żmien tal-użu

It-trattament b'BEKEMV hu rakkomandat li jkompli matul il-ħajja tal-pazjent, hlief jekk it-twaqqif ta' BEKEMV ikun klinikament indikat (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

BEKEMV jista' jingħata lil pazjenti ta' 65 sena u aktar. M'hemmx evidenza li tissuggerixxi li jeħtieġu xi prekawzzjonijiet speċjali meta jiġu kkurati persuni aktar anzjani - għalkemm l-esperjenza b'eculizumab f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti għadha limitata.

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BEKEMV ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment epatiku (ara sezzjoni 5.2).

Metodu ta' kif għandu jingħata

BEKEMV m'għandux jingħata bħala push ġol-vina jew injezzjoni bolus. BEKEMV għandu jingħata biss permezz ta' infużjoni ġol-vini kif deskritt hawn taħt.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

Is-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV għandha tingħata permezz ta' infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 25 - 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) f'adulti u 1 - 4 sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena permezz ta' *gravity feed*, pompa tat-tip siringa, jew pompa tal-infużjoni. M'hemmx bżonn li tiproteġi s-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV mid-dawl waqt l-għoti lill-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk iseħħ avveniment avvers waqt l-għoti ta' BEKEMV, l-infużjoni tista' tingħata aktar bil-mod jew titwaqqaf fid-diskrezzjoni tat-tabib. Jekk l-infużjoni tingħata aktar bil-mod, il-hin totali tal-infużjoni ma jistax jaqbeż saġtejn fl-adulti u erba' sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena.

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà li tappoġġja l-infużjonijiet li jsiru mid-dar, u huma rakkomandati prekawzjonijiet addizzjonali fl-ambjent tad-dar bħad-disponibbiltà ta' trattament ta' emergenza ta' reazzjonijiet għall-infużjoni jew anafilassi.

Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni huma deskritti f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal eculizumab jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

BEKEMV huwa kontraindikat f'individwi b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* – HFI). Qabel ma jinbeda t-trattament, HFI għandha tiġi eskluża fuq bażi klinika adattata skont l-età (ara sezzjoni 4.4).

BEKEMV huwa kontraindikat fit-trabi u fit-tfal li għandhom inqas minn sentejn peress li jistgħu jkun għadhom ma ġewx dijanjostikati b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* – HFI) (ara sezzjoni 4.4).

It-terapija b'BEKEMV m'għandhiex tinbeda f'pazjenti (ara sezzjoni 4.4):

- b'infezzjoni ta' *Neisseria meningitidis* mhux riżolta
- li ma jkunux imlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* hliet jekk jirċievu trattament profilattika b'antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

BEKEMV mhux mistenni li jaffettwa l-komponentoplastiku ta' l-anemija f'pazjenti b'PNH.

Infezzjoni meningokokkali

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, BEKEMV ikabbar is-suxxettibilità tal-pazjent għal infezzjoni meningokokkali (*Neisseria meningitidis*). Mard meningokokkali jista' jkun ikkaġunat minn kwalunkwe serogrupp. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni, il-pazjenti kollha għandhom jiġu mlaqqma mill-anqas ġimagħtejn qabel ma jirċievu BEKEMV, hliet jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b'BEKEMV jiżboq ir-riskji li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdeu bit-trattament ta' BEKEMV inqas minn ġimagħtejn wara li jirċievu tilqima meningokokkali tetravalenti, iridu jirċievu trattament b'antibijotiċi profilattiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Vaċċini kontra s-serogruppi A, C, Y u W 135, huma rakkomandati għall-prevenzjoni ta' serogruppi meningokokkali patoġeniċi komuni. Vaċċin kontra s-serogrupp B, fejn disponibbli, huwa rakkomandat ukoll. Il-pazjenti jridu jirċievu tilqim skont il-linji gwida mediċi nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.

It-tilqima tista' tattiva b'mod ulterjuri l-komplement. Bhalha rizultat, pazjenti b'mard medjat mill-komplement, li jinkludi PNH, jista' jkollhom zieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bhal emolisi (PNH). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

It-tilqim jista' ma jkunx suffiċjenti biex jevita infezzjoni meningokokkali. Għandha tingħata konsiderazzjoni għall-gwida uffijjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatterici. Kazijiet ta' infezzjonijiet meningokokkali serji jew fatali kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'eculizumab. Sepsis hija preżentazzjoni komuni ta' infezzjonijiet meningokokkali f'pazjenti kkurati b'eculizumab (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali bikrija ta' infezzjoni meningokokkali, jiġu valutati immedjatament jekk ikun hemm suspett ta' infezzjoni, u kkurati b'antibijotiċi adattati jekk ikun meħtieġ. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati b'dawn is-sinjali u sintomi u l-passi li għandhom jieħdu biex ifittxu trattament medika immedjatament. It-tobba jridu jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b'BEKEMV mal-pazjenti u jagħtuhom fuljett b'informazzjoni għall-pazjent u kard tas-sigurtà tal-pazjent. (ara l-fuljett ta' tagħrif għal deskrizzjoni).

Infezzjonijiet sistemici oħra

Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, it-terapija b'BEKEMV għandha tingħata b'kawtela lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi. Il-pazjenti jista' jkollhom zieda fis-suxxettibilità għal infezzjonijiet, speċjalment b'*Neisseria* u b'batterji inkapsulati. Infezzjonijiet serji bi speċi ta' *Neisseria* (apparti *Neisseria meningitidis*), inklużi infezzjonijiet gonokokkali mifruxa, ġew irrappurtati. Il-pazjenti għandhom jingħataw informazzjoni mill-fuljett ta' tagħrif biex ikabbru l-għarfien tagħhom dwar infezzjonijiet serji potenzjali u s-sinjali u s-sintomi tagħhom. It-tobba għandhom jagħtu parir lill-pazjenti dwar il-prevenzjoni tal-gonorrea.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

L-għoti ta' BEKEMV jista' jirriżulta f'reazzjonijiet ta' l-infużjoni jew f'immunogeniċità li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi jew ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu anafilassi). Fi provi kliniċi, pazjent b'mijastenija gravis refrattorja ġeneralizzata (*generalized myasthenia gravis* – gMG) wiehed (0.9%) esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wasslet biex eculizumab kellu jitwaqqaf. Ebda pazjent b'PNH ma esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wassal biex eculizumab kellu jitwaqqaf. L-għoti ta' BEKEMV għandu jitwaqqaf f'kull pazjent li jgħarrab reazzjonijiet severi għall-infużjoni u għandha tingħata terapija medika xierqa.

Immunogeniċità

Jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra eculizumab waqt it-trattament b'eculizumab. Ma giet osservata l-ebda korrelazzjoni apparenti tal-iżvilupp tal-antikorpi ma' reazzjoni klinika jew ma' reazzjonijiet avversi.

Immunizzazzjoni

Qabel ma tinbeda terapija b'BEKEMV, huwa rakkomandat li l-pazjenti b'PNH jibdedw it-tilqim skont il-linji gwida attwali dwar it-tilqim. Barra minn hekk, il-pazjenti kollha għandhom jiġu mlaqqma kontra infezzjonijiet meningokokkali mill-anqas ġimagħtejn qabel ma jirċievu BEKEMV, hliet jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b'BEKEMV jiżboq ir-riskji li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdedw il-trattament b'BEKEMV inqas minn ġimagħtejn wara li jkun rċievew tilqima meningokokkali tetravalenti, iridu jirċievu trattament b'antibijotiċi profilattiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Huwa rakkomandat li jingħataw vaċċini kontra serogrupperi A, C, Y u W 135 għall-prevenzjoni ta' serogrupperi meningokokkali patoġeniċi komuni. Vaċċin kontra s-serogrupp B, fejn disponibbli, huwa rakkomandat ukoll (ara infezzjoni meningokokkali).

Pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena jridu jiġu mlaqqma kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnevmokokkali, u jridu jimxu b'mod strett mar-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta' età.

It-tilqima tista' tattiva b'mod ulterjuri l-komplement. Bħala riżultat, il-pazjenti b'mard medjat mill-komplement, li jinkludi PNH jista' jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolisi (PNH). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

Terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demem

Il-trattament b'BEKEMV m'għandhiex tbiddel il-ġestjoni kontra l-koagulazzjoni tad-demem.

Monitoraġġ fil-laboratorju ta' PNH

Pazjenti PNH għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari, fosthom il-livelli ta' lactate dehydrogenase (LDH) fis-serum. Pazjenti PNH li jkunu qegħdin jirċievu terapija b'BEKEMV għandhom jiġu mmonitorjati wkoll għal emolisi intravaskulari billi jiġu mkejla l-livelli ta' LDH u jista' jkollhom bżonn aġġustament tad-doża fi ħdan l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' 14 ± 2 ġranet matul il-fażi ta' manteniment (sa kull 12-il ġurnata).

Twaqqif tal-trattament għal PNH

Jekk pazjenti b'PNH iwaqqfu l-trattament b'BEKEMV, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' emolisi intravaskulari serja. Emolisi serja hija identifikata minn livelli ta' LDH fis-serum oġhla mil-livell ta' qabel il-trattament, flimkien ma' xi waħda minn dawn li ġejjin: tnaqqis assolut ta' aktar minn 25% fid-daqs tal-klonu PNH (fin-nuqqas ta' dilwizzjoni minħabba trasfużjoni) f'ġimġha waħda jew anqas; livell ta' l-emoglobina ta' < 5 g/dL jew tnaqqis ta' > 4 g/dL f'ġimġha waħda jew anqas; anġina; tibdil fl-istat mentali; żieda ta' 50% fil-livell ta' kreatinina fis-serum; jew trombozi. Kwalunkwe pazjent li jwaqqaf BEKEMV għandu jiġi mmonitorjat għal mill-anqas 8 ġimġhat biex jiġu rilevati emolisi serja u reazzjonijiet oħra.

Jekk ikun hemm emolisi serja wara li BEKEMV jitwaqqaf, wieħed għandu jikkunsidra l-proċeduri/trattamenti li ġejjin: trasfużjoni tad-demem (ċelluli homor tad-demem jew RBCs ippakkjati), jew trasfużjoni ta' skambju jekk l-PNH RBC ikun $> 50\%$ tat-total taċ-ċelluli homor tad-demem biċ-ċitometrija tal-fluss; antikoagulazzjoni; kortikosteroidi; jew l-użu mill-ġdid ta' BEKEMV. Fi studji kliniċi dwar il-PNH, 16-il pazjent waqqfu r-regim ta' trattament b'eculizumab. Ma kinetx osservata emolisi serja.

Materjal edukattiv

It-tobba kollha li għandhom l-intenzjoni li jagħtu BEKEMV b'riċetta għandhom jiżguraw li jkunu familjari mal-gwida għat-tabib biex jagħti riċetta. It-tobba jridu jiddiskutu l-benefiċċji u r-riskji tat-terapija b'BEKEMV mal-pazjenti u jagħtuhom il-fuljett b'informazzjoni għall-pazjent u l-kard tas-sigurtà tal-pazjent.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk jiżviluppaw deni, uġiġh ta' ras akkompanjati minn deni u/jew għonq iebes jew sensitività għad-dawl, għandhom ifittxu immedjament trattament medika għax dawn huma sinjali li jistgħu jkunu indikattivi ta' infezzjoni meningokokkali.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Sorbitol

Kull mL ta' dan il-prodott mediċinali fih 50 mg sorbitol (E420). Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* – HFI) m'għandhomx jieħdu din il-mediċina. F'pazjenti b'HFI li għandhom aktar minn sentejn, tiżviluppa stmerrija spontanja għal ikel li jkun fih il-fructose u

din tista' tkun ikkombinata mal-bidu ta' sintomi (rimettar, disturbi gastrointestinali, apatija, dewmien biex jizdiedu fil-piż u fit-tul). Għalhekk, għandha tittiehed storja dettaljata fir-rigward tas-sintomi ta' HFI ta' kull pazjent qabel ma jirċievi BEKEMV. Fil-każ ta' għoti bi żball u suspett ta' intolleranza għal fructose, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament, għandha tiġi stabbilita mill-ġdid glicemija normali u l-funzjoni tal-organi għandha tiġi stabbilizzata permezz ta' kura intensiva (ara sezzjoni 4.3).

It-trabi u t-tfal (taħt is-sentejn) jistgħu jkunu għadhom ma ġewx dijanjostikati b'HFI. Medicieni li fihom sorbitol/fructose mogħtija ġol-vina jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja u jridu jkunu kontraindikati f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Sodium

Il-kunjetti ta' BEKEMV fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "hielsa mis-sodium". Mad-dilwizzjoni b'5% soluzzjoni tal-glukożju, il-prodott mediċinali huwa essenzjalment "hieles mis-sodium".

Ladarba jiġi dilwit b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, dan il-prodott mediċinali jkun fih 0.34 g sodium f'kull 180 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 17.0% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult. Ladarba jiġi dilwit b'sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni, dan il-prodott mediċinali jkun fih 0.18 g sodium f'kull 180 mL fid-doża massima, ekwivalenti għal 9.0% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Abbażi tal-effett ta' inibizzjoni potenzjali ta' eculizumab fuq iċ-ċitotossicità ta' rituximab dipendenti fuq il-komplement, eculizumab jista' jnaqqas l-effetti farmakodinamiċi mistennija ta' rituximab.

L-użu konkomitanti ta' eculizumab b'immunoglobulina ġol-vini (IVIg) jista' jnaqqas l-effettività ta' eculizumab. Issorvelja mill-qrib għal effettività mnaqqsa ta' eculizumab.

L-użu fl-istess hin ta' eculizumab ma' imblokkaturi tar-riċettur Fc tat-trabi tat-twelid (FcRn, *neonatal Fc receptor*) jista' jbxaxxi l-esponimenti sistemici u jnaqqas l-effettività ta' eculizumab. Issorvelja mill-qrib għal tnaqqis fl-effettività ta' eculizumab.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

F'nisa li jistgħu joħorgu tqal, għandu jiġu kkunsidrat l-użu ta' kontraċettiv effettiv għal prevenzjoni tat-tqala u sa tal-anqas 5 xhur wara l-aħħar doża tal-trattament b'eculizumab.

Tqala

Ma hemmx studji kkontrollati tajjeb f'nisa tqal ikkurati b'eculizumab. Dejta dwar numru limitat ta' tqaliet esposti għal eculizumab (inqas minn 300 riżultat ta' tqala) tindika li ma hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' malformazzjoni fetali jew tossicità fetali jew fit-trabi tat-twelid. Madankollu, minhabba n-nuqqas ta' studji kkontrollati tajjeb, jeżistu incertezzi. Għaldaqstant, analiżi dwar il-benefiċċji u r-riskji individwali hija rakkomandata qabel ma tinbeda l-trattament u matul il-trattament b'eculizumab f'nisa tqal. Jekk tkun meħtieġa l-trattament matul it-tqala, huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-omm u tal-fetu skont il-linji gwida lokali.

Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'eculizumab (ara sezzjoni 5.3).

L-IgG umani huma magħrufa li jaqsmu l-barriera tal-plaċenta umana, u b'hekk eculizumab jista' potenzjalment jikkawża inibizzjoni tal-komplement terminali fiċ-ċirkolazzjoni tal-fetu. Għalhekk, BEKEMV għandu jingħata lil nisa tqal jekk tassew ikun meħtieġ b'mod ċar biss.

Treddiġh

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddiġh ma hu mistenni peress li dejta limitata eżistenti tissuġġerixxi li eculizumab ma jġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, minhabba l-limitazzjonijiet tad-dejta eżistenti, il-benefiċċji tat-treddiġh fuq l-iżvilupp u s-saħħa għandhom jiġu kkunsidrati flimkien mal-ħtieġa klinika tal-omm għal eculizumab u kwalunkwe effetti avversi potenzjali fuq it-tarbija mredda' kkawżati minn eculizumab jew mill-kundizzjoni sottostanti tal-omm.

Fertilità

Ma sar ebda studju speċifiku dwar eculizumab dwar il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

BEKEMV m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Tagħrif ta' sostenn dwar is-sikurezza ġie miksub minn 33 studju kliniku li kienu jinkludu 1 555 pazjent esposti għal eculizumab f'popolazzjonijiet ta' mard medjat mill-komplement li jinkludu PNH, aHUS, mijastenja gravis ġeneralizzata (*generalized myasthenia gravis* – gMG) refrattorja u d-disturb ta' newromajelite optica spectrum (*neuromyelitis optica spectrum disorder* – NMOSD). L-iktar reazzjoni avversa komuni kienet uġiġh ta' ras (seħhet l-aktar fil-fażi inizjali tad-dożaġġ), u l-iktar reazzjoni avversa serja kienet infezzjoni meningokokkali.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 turi r-reazzjonijiet avversi osservati minn rappurtaġġ spontanju u fi provi kliniċi kompluti ta' eculizumab, li jinkludu studji ta' PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD. Reazzjonijiet avversi rrappurtati bi frekwenza komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$) jew rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$) b'eculizumab huma elenkati skont il-klassi tal-organi tas-sistema u t-terminu ppreferut. F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni ta' severità dejjem tonqos.

Tabella 1. Reazzjonijiet avversi rrappurtati fi provi kliniċi ta' eculizumab, li jinkludu pazjenti b'PNH, aHUS, gMG refrattorja u NMOSD kif ukoll mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-sug

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Pnewmonja, Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, Bronkite, Nazofaringite, Infezzjoni fl-apparat urinarju, Herpes Orali	Infezzjoni meningokokkali ^b , Sepsis, Xokk settiku, Peritonite, Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' isfel, Infezzjoni fungali, Infezzjoni virali, Axxess ^a , Ċellulite, Influenza, Infezzjoni gastrointestinali, Ċistite, Infezzjoni, Sinusite, Infezzjoni gengivali	Infezzjoni b' <i>Aspergillus</i> ^c , Artrite batterika ^c , Infezzjoni gonokokkali fil-passaġġ ġenitourinarju, Infezzjoni ta' <i>Haemophilus influenzae</i> , Impetigo
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)				Melanoma malinna, Sindrome majelodisplastiku
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Anemija	Tromboċitopenija, Limfopenija	Emolisi*, Fattur ta' tagħqid ta' demm abnormali, Agglutinazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demem, Koagulopatija
Disturbi fis-sistema immunitarja			Reazzjoni anafilattika, Sensittività eċċessiva	
Disturbi fis-sistema endokrinarja				Marda ta' Basedow
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			Nuqqas t'aptit	
Disturbi psikjatriċi		Insomnija	Dipressjoni, Ansjetà, Tibdil fil-burdata, Disturb fl-irqad	Ħolm abnormali
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras	Sturdament	Parestesija, Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Sinkope	
Disturbi fl-ghajnejn			Vista mċajpra,	Irritazzjoni fil-konguntiva
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Tinnite, Vertigini	
Disturbi fil-qalb			Palpitazzjoni	
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	Pressjoni għolja aċċellerata, Pressjoni baxxa, Fwawar, Disturbi fil-vini	Ematoma

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$)	Rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla, Uġiġħ orofaringeali,	Dispnea, Epistassi, Irritazzjoni tal-griżmejn, Kongestjoni nażali, Rinorrea	
Disturbi gastro-intestinali		Dijarea, Rimettar, Dardir Uġiġħ addominali,	Stitikezza, Dispepsja, Distensjoni addominali,	Marda ta' rifluss gastroesofaġeali, Uġiġħ ġenġivali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Suffejra
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Raxx, Ħakk, Alopecja	Urtikarja, Eritema, Tikek żgħar vjola fuq il-ġilda, Iperidrosi, Ġilda xotta, Dermatite	Depigmentazzjoni tal-ġilda,
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja, Mijalġja, Uġiġħ fl-estremittajiet	Spażmi muskolari, Uġiġħ fl-ghadam, Uġiġħ fid-dahar, Uġiġħ fl-ghonq	Trismus, Nefha fil-ġogi
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja			Indeboliment tal-kliewi, Disurja, Ematurja	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			Erezzjoni spontanja tal-pene	Disturb menstrwali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		Deni, Għeja kbira, Mard qisu influwenza	Edema, Skonfort fis-sider, Astenja, Uġiġħ fis-sider, Uġiġħ fis-sit tal-infuzjoni, Tertir ta' bard	Ħruġ ta' fluwidu mis-sit tal-infuzjoni, Parestesija fis-sit tal-infuzjoni, Thoss is-sħana
Investigazzjonijiet			Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-gamma-glutamyltransferase, Tnaqqis fl-ematokrit, Żieda fl-emoglobina	Riżultat pożittiv tat-test ta' Coombs ^c
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni marbuta mal-infuzjoni		

Studji inklużi: azzma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomijosite (C99-006), gMG refrattorja (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Disturb ta' Newromajelite Optica Spectrum (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), glomerulopatija tal-membrana idjopatika (IMG - idiopathic membranous glomerulopathy), (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), psorjasi (C99-007), artrite rewmatojde (RA - rheumatoid arthritis) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), Escherichia coli li tipproduċi t-tossina Shiga -sindrome uremiku emolitiku (STEC-HUS - Shiga toxin-producing Escherichia coli-hemolytic uremic syndrome) (C11-001), Lupus erythematosus sistemiku (SLE - Systemic lupus erythematosus) (C97-002). MedDRA verżjoni 24.1.

* Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula."

^a Axxess jinkludi l-grupp ta' termini ppreferuti (*preferred terms* – PTs) li ġejjin: axxess fir-riglejn/dirghajn, axxess fil-kolon, axxess renali, axxess taht il-ġilda, axxess fis-snien, axxess epatospleniku, axxess perirettali, axxess fir-rektum.

^b Infezzjoni meningokokkali tinkludi l-grupp ta' termini ppreferuti li ġejjin: infezzjoni meningokokkali, sepsi meningokokkali, meningite meningokokkali, Infezzjoni *neisseria*.

^c ADRs (Adverse drug reactions - Reazzjonijiet avversi għall-medicina) identifikati fir-rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Fl-istudji kliniċi kollha, l-aktar reazzjoni avversa serja kienet sepsis meningokokkali li hija preżentazzjoni komuni ta' infezzjonijiet meningokokkali f'pazjenti kkurati b'eculizumab (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet oħra ta' speci ta' *Neisseria* ġew irrappurtati inklużi sepsis b'*Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* mhux speċifikati.

Antikorpi għal eculizumab kienu rilevanti f'pazjenti b'PNH. Bħalma jiġri b'kull proteina oħra hemm potenzjal ta' immunoġeniċità.

Każijiet ta' emolisi kienu rrappurtati fl-isfond ta' doża ta' eculizumab li tinqabeż jew li ddum ma tittiehed fi prove kliniċi dwar PNH (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' komplikazzjoni ta' mikroangjopatija trombotika ġew irrappurtati fl-isfond ta' doża ta' eculizumab li tinqabeż jew li ddum ma tittiehed fil-provi kliniċi dwar aHUS.

Popolazzjoni pedjatrika

F'pazjenti tfal u adolexxenti b'PNH (li kellhom minn 11 sa inqas minn 18-il sena) li kienu inklużi fi studju pedjatriku dwar PNH M07-005, il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'PNH. L-iktar reazzjoni avversa komuni rrappurtata f'pazjenti pedjatriċi kienet uġigh ta' ras.

Popolazzjoni speċjali oħra

Popolazzjoni anzjana

Ma ġew irrappurtati l-ebda differenzi globali fis-sigurtà bejn pazjenti anzjani (≥ 65 sena) u pazjenti iżgħar (< 65 sena) refrattarji għal gMG (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti b'mard ieħor

Tagħrif dwar is-sigurtà tal-medicina minn studji kliniċi oħra

Tagħrif ta' sostenn dwar is-sigurtà tal-medicina ġie miksub fi 12-il studju kliniku li tlesta li kienu jinkludu 934 pazjent esposti għal eculizumab f'popolazzjonijiet ta' mard ieħor għajr PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD. Kien hemm pazjent mhux imlaqqam iddijanostikat bi glomerulonefropatija idjopatika tar-rita li esperjenza meningite meningokokkali. Reazzjonijiet avversi għall-medicina rapportati f'pazjenti b'mard li mhux PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD kienu simili għal dawk rapportati b'PNH, aHUS, gMG refrattorja jew NMOSD (ara tabella 1 fuq). L-ebda reazzjonijiet avversi speċifiċi ma tfaċċaw f'dawn l-istudji kliniċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapurtat f'xi wiehed mill-istudji kliniċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti selettivi, Kodiċi ATC: L04AJ01

BEKEMV huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini; www.ema.europa.eu.

BEKEMV hu antikorp monoklonali rikombinanti IgG_{2/4κ} umanizzat li jehel mal-proteina tal-komplement C5 umana u jimpedixxi l-attivazzjoni tal-komplement terminali. L-antikorp ta' BEKEMV fih reġjuni kostanti umani u reġjuni ta' stabbiliment tal-komplementarità mill-ġrieden imlaqqma fuq ir-reġjuni varjabbli ta' katini ħfief u tqal tal-qafas uman. BEKEMV huwa kompost minn żewġ katini tqal tal-aċidu amminiku 448 u żewġ katini ħfief tal-aċidu amminiku 214 u għandu piż molekulari ta' madwar 148 kDa.

BEKEMV huwa magħmul f'razza ta' ċelluli CHO u ppurifikat bi kromatografija tal-affinità u ta' skambju tal-joni. Il-proċess ta' produzzjoni tas-sustanza attiva jinkludi wkoll inattivazzjoni virali speċifika u passi ta' tneħħija.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Eculizumab, is-sustanza attiva f'BEKEMV, huwa inibitur tal-komplement terminali li jaqbad b'mod speċifiku mal-proteina komplementari C5 b'affinità kbira, u b'hekk jimpedixxi l-qasma tagħha f'C5a u C5b u jevita l-ġenerazzjoni tal-kumplex tal-komplement terminali C5b-9. Eculizumab jippreserva l-komponenti bikrija ta' l-attivazzjoni komplementari li huma essenzjali għall-opsonizzazzjoni tal-mikro-organizmi u t-tneħħija tal-kumpleksi immunitarji.

F'pazjenti b'PNH, attivazzjoni komplementari terminali mhux ikkontrollata u l-emolisi intravaskulari medjata mill-komplement li tirriżulta, jiġu mblukkati bil-kura b'BEKEMV.

Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'PNH, il-konċentrazzjonijiet ta' eculizumab fis-serum ta' madwar 35 mikrogramma/mL huma suffiċjenti għal inibizzjoni tista' tghid totali ta' emolisi intravaskulari medjata bil-komplement terminali f'pazjenti PNH.

F'PNH, l-għoti kroniku ta' BEKEMV irriżulta fi tnaqqis veloċi u sostnut fl-attività emolitika medjata mis-sistema komplementari.

Effikaċja klinika u sigurtà

Emoglobinurja notturna parossimali

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' eculizumab f'pazjenti b'PNH b'emodijalisi kienu evalwati fi studju *double-blind*, ikkontrollat bil-plaċebo, magħmul b'għażla każwali, fuq 26 ġimgha (C04-001). Pazjenti PNH kienu kkurati wkoll b'eculizumab fi studju *single arm* ta' 52 ġimgha (C04-002), u fi studju ta' estensjoni fuq perjodu fit-tul (E05-001). Il-pazjenti ngħataw tilqima meningokokkali qabel ma bdew jirċievueculizumab. Fl-istudji kollha, id-doża ta' eculizumab kienet 600 mg kull 7 ± 2 ġranet għal 4 ġimghat, segwiti minn 900 mg 7 ± 2 ġranet wara, imbagħad 900 mg kull 14 ± 2 ġranet għat-tul ta' l-istudju. Eculizumab ingħata bħala infużjoni fil-vini fuq 25 – 45 minuta (35 minuta \pm 10 minuti). Inbeda wkoll reġistru osservazzjonali mingħajr intervent, f'pazjenti b'PNH (M07-001) biex jikkarakterizza l-istorja naturali ta' PNH f'pazjenti mhux ikkurati u r-riżultati kliniċi matul il-trattament b'eculizumab.

Fl-istudju C04-001 (TRIUMPH), pazjenti PNH b'mill-anqas 4 trasfuzjonijiet fl-aħħar 12-il xahar, konferma ċitometrika tal-fluss ta' mill-anqas 10% ċelluli PNH u b'għadd ta' plejtlits ta' mill-anqas 100 000/mikrolitru ġew magħżula b'mod każwali għal eculizumab (n = 43) jew għal placebo (n = 44). Qabel l-għażla każwali, il-pazjenti kollha kienu sottoposti għal perjodu ta' osservazzjoni inizjali biex tiġi kkonfermata l-htieġa għat-trasfuzjoni ta' ċelloli ħomor tad-demem u biex tiġi identifikata l-konċentrazzjoni ta' emoglobina (il-punt stabbilit) li kellha tiddefinixxi l-istabbilizzazzjoni ta' l-emoglobina u r-riżultati tat-trasfuzjoni għal kull pazjent. Il-punt stabbilit ta' l-emoglobina kien inqas minn jew ugwali għal 9 g/dL f'pazjenti bis-sintomi u anqas minn jew ugwali għal 7 g/dL f'pazjenti mingħajr sintomi. L-*endpoints* primarji ta' l-effikaċja kienu l-istabbilizzazzjoni ta' l-emoglobina (pazjenti li żammew konċentrazzjoni ta' emoglobina 'l fuq mill-punt stabbilit ta' l-emoglobina u evitaw kwalunkwe trasfuzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem għall-perjodu shiħ ta' 26 ġimgħa) u l-htieġa għat-trasfuzjoni tad-demem. L-għeja u l-kwalità tal-ħajja b'rabta mas-saħħa kienu *endpoints* sekondarji rilevanti.

L-emolisi kienet immonitorjata prinċipalment bil-kejl tal-livelli ta' LDH fis-serum, u l proporzjon ta' ċelluli ħomor tad-demem f'PNH kien immonitorjat biċ-ċitometrija tal-fluss. Il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demem u kortikosteroidi sistemici fil-linja bażi ta' riferiment komplew jiehdu dawn il-prodotti mediċinali. Il-karatteristiċi prinċipali tal-linja bażi kienu bbilancjati (ara tabella 2).

Fl-istudju mhux ikkontrollat C04-002 (SHEPHERD), pazjenti PNH b'mill-anqas trasfuzjoni waħda fl-aħħar 24 xahar u mill-anqas 30 000 plejtlet/mikrolitru rċeew eculizumab fuq perjodu ta' 52 ġimgħa. Il-prodotti mediċinali konkomitanti kienu jinkludu sustanzi anti-trombotiċi fi 63% tal-pazjenti u kortikosteroidi sistemici f'40% tal-pazjenti. Il-karatteristiċi tal-linja bażi ta' riferiment jidhru f'tabella 2.

Tabella 2. Demografiċi u karatteristiċi tal-pazjenti f'C04-001 u C04-002

Parametru	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Età medja (SD)	38.4 (13.4)	42.1 (15.5)	41.1 (14.4)
Sess - nisa (%)	29 (65.9)	23 (53.5)	49 (50.5)
Storja ta' anemija aplastika jew MDS (%)	12 (27.3)	8 (18.7)	29 (29.9)
Antikoagulanti mogħtija mal-prodott (%)	20 (45.5)	24 (55.8)	59 (61)
Steroidi/trattamenti immunosuppressanti mogħtija mal-prodott (%)	16 (36.4)	14 (32.6)	46 (47.4)
Trattament imwaqqaf	10	2	1
PRBC fit-12-il xahar preċedenti (medjan (Q1, Q3))	17.0 (13.5, 25.0)	18.0 (12.0, 24.0)	8.0 (4.0, 24.0)
Livell medju ta' Hgb (g/dL) fil-punt stabbilit(SD)	7.7 (0.75)	7.8 (0.79)	N/A
Livelli ta' LDH ta' qabel it-trattament (medjan, U/L)	2 234.5	2 032.0	2 051.0
Emoglobina libera fil-linja bażi (medjan, mg/dL)	46.2	40.5	34.9

Fi TRIUMPH, il-pazjenti fl-istudju kkurati b'eculizumab kellhom emolisi mnaqqsa b'mod sinifikanti ($p < 0.001$) li rriżultat f'tiġib fl-anemija kif indikat minn żieda fl-istabbilizzazzjoni ta' l-emoglobina u htieġa anqas għal trasfuzjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demem meta mqabbel mal-pazjenti trattati bil-placebo (ara tabella 3). Dawn l-effetti dehru fost pazjenti f'kull wieħed mit-tliet strati ta' trasfuzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem ta' qabel l-istudju (4 - 14-il unità; 15 - 25 unità; > 25 unità). Wara 3 ġimgħat ta' trattament b'eculizumab, il-pazjenti rrapportaw anqas għeja u kwalità tal-ħajja aħjar relatata mas-saħħa. Minħabba d-daqs u ż-żmien li dam il-kampjun ta' l-istudju, l-effetti ta' eculizumab fuq l-episodji trombotiċi ma setgħux jiġu determinati. Fl-istudju SHEPHERD, 96 mis-97 pazjent irreġistrat ikkompletaw l-istudju (pazjent wieħed miet wara episodju trombotiku). Tnaqqis fl-emolisi

intravaskulari kif imkejjet mil-livelli ta' LDH fis-serum kien sostnut għall-perjodu tal-trattament u rriżulta f'evitar akbar ta' trasfużjonijiet, htieġa anqas għal trasfużjoni ta' ċelluli homor tad-demmu u anqas għeja (ara tabella 3).

Tabella 3. Riżultati tal-effikaċja f' C04-001 u C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Plaċebo N = 44	Eculizumab N = 43	Valur – p	Eculizumab N = 97	Valur – p
Perċentwali ta' pazjenti b'livelli ta' emoglobina stabbilizzati fit-tmiem ta' l-istudju	0	49	< 0.001	mhux disponibbli	
PRBC trasfużi matul il-trattament (medjan)	10	0	< 0.001	0	< 0.001
Evitar tat-trasfużjonijiet matul il-trattament (%)	0	51	< 0.001	51	< 0.001
Livelli ta' LDH fit-tmiem ta' l-istudju (medjan, U/L)	2 167	239	< 0.001	269	< 0.001
LDH AUC fit-tmiem ta' l-istudju (medjan, U/L × Ġurnata)	411 822	58 587	< 0.001	-632 264	< 0.001
Emoglobina libera fit-tmiem ta' l-istudju (medjan, mg/dL)	62	5	< 0.001	5	< 0.001
FACIT-għeja (daqqs ta' l-effett)		1.12	< 0.001	1.14	< 0.001

* Ir-riżultati mill-istudju C04-002 jirreferu għal paraguni ta' qabel vs wara l-trattament.

Mill-195 pazjent li bdew f' C04-001, C04-002 u studji oħra inizjali, il-pazjenti PNH ikkurati b'eculizumab ġew irregjistrati fi studju ta' estensjoni fuq perjodu twil (E05-001). Il-pazjenti kollha esperjenzaw tnaqqis fl-emolisi intravaskulari fuq perjodu totali ta' esponiment għal eculizumab li varja minn 10 sa 54 xahar. Kien hemm anqas episodji trombotiċi bit-trattament b'eculizumab milli matul l-istess perjodu ta' żmien qabel il-trattament. Madankollu, dan ir-riżultat deher fi studji kliniċi mingħajr kontrolli.

Ir-regjistru PNH (M07-001) intuża biex jevalwa l-effikaċja ta' eculizumab f'pazjenti b'PNH bl-ebda storja medika ta' trasfużjoni ta' RBC. Dawn il-pazjenti kellhom attività għolja tal-marda kif definit minn emolisi għolja ($LDH \geq 1.5 \times ULN$) u l-preżenza ta' sintomu(i) kliniċi relatati: għeja, emoglobinurija, uġiġħ addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), anemija (emoglobina ta' < 100 g/L), każ vaskulari avvers maġġuri (li jinkludi trombozi), disfaġija, jew disfunzjoni erettile.

Fir-regjistru PNH, pazjenti kkurati b'eculizumab ġew osservati li kelhom tnaqqis fl-emolisi u sintomi assoċjati. Wara 6 xhur, pazjenti kkurati b'eculizumab bla ebda storja medika ta' trasfużjonijiet ta' RBC, kellhom tnaqqis sinifikanti ($p < 0.001$) fil-livelli ta' LDH (medjan LDH ta' 305 U/L; ara tabella 4). Barra minn hekk, 74% tal-pazjenti mingħajr storja medika ta' trasfużjoni u kkurati b'eculizumab kellhom titjib kliniku sinifikanti fil-punteġġ FACIT-għeja (i.e., zieda b'4 punti jew aktar) u 84% fil-punteġġ tal-għeja EORTC (i.e., tnaqqis b'10 punti jew aktar).

Tabella 4. Riżultati tal-effikaċja (Livell ta' LDH u FACIT-gheja) f'pazjenti b'PNH bl-ebda storja medika ta' trasfużjoni f'M07-001

	M07-001
Parametru	Eculizumab L-Ebda trasfużjoni
Livell ta' LDH fil-linja bażi (medjan, U/L)	N = 43 1 447
Livell ta' LDH wara 6 xhur (medjan, U/L)	N = 36 305
Puntegġ FACIT-gheja fil-linja bażi (medjan)	N = 25 32
Puntegġ FACIT-gheja fl-aħħar evalwazzjoni disponibbli (medjan)	N = 31 44

FACIT-gheja hu mkejjel fuq skala ta' 0 - 52, b'valuri oghla li jindikaw inqas gheja

Popolazzjoni pedjatrika

Emoglobinurija notturna parossimali

Total ta' 7 pazjenti pedjatriċi b'PNH, b'piż medjan ta' 57.2 kg (medda ta' 48.6 sa 69.8 kg) u li kellhom minn 11 sa 17-il sena (età medjana: 15.6 snin), irċiew eculizumab fi studju M07-005.

Il-trattament b'eculizumab fil-kors propost ta' dożagġ fil-popolazzjoni pedjatrika kienet assoċjata ma' tnaqqis tal-emolisi intravaskulari kif imkejla mil-livell ta' LDH fis-serum. Irriżultat ukoll fi tnaqqis notevoli jew l-eliminazzjoni ta' trasfużjonijiet tad-demm, u tendenza lejn titjib globali fil-funzjoni ġenerali. L-effikaċja tal-trattament b'eculizumab f'pazjenti pedjatriċi b'PNH tidher li hi konsistenti ma' dik osservata f'pazjenti adulti b'PNH irregistrati fl-istudji importanti ħafna dwar PNH (C04-001 u C04-002) (ara tabelli 3 u 5).

Tabella 5. Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi b'PNH fi studju M07-005

	Medja (SD)	Valur P	
		Wilcoxon signed rank	Paired t-test
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa tal-valur ta' LDH (U/L)	-771 (914)	0.0156	0.0336
LDH AUC (U/L × jum)	-60 634 (72 916)	0.0156	0.0350
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa f'emoglobina ħielsa mill-plażma (mg/dL)	-10.3 (21.13)	0.2188	0.1232
Bidla mil-linja bażi tad-daqs tal-klonu RBC ta' tip III (perċentwali ta' ċelluli aberranti)	1.80 (358.1)		
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa tal-iskala PedsQL™ 4.0 generic core (pazjenti)	10.5 (6.66)	0.1250	0.0256
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa tal-iskala PedsQL™ 4.0 generic core (ġenituri)	11.3 (8.5)	0.2500	0.0737

	Medja (SD)	Valur P	
		Wilcoxon signed rank	Paired t-test
Bidla mil-linja baži wara 12-il ġimgħa ta' PedsQL™ għeja kbira multidimensjonali (pazjenti)	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
Bidla mil-linja baži wara 12-il ġimgħa ta' PedsQL™ għeja kbira multidimensjonali (ġenituri)	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Farmakokinetika u metabolizmu tas-sustanza attiva

Bijotrasformazzjoni

L-antikorpi umani jgħaddu minn diġestjoni endocitotika fiċ-ċelluli tas-sistema retikuloendoteljali. Eculizumab fih biss aċidi amminiċi li jseħħu b'mod naturali u ma fih ebda metaboliti attivi magħrufa. L-antikorpi umani huma katabolizzati l-aktar minn enzimi lisożomali għal peptidi żgħar u aċidi amminiċi.

Eliminazzjoni

Ma sarux studji speċifiċi biex jiġu evalwati r-rotot ta' tneħħija/eliminazzjoni mill-fwied, kliewi, pulmuni, jew gastrointestinali għal eculizumab. Fi kliewi normali, l-antikorpi ma jiġux imneħħija u huma esklużi minn filtrazzjoni minhabba d-daqs tagħhom.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/farmakodinamika

F'40 pazjent b'PNH, intuża mudell ta' kompartment wiehed biex jiġu kkalkulati l-parametri farmakokinetiċi wara diversi dożi. It-tneħħija medja kienet ta' 0.31 ± 0.12 mL/siegħa/kg, il-volum medju tad-distribuzzjoni kien ta' 110.3 ± 17.9 mL/kg, u l-half-life medja ta' l-eliminazzjoni kienet ta' 11.3 ± 3.4 -il ġurnata. L-istat fiss jintlaħaq fi żmien 4 ġimgħat bl-użu ta' korsijiet tad-dożagġ għal adulti b'PNH.

F'pazjenti b'PNH, l-attività farmakodinamika tikkorrelata direttament mal-koncentrazzjonijiet ta' eculizumab fis-serum u ż-żamma ta' livelli minimi 'l fuq minn ≥ 35 mikrogramma/mL twassal tista' tgħid għal imblokk totali ta' l-attività emolitika fil-maġġoranza tal-pazjenti b'PNH.

It-tneħħija u l-half-life ta' eculizumab ġew evalwati wkoll waqt interventi ta' skambju ta' plazma. L-iskambju ta' plazma rriżulta fi tnaqqis ta' madwar 50% fil-koncentrazzjonijiet ta' eculizumab wara intervent ta' siegħa b'intervent u l-half-life tal-eliminazzjoni ta' eculizumab tnaqqas għal 1.3 sigħat.

L-attività farmakodinamika mkejla minn koncentrazzjonijiet ta' C5 hieles ta' < 0.5 mikrogramma/mL, hi korrelatata ma' imblokk essenzjalment komplet tal-attività komplementari terminali f'pazjenti b'PNH.

Popolazzjonijiet Speċjali

Ma twettqux studji dedikati biex tiġi evalwata l-farmakokinetika ta' eculizumab f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti identifikati skont il-ġeneru sesswali, razza, età (xjuħ), jew il-preżenza ta' indeboliment renali jew tal-fwied.

L-analiżi tal-PK fil-popolazzjoni fuq dejta miġbura minn studji dwar eculizumab uriet li l-ġeneru sesswali, ir-razza, l-età (xjuħ), jew il-preżenza ta' indeboliment tal-funzjoni renali jew epatika ma nfluwenzawx il-PK ta' eculizumab. Il-piż tal-ġisem kien kovarjant sinifikanti li rriżulta fi tneħħija

aktar baxxa ta' eculizumab f' pazjenti pedjatriċi u kien hemm bżonn ta' dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem f' pazjenti pedjatriċi.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' eculizumab f' pazjenti pedjatriċi b'PNH (li kellhom minn 11 sa inqas minn 18-il sena) b'kors tad-doża bbażat fuq il-piż tal-ġisem ġiet evalwata fi studju M07-005.

Il-piż kien kovarjant sinifikanti li rriżulta fi tneħħija iktar baxxa ta' eculizumab ta' 0.0105 L/siegħa f' pazjenti adolexxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

L-ispeċifità ta' eculizumab għal C5 fis-serum uman kienet evalwata f'żewġ studji *in vitro*.

Ir-reattività ta' eculizumab mat-tessut kienet evalwata billi ġiet imkejla r-rabta ma' penil ta' 38 tessut uman. L-espressjoni C5 fil-panil tat-tessut uman eżaminat f'dan l-istudju hija konsistenti ma' rapporti ppubblikati ta' l-espressjoni C5, billi C5 ġiet irrapportata f'muskolu mieles, muskolu mtarraz, u fl-epitelju tubulari prosimmali tal-kliewi. Ma ġiet osservata l-ebda reattività inkroċjata mhux mistennija mat-tessut.

Ma twettqux studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali b'eculizumab minhabba n-nuqqas ta' attività farmakoloġika fi speċi mhux umani.

Fi studju ta' 26 ġimġha dwar it-tossicità mwettaq fil-ġrieden b'antikorp sostitut dirett kontra C5 tal-ġrieden, il-trattament ma affettwat ebda parametru tat-tossicità eżaminat. L-attività emolitika matul il-kors ta' l-istudju kienet imblokkata b'mod effettiv kemm fil-ġrieden nisa kif ukoll irġiel.

Ma kienu osservati ebda effetti marbuta mal-trattament jew effetti avversi fi studji tat-tossikoloġija riproduttiva fi ġrieden b'antikorp sostitut li jimpedixxi l-komplement terminali, li kien utillizzat sabiex tiġi evalwata s-sigurtà riproduttiva ta' imblokk ta' C5. Dawn l-istudji kienu jinkludu evalwazzjoni tal-fertilità u tal-iżvilupp bikri tal-embrijun, tossicità tal-iżvilupp, u żvilupp ta' qabel u ta' wara t-twelid.

Meta l-esponiment ta' l-omm għall-antikorp seħħ waqt l-organogenezi, żewġ każijiet ta' displasja tar-retina u każ ta' ftuq taż-żokra kienu osservati fost 230 ferħ imwielda minn ommijiet esposti għad-doża aktar għolja ta' l-antikorp (madwar 4 darbiet id-doża massima rakkomandata ta' eculizumab fil-bniedem, ibbażata fuq paragun tal-piż tal-ġisem); madankollu, l-esponiment ma żiedx it-telf tal-fetu jew il-mewt tal-frieħ tat-twelid.

Ma sarux studji fuq l-annimali biex jiġi evalwat il-potenzjal ġenotossiku u karċinogeniku ta' eculizumab.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid
Sodium hydroxide
Disodium edetate (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara d-dilwizzjoni, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għet murija għal dawn li ġejjin:

- Boroż IV tal-polyolefin: 14-il jum f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C segwita minn sa 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew fit-temperatura tal-kamra
- Boroż IV tal-PVC: 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C jew fit-temperatura tal-kamra

Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu qabel ma jintuża huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux iżjed minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Il-kunjetti ta' BEKEMV fil-pakkett oriġinali jistgħu jitneħħew minn ħażna fi friġġ għal perjodu wiehed biss sa 7 ijiem. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoġġa lura fil-friġġ.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett (ħġieg ta' tip I) b'tapp elastomeriku u sigill tal-aluminju b'għatu li tista' tifthu billi tgħolliħ. Daqs ta' pakkett ta' kunjett wiehed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Qabel l-għoti, is-soluzzjoni ta' BEKEMV għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal frak jew telf fil-kulur.

Struzzjonijiet

Id-dilwizzjoni għandha ssir skont regoli ta' Prattika Tajba, b'mod partikolari fir-rigward asettiku.

Igħbed l-ammont totali ta' BEKEMV mill-kunjett(i) billi tuża siringa sterilizzata.

Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal ġo borża ta' l-infuzjoni.

Iddilwa BEKEMV għal konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/mL b'żieda mal-borża ta' infuzjoni billi tuża sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni, jew 5% glucose fl-ilma, bħala d-dilwent.

Il-volum finali ta' soluzzjoni dilwita ta' 5 mg/mL huwa 60 mL għal doži ta' 300 mg, 120 mL għal doži ta' 600 mg u 180 mL għal doži ta' 900 mg. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

Ħawwad b'mod ġentili l-borża ta' l-infuzjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita biex tiżgura taħlita sewwa tal-prodott mediċinali u d-dilwent.

Qabel ma tinghata, is-soluzzjoni dilwita ghandha tithalla tishon ghat-temperatura tal-kamra billi tkun esposta ghat-temperatura tal-ambjent.

Armi kull porzjon li jifdal f'kunjett.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1727/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIGDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jiftiehem dwar id-dettalji ta' sistema ta' distribuzzjoni ta' mediċina kkontrollata u materjal edukattiv li tinkludi kard tas-sigurtà tal-pazjent ma' kull awtorità kompetenti nazzjonali u jrid jimplementa programmi bħal dawn b'mod nazzjonali biex jiżgura li:

1. Il-professjonisti kollha liċenzjati fil-qasam tal-trattament tas-saħħa li jistgħu jagħtu riċetta għal eculizumab jirċievu l-materjal edukattiv adattat.
2. Il-pazjenti kollha li jkunu qed jiġu kkurati b'eculizumab jirċievu kard tas-sigurtà tal-pazjent.
3. Id-distribuzzjoni tal-mediċina se tkun possibbli biss wara konferma bil-miktub li l-pazjent irċieva jew ser jirċievi tilqima meningokokkali u/jew profilassi antibijotika.
4. Noti li jfakkru lil dak li jkun dwar it-tilqima jintbagħtu lil dawk li jagħtu riċetta.

Il-materjal edukattiv għandu jiġi maqbul mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali u għandu jkun fih dawn li ġejjin:

- Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott
- Gwida lit-tabib dwar kif għandu jikteb riċetta
- Fuljett ta' tagħrif
- Pamflets ta' informazzjoni lil pazjent/ġenitur
- Kard tas-sigurtà tal-pazjent

Il-gwidi lit-tabib dwar kif għandu jikteb riċetta għandhom ikunu indikazzjoni speċifika u jkun fihom dawn il-messaġġi ewlenin:

- Il-trattament b'eculizumab iżżid ir-riskju ta' infezzjoni severa u sepsis, b'mod speċjali ta' *Neisseria meningitidis* u speċi oħra ta' *Neisseria* inkluż gonorrea mifruxa.
- Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali ta' infezzjoni meningokokkali.
- Il-ħtieġa li l-pazjenti jiġu mlaqqma kontra *Neisseria meningitidis* ġimghatejn qabel jibda jingħata eculizumabu/jew biex jirċievu profilassi antibijotika.
- Il-ħtieġa li tlaqqam it-tfal kontra pneumococcus u *Haemophilus influenzae* qabel t-trattament b'eculizumab.
- Hemm riskju importanti ta' infezzjoni b'*Aspergillus* f'pazjenti ttrattati b'eculizumab. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jingħataw parir li jissorveljaw għall-preżenza ta' fatturi ta' riskju u sintomi ta' infezzjoni b'*Aspergillus*. Parir Prattiku għandu jiġi inkluż biex jitnaqqas ir-riskju.
- Ir-riskju ta' reazzjonijiet minhabba l-infużjoni li jinkludu anafilassi, u parir dwar monitoraġġ wara l-infużjoni.
- Ir-riskju li jiżviluppaw antikorpi għal eculizumab.
- Riskju ta' emolisi serja wara t-twaqqif ta' eculizumab u l-posponiment tal-ġhoti, il-kriterji tiegħu, il-monitoraġġ meħtieġ wara l-trattament u l-immaniġġjar propost tiegħu (PNH biss).
- Twissija li fih is-sorbitol u r-riskji għall-pazjenti b'HFI meta jiġu esposti għal sorbitol ġol-vina.
- Il-kontraindikazzjoni ta' BEKEMV f'pazjenti b'HFI (irrispettivament mill-età tagħhom), u fi tfal li għandhom inqas minn sentejn, li jistgħu jkunu għadhom ma ġewx dijanjostikati b'HFI.
- Il-ħtieġa li tispjega lil pazjenti/dawk li jieħdu ħsiebhom u li taċċerta ruhek li jkunu qed jifhmu dak li qed tispjagħhom:
 - ir-riskji tal-trattament b'eculizumab
 - il-sinjali u sintomi ta' sepsis/infezzjoni severa u liema azzjoni għandha tittiehed
 - il-ħtieġa tal-gwidi għall-pazjent/persuna li tiegħu ħsieb il-pazjent u l-kontenut tagħhom
 - il-ħtieġa li jzommu fuqhom il-kard tas-sigurtà tal-pazjent u biex jgħidu lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-trattament tas-saħħa li hu/hi qed jirċievu l-trattament b'eculizumab
 - il-ħtieġa għal tilqim/profilassi antibijotika
 - ir-riskji ta' ħsara metabolika serja minhabba t-trattament b'BEKEMV jekk il-pazjent ikollu wkoll HFI

Il-gwidi għall-pazjent/ġenitur għandhom ikunu indikazzjoni speċifika u jkun fihom dawn il-messaġġi ewlenin:

- Il-trattament b'eculizumab iżżid ir-riskju ta' infezzjoni severa, b'mod speċjali ta' *Neisseria meningitidis* u speċi oħra ta' *Neisseria* inkluż gonorrea mifruxa.
- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni severa u l-ħtieġa li tikseb trattament medika urgenti.
- Il-kard tas-sigurtà tal-pazjent u l-ħtieġa li jżommuha fuqhom u li jgħidu lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-trattament tas-saħħa li huma qed jiġu kkurati b'eculizumab.
- L-importanza ta' tilqima meningokokkali qabel il-trattament b'eculizumab u/jew biex jirċievu profilassi antibijotika.
- Il-ħtieġa li t-tfal jiġu mlaqqma kontra pneumococcus u *Haemophilus influenzae* qabel jew fi żmien li jibda jingħata t-trattament b'eculizumab.
- Ir-riskju ta' reazzjonijiet minħabba l-infużjoni b'eculizumab, li jinkludu anafilassi, u l-ħtieġa għal monitoraġġ kliniku wara l-infużjoni.
- Riskju ta' emolisi serja (f'PNH) wara t-twaqqif/posponiment tal-għoti ta' eculizumab, is-sinjali u s-sintomi tagħhom u r-rakkomandazzjoni biex jikkonsultaw lil min jagħti r-riċetta qabel it-twaqqif/posponiment tal-għoti ta' eculizumab.
- Ir-riskji ta' ħsara metabolika serja (potenzjalment ta' periklu għall-ħajja) minħabba t-trattament b'BEKEMV jekk il-pazjent ikollu wkoll HFI.
- Il-kontraindikazzjoni ta' BEKEMV f'pazjenti b'HFI (irrispettivament mill-età tagħhom), u fi trabi u tfal li għandhom inqas minn sentejn, li jistgħu jkunu għadhom ma ġewx dijanjostikati b'HFI.

Il-kard tas-sigurtà tal-pazjent għandu jkun fiha:

- Sinjali u sintomi ta' infezzjoni u sepsis.
- Twissija biex tfittex trattament medika immedjata jekk is-sintomi t'hawn fuq ikunu preżenti.
- Dikjarazzjoni li l-pazjent ikun qed jirċievi eculizumab.
- Twissija li fih is-sorbitol u r-riskji potenzjalment ta' periklu għall-ħajja għall-pazjenti b'HFI meta jiġu esposti għal mediċini li fihom sorbitol ġol-vina.
- Il-kontraindikazzjoni ta' BEKEMV f'pazjenti b'HFI (irrispettivament mill-età tagħhom), u fi trabi u tfal li għandhom inqas minn sentejn, li jistgħu jkunu għadhom ma ġewx dijanjostikati b'HFI.
- Dettalji dwar lil min jista' jikkuntattja professjonist fil-qasam tat-trattament tas-saħħa jekk ikun irid jirċievi informazzjoni addizzjonali.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għandu jibgħat noti kull sena biex ifakkar lil dawk li jagħtu riċetta jew spizjara li jagħtu riċetta/iqassmu BEKEMV sabiex dak li jagħti r-riċetta/l-ispiżjar jiċċekkja jekk tilqima (mill-ġdid) kontra *Neisseria meningitidis* hix meħtieġa għal pazjenti tiegħu/tagħha fuq BEKEMV.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEKEMV 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
eculizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunnett wiehed ta' 30 mL fih 300 mg ta' eculizumab (10 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, sodium hydroxide, disodium edetate (EDTA), sorbitol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett ta' 30 mL (10 mg/mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jinghata ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni għall-infużjoni hija 5 mg/mL.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* – HFI) u tfal li għandhom inqas minn sentejn m'għandhomx jingħataw din il-medicina minhabba l-kontenut ta' sorbitol.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg (2 °C – 8 °C).
Tagħmlux fil-friza.
Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1727/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEKEMV 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
eculizumab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kunjett wiehed ta' 30 mL fih 300 mg ta' eculizumab (10 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Acetic acid, sodium hydroxide, disodium edetate (EDTA), sorbitol, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
1 kunjett ta' 30 mL (10 mg/mL)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Jinghata ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

Wara d-dilwizzjoni, il-konċentrazzjoni finali tas-soluzzjoni għall-infużjoni hija 5 mg/mL.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg.

Tagħmlux fil-friza.

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/23/1727/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

BEKEMV 300 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni eculizumab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar tiegħek jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu BEKEMV u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BEKEMV
3. Kif għandek tuża BEKEMV
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen BEKEMV
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu BEKEMV u għalxiex jintuża

X'inhu BEKEMV

BEKEMV fih is-sustanza attiva eculizumab u tappartjeni għal klassi ta' mediċini msejha antikorpi monoklonali. Eculizumab jehel ma' u jimpedixxi proteina speċifika fil-ġisem li tikkawża l-infjammazzjoni u b'hekk jimpedixxi lis-sistemi ta' ġismek milli jattakkaw u jeqirdu ċelluli vulnerabbli tad-demmm.

Għalxiex jintuża BEKEMV

Emoglobinurja notturna parossimali

BEKEMV jintuża għall-trattament ta' adulti u tfal b'ċertu tip ta' marda li taffettwa s-sistema tad-demmm imsejha Emoglobinurja Notturna Parossimali (PNH - Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria). Il-pazjenti li għandhom PNH, iċ-ċelluli ħomor tad-demmm tagħhom jistgħu jinqerdu li jista' jwassal għal livelli baxxi tad-demmm (anemija), għeja, diffikultà biex tiffunzjona, uġigh, awrina skura, qtugħ ta' nifs, u emboli. Ezulizumab jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred iċ-ċelluli tad-demmm vulnerabbli b'PNH tiegħu stess.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BEKEMV

Tużax BEKEMV

- jekk int allergiku għal eculizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek intolleranza għal fructose, kundizzjoni ġenetika pjuttost rari fejn ma tiġix prodotta l-enzima li tkisser il-fructose.

- Tfal li għandhom inqas minn sentejn m'għandhomx jirċievu din il-mediċina. Din il-mediċina fiha s-sorbitol u s-sorbitol jista' jkun fatali f'intolleranza ereditarja għal fructose (*hereditary fructose intolerance* – HFI). Fit-trabi u t-tfal li għandhom inqas minn sentejn jista' jkun li HFI tkun għadha ma ġietx dijanjostikata. (Ara t-twissijiet speċjali fl-aħħar ta' din is-sezzjoni taħt is-sottotitolu “BEKEMV fih is-sorbitol”).
- Jekk ma tkunx ġejt imlaqqam kontra infezzjoni meningokokkali hlief jekk tiegħu antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.
- jekk għandek infezzjoni meningokokkali.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Twissija ta' infezzjonijiet meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria*

It-trattament b'BEKEMV jista' jnaqqas ir-reżistenza naturali tiegħek kontra l-infezzjonijiet, speċjalment kontra ċerti organiżmi li jikkawżaw infezzjoni meningokokkali (infezzjoni severa tal-kisja tal-moħħ u sepsis) u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria* inkluż gonorrea mifruxa.

Ikkonsulta mat-tabib tiegħek qabel tiegħu BEKEMV biex tkun żgur li tirċievi tilqima kontra *Neisseria meningitidis*, organiżmu li jikkawża l-infezzjoni meningokokkali, qabel ma jew fi żmien li tkun ser tibda t-terapija, u hu antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.

Aċċerta ruhek li t-tilqima tiegħek kurrenti kontra l-infezzjoni meningokokkali tkun aġġornata. Għandek tkun taf ukoll li t-tilqim jista' ma jevitax din it-tip ta' infezzjoni. Konformi ma' rakkomandazzjonijiet nazzjonali, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li teħtieġ miżuri supplimentari biex tevita infezzjoni.

Jekk tinsab f'riskju ta' gonorrea, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel ma tuża din il-mediċina.

Sintomi tal-infezzjoni meningokokkali

Minhabba l-importanza li jiġu identifikati u kkurati malajr ċerti tipi ta' infezzjonijiet f'pazjenti li jirċievu BEKEMV, inti se tingħata kard biex iġġorrha miegħek, li telenka sintomi speċifiċi ta' allarm. Din il-kard jisimha: “Kard għas-Sigurtà tal-Pazjent”.

Jekk thoss xi wieħed minn dawn is-sintomi, inti għandek iċċempel minnufih lit-tabib tiegħek:

- uġiġh ta' ras b'nawsja jew rimettar
- uġiġh ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes
- deni
- raxx
- konfużjoni
- uġiġh sever fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal ta' l-influenza
- sensitività għad-dawl

Trattament għall-infezzjoni meningokokkali waqt l-ivvjagġar

Jekk tkun ser tivvjagġa f'reġjun remot fejn ma tkunx tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew fejn issib ruhek għal xi żmien li ma tistax tirċievi trattament medika, it-tabib tiegħek jista' jagħmel arrangamenti sabiex tinhareġ, bhala miżura preventiva, riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti iżzomm miegħek. Jekk thoss xi sintomi fost dawk imsemmija hawn fuq, inti għandek tiegħu l-antibijotiċi kif preskritt. Ftakar li għandek tara tabib mill-aktar fis, anki jekk thossok aħjar wara li tkun hadt l-antibijotiċi.

Infezzjonijiet

Qabel tibda tieġu BEKEMV għarraf lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi infezzjonijiet.

Reazzjonijiet allergiċi

BEKEMV fih proteina, u l-proteini jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi f'ċerti nies.

Tfal u adolexxenti

Pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena jridu jiġu mlaqqma kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnemkokkali.

Persuni akbar fl-età

M'hemm l-ebda prekawzjonijiet speċjali meħtieġa għall-trattament ta' pazjenti li għandhom minn 65 sena u aktar.

Mediċini oħra u BEKEMV

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, uzajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

Tqala, treddiġ u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal

L-użu ta' kontraċettiv effettiv matul il-trattament u sa 5 xhur wara l-trattament għandu jiġi kkunsidrat f'nisa li jistgħu jgħorġu tqal.

Sewqan u thaddim ta' magni

BEKEMV m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

BEKEMV fih is-sorbitol

Din il-mediċina fiha 50 mg sorbitol f'kull mL.

Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk inti (jew ibnek / bintek) għandek intolleranza ereditarja għal fructose (hereditary fructose intolerance - HFI), disturb ġenetiku rari, inti (jew it-tifel / tifla tiegħek) m'għandekx tingħata din il-mediċina. Pazjenti b'HFI ma jistgħux ikissru l-fructose, li jista' jikkawża effetti sekondarji serji.

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata din il-mediċina jekk inti (jew ibnek / bintek) għandek HFI jew jekk it-tifel / tifla tiegħek ma jstax / tistax jieġu / tieġu ikel jew xorb ħelu aktar għax iħossuhom ma jifilhux, jirremettu jew iħossu effetti spjaċevoli bħal nefha, bughawwieġ fl-istonku jew dijarea.

Sodium

BEKEMV fih is-sodium meta jkun dilwit b'sodium chloride.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

Ladarba jiġi dilwit b'sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, dan il-prodott mediċinali jkun fih 0.34 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull

180 mL fid-doża massima. Dan huwa ekwivalenti għal 17.0% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tieġu dan f'kunsiderazzjoni jekk inti fuq dieta ta' sodium ikkontrollat.

Ladarba jiġi dilwit b'sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni, dan il-prodott mediċinali jkun fih 0.18 g sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull 180 mL fid-doża massima, li huwa ekwivalenti għal 9.0% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tieġu dan f'kunsiderazzjoni jekk inti fuq dieta ta' sodium ikkontrollat.

Jekk il-professjonist fil-qasam tat-trattament tas-saħħa tiegħek jiddilwixxi kunjetti ta' BEKEMV b'5% soluzzjoni ta' glucose, il-prodott mediċinali huwa essenzjalment "hieles mis-sodium".

3. Kif għandek tuża BEKEMV

Mill-inqas ġimagħtejn qabel tibda t-trattament b'BEKEMV, it-tabib tiegħek se jagħti tilqima kontra l-infezzjoni meningokokkali jekk din ma tkunx ingħatat qabel jew jekk it-tilqima ma tkunx għadha tgħodd. Jekk inti ġejt imlaqqam mill-inqas ġimagħtejn qabel ma tibda l-trattament b'BEKEMV, it-tabib tiegħek ser jagħtik riċetta għal antibijotiċi biex inaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.

It-tabib tiegħek se jagħti tilqima lit-it-tifel/tifla tiegħek li jkollhom inqas minn 18-il sena kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnevmokokkali skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta' età.

Struzzjonijiet għal użu korrett

Il-trattament għandha tingħata mit-tabib tiegħek jew fornitur ieħor tal-trattament tas-saħħa bl-infużjoni ta' dilwizzjoni tal-kunjetti ta' BEKEMV minn borża tad-dripp għal go tubu direttament f'wahda mill-vini tiegħek. Huwa rakkomandat li l-bidu tal-trattament tiegħek, li tissejjaħ il-faži inizjali, jestendi fuq 4 ġimghat, segwiti minn faži ta' manteniment

Jekk tuża din il-mediċina għal trattament ta' PNH

Għall-adulti:

- Faži inizjali:

Kull ġimgha għall-ewwel erba' ġimghat, it-tabib tiegħek jagħtik infużjoni fil-vini ta' BEKEMV dilwit. Kull infużjoni tkun tikkonsisti minn doża ta' 600 mg (2 kunjetti ta' 30 mL) li tieġu 25 - 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).

- Faži ta' manteniment:

- Fil-ħames ġimgha, it-tabib tiegħek għandu jagħtik infużjoni fil-vini ta' BEKEMV dilwit f'doża ta' 900 mg (3 kunjetti ta' 30 mL) fuq perjodu ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
- Wara l-ħames ġimgha, it-tabib tiegħek għandu jagħtik 900 mg ta' BEKEMV dilwit kull ġimagħtejn bħala trattament fuq perjodu fit-tul.

Għat-tfal u l-adolexxenti:

- Tfal u adolexxenti b'PNH u li jiżnu 40 kg u iżjed jiġu kkurati bid-dożaġġ għall-adulti.
- Tfal u adolexxenti b'PNH u li jiżnu inqas minn 40 kg jeħtieġu doża iktar baxxa ibbażat fuq kemm jiżnu. It-tabib tiegħek ser jikkalkula dan.

Għat-tfal u adolexxenti b'PNH li jkollhom aktar minn sentejn u b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 40 kg:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	Faži inizjali	Faži ta' manteniment
30 sa < 40 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimagħtejn	900 mg f'ġimgħa 3; imbagħad 900 mg kull ġimagħtejn
20 sa < 30 kg	600 mg kull ġimgħa għall-ewwel ġimagħtejn	600 mg f'ġimgħa 3; imbagħad 600 mg kull ġimagħtejn
10 sa < 20 kg	600 mg doża waħda f'ġimgħa 1	300 mg f'ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull ġimagħtejn
5 sa < 10 kg	300 mg doża waħda f'ġimgħa 1	300 mg f'ġimgħa 2; imbagħad 300 mg kull 3 ġimgħat

Wara kull infużjoni, inti se tkun immonitorjat għal madwar siegħa. L-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek għandhom jiġu osservati bir-reqqa.

Jekk tiehu BEKEMV aktar milli suppost

Jekk tissuspetta li bi żball ingħatajt doża akbar ta' BEKEMV milli ordnat, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek għal parir.

Jekk tinsa appuntament biex tingħata BEKEMV

Jekk tinsa appuntament, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih għal parir u ara s-sezzjoni ta' hawn taht "Jekk tieqaf tuża BEKEMV".

Jekk tieqaf tuża BEKEMV għal PNH

L-interruzzjoni jew twaqqif tal-trattament b'BEKEMV jistgħu jikkawżaw lis-sintomi tal-PNH tiegħek biex jerġgħu jitfaċċaw b'mod aktar sever. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-effetti sekondarji possibbli u jispjega r-riskji. It-tabib tiegħek ikun irid jimmonitorjak mill-viċin għal mill-inqas 8 ġimgħat.

Ir-riskji jekk twaqqaf BEKEMV jinkludu zieda fil-qerda taċ-ċelluli homor tad-demem tiegħek, li tista' tikkawża:

- Tnaqqis sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli homor tad-demem tiegħek (anemija),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun żvelt,
- Uġiġħ fis-sider, jew angina,
- Zieda fil-livell ta' kreatinina fis-serum tiegħek (problemi bil-kliewi), jew
- Trombożi (tagħqid tad-demem).

Jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi, ikkuntattja lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kullhadd. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-effetti sekondarji possibbli u jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji ta' BEKEMV qabel il-trattament.

L-iktar effett sekondarju serju kienet sepsis meningokokkali. Jekk tesperjenza xi wieħed mis-sintomi ta' infezzjoni meningokokkali (ara sezzjoni 2 Twissija ta' infezzjonijiet meningokokkali u infezzjonijiet oħra ta' *Neisseria*), għandek tinforma t-tabib tiegħek minnufih.

Jekk ikollok xi dubju dwar x'inhuma l-effetti sekondarji ta' hawn isfel, staqsi lit-tabib tiegħek biex jispjegahomlok.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)

- uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- infezzjoni tal-pulmun (pnewmonja), riħ komuni (nażofaringite), infezzjoni fis-sistema urinarja (infezzjoni fl-apparat urinarju)
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewkopenija), tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demmm li jista' jagħmel il-ġilda pallida u jikkaguna dgħufija jew qtugħ ta' nifs
- diffikultà biex torqod
- sturdament, pressjoni għolja tad-demmm
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, uġiġħ fil-griżmejn (uġiġħ orofaringeali), bronkite, postumetti (herpes simplex)
- dijarea, rimettar, nawseja, uġiġħ ta' żaqq, raxx, telf ta' xagħar (alopecja); ġilda bil-ħakk (prurite)
- uġiġħ fil-ġogi (dirgħajn u riġlejn), uġiġħ fid-dirgħajn u fir-riġlejn
- deni (temperatura għolja), thossok għajjen (għeja kbira), mard bħal tal-influenza
- reazzjoni relatata mal-infuzjoni

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- infezzjoni severa (infezzjoni meningokokkali), sepsis, xokk settiku, infezzjoni virali, infezzjoni fil-parti t' isfel tal-passaġġ respiratorju, influwenza fl-istonku (infezzjoni gastrointestinali), ċistite
- infezzjoni, infezzjoni fungali, akkumulazzjoni ta' materja (axxess), tip ta' infezzjoni tal-ġilda (ċellulite), influwenza, sinusite, infezzjoni fis-snien (axxess), infezzjoni tal-ħanek
- relattivament ftit plejtlits fid-demmm (tromboċitopenija), livell baxx ta' limfoċiti, li huma tip speċifiku ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfopenija), thoss it-taħbit tal-qalb tiegħek
- reazzjoni allergika serja li tikkaguna diffikultà fit-tehid tan-nifs jew sturdament (reazzjoni anafilattika), sensitività eċċessiva
- nuqqas t'aptit
- dipressjoni, ansjetà, tibdil fil-burdata, disturb fl-irqad
- tneimm f'parti minn ġismek (paraestesija), roġħda, disturb fit-togħma (indeboliment fis-sens tat-togħma), sturdament
- vista mċajpra
- tisfir fil-widnejn, vertiġini
- pressjoni tad-demmm għolja hafna li tiżviluppa malajr u tiġi f'daqqa, pressjoni tad-demmm baxxa, fwawar, disturb fil-vini
- dispnea (diffikultà biex tieħu n-nifs), l-immieher jinfagħar, imnieher miżdud (kongestjoni nażali), irritazzjoni tal-griżmejn, imnieher joqtor (rinorrea)
- infjammazzjoni tal-peritonew (it-tessut li jiksi l-biċċa l-kbira tal-organi taż-żaq), stitikezza, skumdità fl-istonku wara ikla (dispepsja), distensjoni addominali
- urtikarja, ħmura tal-ġilda, ġilda xotta, tikek ħomor jew vjola taħt il-ġilda, zieda fl-għaraq, infjammazzjoni tal-ġilda
- bugħawwieġ muskolari, uġiġħ muskolari, uġiġħ fid-dahar u tal-għonq, uġiġħ fl-għadam
- disturb fil-kliewi, diffikultà jew uġiġħ meta qed tghaddi l-awrina (disurja), demm fl-awrina
- erezzjoni spontanja tal-pene
- nefha (edema), skumdità tas-sider, thossok dgħajef (astenja), uġiġħ fis-sider, uġiġħ fis-sit tal-infuzjoni, tertir ta' bard
- zieda fl-enzimi tal-fwied, tnaqqis tal-proporzjon tal-volum tad-demmm li jkun okkupat miċ-ċelluli ħomor tad-demmm, tnaqqis fil-proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigħnu

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f' 1 000)

- infezzjoni minn moffa (infezzjoni ta' *Aspergillus*), infezzjoni fuq il-ġog (artrite batterika), infezzjoni ta' *Haemophilus influenzae*, impetigo, mard batteriku b'imxija sesswali (gonorrea)
- tumor tal-ġilda (melanoma), disturb tal-mudullun
- qerda ta' ċelluli tad-demmm ħomor (emolisi), tagħqid taċ-ċelluli, fattur mhux normali tat-tagħqid tad-demmm, tagħqid tad-demmm mhux normali

- mard minhabba attività eċċessiva tat-tirojde (mard ta' Basedow)
- ħolm abnormali
- irritazzjoni tal-ġhajnejn
- tbengil
- influż tal-ikel lura mhux tas-soltu mill-istonku, uġiġħ fil-ħanek
- sfurija tal-ġilda u/jew tal-ġhajnejn (suffejra)
- disturb tal-kulur tal-ġisem
- spażmu tal-muskolu tal-ħalq, nefħa fil-ġogi
- disturb menstrwali
- tnixxija abnormali tal-mediċina infuża minn ġol-vina, sensazzjoni abnormali fis-sit tal-infużjoni, tinħass shun

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen BEKEMV

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi frigiġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friza.

Il-kunjetti ta' BEKEMV fil-pakkett originali jistgħu jitneħħew minn hażna fi frigiġ għal perjodu wiehed biss sa 7 ijiem. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpogġa lura fil-frigiġ. Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl. Wara d-dilwizzjoni, il-prodott għandu jintuża immedjatament fi żmien 24 siegħa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih BEKEMV

- Is-sustanza attiva hi eculizumab (300 mg/30 mL f'kunjett li jikkorrispondu għal 10 mg/mL).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
 - acetic acid,
 - sodium hydroxide,
 - disodium edetate (EDTA),
 - sorbitol (E420, ara sezzjoni 2 "BEKEMV fih is-sorbitol"),
 - polysorbate 80,
 - ilma għall-injezzjonijiet

Kif jidher BEKEMV u l-kontenut tal-pakkett

BEKEMV huwa pprezentat bhala koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (kunnett ta' 30 mL – pakkett ta' 1).

BEKEMV hija soluzzjoni minn ċara sa opalexenti, minn bla kulur sa kemxejn safra.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Il-Belġju

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 06 06

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

Struzzjonijiet dwar l-użu għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmanigġjaw BEKEMV

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

It-tagħrif li jmiss qed jinġhata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

1. Kif inhu fornuta BEKEMV?

Kull kunjett ta' BEKEMV fih 300 mg ta' sustanza attiva fi 30 mL ta' soluzzjoni tal-prodott.

2. Qabel ma jinghata

Id-dilwizzjoni għandha titwettaq skont regoli ta' Prattika tajba, b' mod partikolari fir-rigward asettiku.

BEKEMV għandu jiġi ppreparat b'teknika asettika għall-ghoti minn professjonist tal-trattament tas-saħħa kkwalifikat.

- Eżamina viżwalment is-soluzzjoni ta' BEKEMV għal frak u bdil fil-kulur.
- Iġbed l-ammont meħtieġ mill-kunjett(i) ta' BEKEMV billi tuża siringa sterilizzata.
- Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal borża ta' l-infużjoni.
- Iddilwa BEKEMV għal konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/mL (il-konċentrazzjoni inizjali diviża bin-nofs) billi żżid l-ammont korrett ta' dilwent mal-borża ta' l-infużjoni.
 - Għal doži ta' 300 mg, uża 30 mL ta' BEKEMV (10 mg/mL) u žid 30 mL ta' dilwent.
 - Għal doži ta' 600 mg, uża 60 mL ta' BEKEMV u žid 60 mL ta' dilwent.
 - Għal doži ta' 900 mg uża 90 mL ta' BEKEMV u žid 90 mL ta' dilwent.
- Il-volum finali ta' 5 mg/mL soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV huwa 60 mL għal doži ta' 300 mg, 120 mL għal doži ta' 600 mg, 180 mL għal doži ta' 900 mg.
- Id-dilwenti huma sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni, sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5% glucose fl-ilma.
- Ħawwad b' mod ġentili l-borża ta' l-infużjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV biex tiżgura taħlita sewwa tal-prodott mediċinali u d-dilwent.
- Qabel ma tinghata, is-soluzzjoni dilwita għandha tithalla tishon għat-temperatura tal-kamra [18 °C – 25 °C] billi tkun esposta għat-temperatura ambjentali.
- Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tissaħħan fil-mikrowajv jew f'xi sors ieħor ta' shana għajr dak tat-temperatura tal-kamra.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jifdal f'kunjett.
- Soluzzjonijiet dilwiti ta' BEKEMV jistgħu jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C sa 24 siegħa qabel ma jinghataw.

3. Kif jinghata

- Tagħtix BEKEMV bħala *intravenous push* jew injezzjoni bolus.
- BEKEMV għandu jinghata biss permezz ta' infużjoni fil-vini.
- Is-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV għandha tinghata b'infużjoni fil-vini fuq medda ta' 25 sa 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) f'adulti u f'1 - 4 sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena permezz ta' *gravity feed*, pompa t-tip ta' siringa, jew pompa ta' l-infużjoni. Mhux meħtieġ li s-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV tiġi protetta mid-dawl waqt li tkun qiegħda tinghata lill-pazjent.

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk ikun hemm episodju avvers waqt l-ghoti ta' BEKEMV, l-infużjoni tista' tinghata aktar bil-mod jew titwaqqaf fid-diskrezzjoni tat-tabib. Jekk l-infużjoni tinghata aktar bil-mod, il-hin totali ta' l-infużjoni ma jistax jaqbeż is-sagħtejn f'pazjenti adulti u erba' sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena.

4. Immaniġġar speċjali u hażna

Ahżen fi frigg (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża. Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-kunjetti ta' BEKEMV fil-pakkett originali jistgħu jitneħħew minn hażna fi frigg għal perjodu wiehed biss sa 7 ijiem. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoġġa lura fil-frigg. Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.