ANNESS 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BEKEMV 300 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Kunjett wieħed 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.
Kull kunjett fih 3.0 mg ta' polysorbate 80 (kunjett ta' 30 mL).

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

3. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.
Soluzzjoni minn ċara sa opalexxenti, bla kulur sa kemxejn safra, pH 5.2.

4. TAGĦRIF 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).
- Sindrome uremiku emolitku atipiku (atypical haemolytic uremic syndrome - aHUS) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

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

Pożoloġija

PNH fl-adulti

Il-kors 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 ± 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 ± 10 minuti) għall-ħames ġimgħa, segwiti minn 900 mg ta' BEKEMV mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) kull 14 ± jumejn (ara sezzjoni 5.1).

aHUS fl-adulti

Il-kors ta' dożaġġ ta' aHUS għal pazjenti adulti (≥ 18-il sena) jikkonsisti minn fażi inizjali ta' 4 ġimgħat segwita minn fażi ta' manteniment:

- Fażi inizjali: 900 mg ta' BEKEMV mogħti permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) kull ġimgħa għall-ewwel 4 ġimgħat.
- Fażi ta' manteniment: 1 200 mg ta' BEKEMV mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) għall-ħames ġimgħa, segwiti minn 1 200 mg ta' BEKEMV mogħtija permezz ta' infużjoni ġol-vini ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti) kull 14 ± jumejn (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti pedjatriċi f'PNH u aHUS

Pazjenti pedjatriċi b'PNH u b'aHUS b'piż tal-ġisem ta' ≥ 40 kg jiġu ttrattati bir-rakkomandazzjonijiet tad-dożaġġ għall-adulti, rispettivament.

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

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

Piż tal-ġisem tal-pazjent	**Fażi inizjali**	**Fażi 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

Eculizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'PNH li jiżnu inqas minn 40 kg. Il-pożoloġija ta' eculizumab għall-użu f'pazjenti pedjatriċi b'PNH li jiżnu inqas minn 40 kg hija identika għar-rakkomandazzjoni tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż mogħtija għall-pazjenti pedjatriċi b'aHUS. Abbażi tad-*data* farmakokinetika (PK, *pharmacokinetic*)/farmakodinamika (PD, *pharmacodynamic*) disponibbli f'pazjenti b'aHUS u PNH ittrattati b'eculizumab, dan il-kors tad-dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem għall-pazjenti pedjatriċi huwa mistenni li jirriżulta fi profil ta' effikaċja u sigurtà simili għal dak fl-adulti.

Dożaġġ supplimentari ta' BEKEMV hu meħtieġ fl-isfond ta' PP/PE/PI (plażmaferesi jew skambju ta' plażma, jew infużjoni ta' plażma ffriżata friska) kif deskritt hawn taħt:

Tip ta' intervent bil-plażma	**L-iktar doża riċenti ta' BEKEMV**	**Doża supplimentari ta' BEKEMV ma' kull intervent PP/PE/PI**	**Meta tingħata doża supplimentari ta' BEKEMV**
Plażmaferesi jew skambju ta' plażma	300 mg	300 mg għal kull plażmaferesi jew sessjoni ta' skambju ta' plażma	Fi żmien 60 minuta wara kull plażmaferesi jew skambju ta' plażma
	≥ 600 mg	600 mg għal kull plażmaferesi jew sessjoni ta' skambju ta' plażma	
Infużjoni ta' plażma ffriżata friska	≥ 300 mg	300 mg għal kull infużjoni ta' plażma ffriżata friska	60 minuta qabel kull infużjoni ta' plażma ffriżata friska

Taqsiriet: PP/PE/PI = plażmaferesi/skambju ta' plażma/infużjoni ta' plażma

Monitoraġġ tat-trattament
Pazjenti b'aHUS għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*) (ara sezzjoni 4.4 Monitoraġġ tal-laboratorju ta' aHUS).

It-trattament b'BEKEMV hu rakkomandat li jkompli matul il-ħajja tal-pazjent, ħlief 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 tissuġġerixxi li jeħtieġu xi prekawzjonijiet speċjali meta jiġu ttrattati persuni aktar anzjani - għalkemm l-esperjenza b'eculizumab f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti għadha limitata.

Indeboliment renali
L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi (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 tipproteġi 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-ħin totali tal-infużjoni ma jistax jaqbeż sagħtejn 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' emerġenza 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 jkunu 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* ħlief 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-komponent aplastiku tal-anemija f'pazjenti b'PNH.

<u>Infezzjoni Meningokokkali</u>

Minħabba l-mekkaniżmu 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, ħlief jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b'BEKEMV jiżboq ir-riskji li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdew 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 rrakkomandat ukoll. Il-pazjenti jridu jircievu tilqim skont il-linji gwida mediċi nazzjonali attwali dwar l-użu tat-tilqim.

It-tilqima tista' tattiva b'mod ulterjuri l-komplement. Bħala riżultat, pazjenti b'mard medjat mill-komplement, li jinkludi PNH u aHUS, jista' jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolisi (PNH) u TMA (aHUS). 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 uffiċjali dwar l-użu xieraq ta' sustanzi antibatteriċi. Każijiet ta' infezzjonijiet meningokokkali serji jew fatali kienu rrappurtati f'pazjenti ttrattati b'eculizumab. Sepsis hija preżentazzjoni komuni ta' infezzjonijiet meningokokkali f'pazjenti ttrattati 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 ttrattati 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 sistemiċi oħra

Minħabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, it-terapija b'BEKEMV għandha tingħata b'kawtela lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemiċi attivi. Il-pazjenti jista' jkollhom żieda fis-suxxettibbilità 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 tal-infużjoni jew f'immunoġeniċità li jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi jew ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu anafilassi). Fi provi kliniċi, pazjent b'mijastenija gravis refrattorja ġeneralizzata (*generalized myasthenia gravis* – gMG) wieħed (0.9%) esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wasslet biex eculizumab kellu jitwaqqaf. Ebda pazjent b'PNH jew aHUS ma esperjenza reazzjoni għall-infużjoni li wassal biex eculizumab kellu jitwaqqaf. L-għoti ta' BEKEMV għandu jitwaqqaf f'kull pazjent li jġarrab reazzjonijiet severi għall-infużjoni u għandha tingħata terapija medika xierqa.

Immunoġeniċità

Jistgħu jiżviluppaw antikorpi kontra eculizumab waqt it-trattament b'eculizumab. Ma ġiet 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 u aHUS jibdew 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, ħlief jekk ir-riskju li tiġi ttardjata t-terapija b'BEKEMV jiżboq ir-riskji li tiżviluppa infezzjoni meningokokkali. Pazjenti li jibdew it-trattament b'BEKEMV inqas minn ġimagħtejn wara li jkunu rċivew tilqima meningokokkali tetravalenti, iridu jirċievu trattament b'antibijotiċi profilattiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Huwa rakkomandat li jingħataw vaċċini kontra serogruppi A, C, Y u W 135 għall-prevenzjoni ta' serogruppi meningokokkali patoġeniċi komuni. Vaċċin kontra s-serogrupp B, fejn disponibbli, huwa rrakkomandat ukoll (ara infezzjoni meningokokkali).

Pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena jridu jiġu mlaqqma kontra *Haemophilus influenzae* u infezzjonijiet pnewmokokkali, 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 u aHUS jista' jkollhom żieda fis-sinjali u s-sintomi tal-marda sottostanti tagħhom, bħal emolisi (PNH) u TMA (aHUS). Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għas-sintomi tal-marda wara t-tilqima rakkomandata.

Terapija kontra l-koagulazzjoni tad-demm

It-trattament b'BEKEMV m'għandhiex tbiddel il-ġestjoni kontra l-koagulazzjoni tad-demm.

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).

Monitoraġġ tal-Laboratorju ta' aHUS

Pazjenti b'aHUS li jkunu qed jirċievu terapija b'BEKEMV għandhom jiġu mmonitorjati għal mikroanġjopatija trombotika permezz tal-għadd tal-plejtlits, LDH fis-serum u krejatinina fis-serum, u jista' jkollhom bżonn ta' aġġustament fid-doża fi żmien l-iskeda tad-dożaġġ rakkomandata ta' 14 ± jumejn matul il-fażi ta' manteniment (għal sa kull 12-il jum).

Twaqqif tat-Trattament għal PNH

Jekk pazjenti b'PNH iwaqqfu t-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 ogħla mil-livell ta' qabel it-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'ġimgħa waħda jew anqas; livell tal-emoglobina ta' < 5 g/dL jew tnaqqis ta' > 4 g/dL f'ġimgħa waħda jew anqas; anġina; tibdil fl-istat mentali; żieda ta' 50% fil-livell ta' krejatinina fis-serum; jew tromboži. Kwalunkwe pazjent li jwaqqaf BEKEMV għandu jiġi mmonitorjat għal mill-anqas 8 ġimgħat 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-demm (ċelluli ħomor tad-demm jew RBCs ippakkjati), jew trasfużjoni ta' skambju jekk l-PNH RBC ikun > 50% tat-total taċ-ċelluli ħomor tad-demm biċ-ċitometrija tal-fluss; antikoagulazzjoni; kortikosterojdi; jew l-użu mill-ġdid ta' BEKEMV. Fi studji kliniċi dwar il-PNH, 16-il pazjent waqqfu l-kors ta' trattament b'eculizumab. Ma kinetx osservata emolisi serja.

Twaqqif tat-trattament għal aHUS

Kumplikazzjonijiet ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA) ġew osservati kmieni sa minn 4 ġimgħat u sa 127 ġimgħa wara t-twaqqif tat-trattament b'eculizumab f'xi pazjenti. It-twaqqif tat-trattament għandu jiġi kkunsidrat biss jekk ikun iġġustifikat medikament.

Fi studji kliniċi dwar aHUS, 61 pazjent (21 pazjent pedjatriku) waqqfu t-trattament b'eculizumab b'perjodu ta' follow-up medjan ta' 24 ġimgħa. Ħmistax-il kumplikazzjoni ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA) severa fi 12-il pazjent ġew osservati wara t-twaqqif tat-trattament, u 2 kumplikazzjonijiet ta' TMA severa seħħew f'2 pazjenti addizzjonali li rċivew kors imnaqqas ta' dożaġġ ta' eculizumab barra mill-kors ta' dożaġġ approvat (ara sezzjoni 4.2). Kumplikazzjonijiet ta' TMA severa seħħew fil-pazjenti irrispettivament minn jekk dawn kellhomx mutazzjoni ġenetika identifikata, polimorfiżmu ta' riskju għoli jew awtoantikorpi. Kumplikazzjonijiet mediċi serji addizzjonali seħħew f'dawn il-pazjenti, li jinkludu aggravament sever tal-funzjoni tal-kliewi, rikoveru l-isptar relatat mal-marda, u l-progressjoni għal mard tal-kliewi fl-aħħar stadju li jkun jeħtieġ id-dijalisi. Minkejja l-bidu mill-ġdid ta' eculizumab wara t-twaqqif, il-progressjoni għal mard tal-kliewi fl-aħħar stadju seħħet f'pazjent wieħed.

Jekk pazjenti b'aHUS iwaqqfu t-trattament b'BEKEMV, dawn għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' kumplikazzjonijiet severi ta' mikroanġjopatija trombotika. Il-monitoraġġ jista' ma jkunx biżżejjed biex ibassar jew jipprevjeni kumplikazzjonijiet ta' mikroanġjopatija trombotika severa f'pazjenti b'aHUS wara t-twaqqif ta' BEKEMV.

Kumplikazzjonijiet severi ta' mikroanġjopatija trombotika wara t-twaqqif tat-trattament jistgħu jiġu identifikati minn (i) kwalunkwe żewġ kejlijiet, jew kejl ripetut ta' kwalunkwe wieħed minn dawn li

ġejjin: tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits ta' 25% jew iktar meta mqabbel jew mal-linja bażi jew mal-għadd massimu tal-għadd tal-plejtlits matul it-trattament b'BEKEMV; żieda tal-krejatinina fis-serum ta' 25% jew iktar meta mqabbel mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b' BEKEMV; jew, żieda f'LDH fis-serum ta' 25% jew iktar meta mqabbel mal-linja bażi jew mal-livell minimu matul it-trattament b'BEKEMV; jew (ii) kwalunkwe wieħed minn dawn li ġejjin: bidla fl-istat mentali jew puplesiji; anġina jew qtugħ ta' nifs; jew tromboži.

Jekk iseħħu kumplikazzjonijiet severi ta' mikroanġjopatija trombotika wara t-twaqqif ta' BEKEMV, wieħed għandu jikkunsidra l-bidu mill-ġdid tat-trattament b'BEKEMV, trattament ta' appoġġ b'terapija b'PE/PI, jew miżuri ta' appoġġ adattati li jkunu speċifiċi għall-organu kkonċernat li jinkludu appoġġ renali bid-dijalisi, appoġġ respiratorju b'ventilazzjoni mekkanika jew kontra l-koagulazzjoni.

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, uġigħ ta' ras akkompanjati minn deni u/jew għonq iebes jew sensittività għad-dawl, għandhom ifittxu immedjatament 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 jiżdiedu fil-piż u fit-tul). Għalhekk, għandha tittieħed 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 gliċemija 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. Mediċini li fihom sorbitol/fructose mogħtija ġol-vina jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja 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 "ħielsa mis-sodium". Mad-dilwizzjoni b'5% soluzzjoni tal-glukożju, il-prodott mediċinali huwa essenzjalment "ħieles 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 jittieħed 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 jittieħed kuljum minn adult.

Polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 3.0 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett (kunjett ta' 30 mL) li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/kg jew anqas fid-doża massima għal pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 10 kg u huwa ekwivalenti għal 0.6 mg/kg jew anqas fid-doża massima għal pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem minn 5 sa < 10 kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

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 oħra u forom oħra ta' interazzjoni

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

Skambju ta' plażma (PE, *plasma exchange*), plażmaferesi (PP, *plasmapheresis*) u infużjoni ta' plażma (PI, *plasma infusion*) iffriżata friska ntwerew li jnaqqsu l-livelli ta' eculizumab fis-serum. Hija meħtieġa doża supplimentari ta' eculizumab f'dawn l-isfondi. Ara sezzjoni 4.2 għal gwida f'każ ta' trattament fl-istess ħin b'PE, PP jew PI.

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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

Tqala

Ma hemmx studji kkontrollati tajjeb f'nisa tqal ittrattati b'eculizumab. *Data* 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 tossiċità fetali jew fit-trabi tat-twelid. Madankollu, minħabba n-nuqqas ta' studji kkontrollati tajjeb, jeżistu inċertezzi. Għaldaqstant, analiżi dwar il-benefiċċji u r-riskji individwali hija rakkomandata qabel ma tinbeda t-trattament u matul it-trattament b'eculizumab f'nisa tqal. Jekk tkun meħtieġa t-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.

Treddigħ

L-ebda effett fuq it-trabi tat-twelid li treddgħu ma hu mistenni peress li *data* limitata eżistenti tissuġġerixxi li eculizumab ma jiġix eliminat fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Madankollu, minħabba l-limitazzjonijiet tad-*data* eżistenti, il-benefiċċji tat-treddigħ 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-ħila biex issuq u tħaddem magni

BEKEMV m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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, mijastenija 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 uġigħ ta' ras (seħħet 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 (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100) jew rari (≥ 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 ppreżentati 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-tqegħid fis-suq

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	**Komuni ħafna (≥ 1/10)**	**Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)**	**Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)**	**Rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000)**
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Pnewmonja, Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, Bronkite, Nażofaringite, 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, Influwenza, Infezzjoni gastrointestinali, Ċistite, Infezzjoni, Sinusite, Infezzjoni ġenġivali	Infezzjoni b' *Aspergillus*[ċ], Artrite batterika[ċ], Infezzjoni gonokokkali fil-passaġġ ġenitourinarju, Infezzjoni ta' *Haemophilus*, Impetigo

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni ħafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)	Rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000)
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)				Melanoma malinna, Sindrome majelodisplastiku
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika		Lewkopenija, Anemija	Trombożitopenija, Limfopenija	Emolisi*, Fattur ta' tagħqid ta' demm abnormali, Agglutinazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demm, Koagulopatija
Disturbi fis-sistema immunitarja			Reazzjoni anafilattika, Sensittività eċċessiva	
Disturbi fis-sistema endokrinarja				Marda ta' Grave
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			Nuqqas t'aptit	
Disturbi psikjatriċi		Insomnija	Dipressjoni, Ansjetà, Tibdil fil-burdata, Disturb fl-irqad	Ħolm abnormali
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġigħ ta' ras	Sturdament	Parestesija, Rogħda, Indeboliment fis-sens tat-togħma, Sinkope	
Disturbi fl-għajnejn			Vista mċajpra,	Irritazzjoni fil-konġuntiva
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			Tinnite, Vertiġini	
Disturbi fil-qalb			Palpitazzjoni	
Disturbi vaskulari		Pressjoni għolja	Pressjoni għolja aċċellerata, Pressjoni baxxa, Fwawar, Disturbi fil-vini	Ematoma
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Sogħla, Uġigħ orofaringeali,	Dispnea, Epistassi, Irritazzjoni tal-griżmejn, Konġestjoni nażali, Rinorrea	
Disturbi gastro-intestinali		Dijarea, Rimettar, Dardir Uġigħ addominali,	Stitikezza, Dispepsja, Distensjoni addominali,	Marda ta' rifluss gastroesofaġeali, Uġigħ ġenġivali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara				Suffejra

Sistema tal-Klassifika tal-Organi MedDRA	Komuni ħafna (≥ 1/10)	Komuni (≥ 1/100 sa < 1/10)	Mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100)	Rari (≥ 1/10 000 sa < 1/1 000)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx, Ħakk, Alopeċja	Urtikarja, Eritema, Tikek żgħar vjola fuq il-ġilda, Iperidrosi, Ġilda xotta, Dermatite	Depigmentazzjoni tal-ġilda,
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		Artralġja, Mijalġja, Uġigħ fl-estremitajiet	Spażmi muskolari, Uġigħ fl-għadam, Uġigħ fid-dahar, Uġigħ fl-għonq	Trismus, Nefħa 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 menstruwali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		Deni, Għeja kbira, Mard qisu influwenza	Edema, Skonfort fis-sider, Astenja, Uġigħ fis-sider, Uġigħ fis-sit tal-infużjoni, Tertir ta' bard	Ħruġ ta' fluwidu mis-sit tal-infużjoni, Parestesija fis-sit tal-infużjoni, Tħoss 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[ċ]
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		Reazzjoni marbuta mal-infużjoni		

Studji inklużi: ażżma (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 26.1.

* Ara "Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula."

[a] Axxess jinkludi l-grupp ta' termini ppreferuti (*preferred terms* – PTs) li ġejjin: axxess fir-riġlejn/dirgħajn, axxess fil-kolon, axxess renali, axxess taħt il-ġilda, axxess fis-snien, axxess tal-fwied, axxess perirettali, axxess fir-rektum.

[b] Infezzjoni meningokokkali tinkludi l-grupp ta' termini ppreferuti li ġejjin: infezzjoni meningokokkali, sepsi meningokokkali, meninġite meningokokkali.

[ċ] ADRs (Adverse drug reactions - Reazzjonijiet avversi għall-mediċina) identifikati fir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fl-istudji kliniċi kollha, l-aktar reazzjoni avversa serja kienet sepsis meningokokkali li hija preżentazzjoni komuni ta' infezzjonijiet meningokokkali f'pazjenti ttrattati 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 u b'aHUS. 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 tittieħed fi prove kliniċi dwar PNH (ara sezzjoni 4.4).

Każijiet ta' komplikazzjoni ta' mikroanġjopatija trombotika ġew irrappurtati fl-isfond ta' doża ta' eculizumab li tinqabeż jew li ddum ma tittieħed fil-provi kliniċi dwar aHUS (ara sezzjoni 4.4).

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 uġigħ ta' ras.

F'pazjenti pedjatriċi b'aHUS (li kellhom minn xahrejn sa inqas minn 18-il sena) inklużi fl-istudji aHUS C08-002, C08-003, C09-001r u C10-003, il-profil tas-sigurtà deher simili għal dak osservat f'pazjenti adulti b'aHUS. Il-profili ta' sigurtà fis-sottosetts pedjatriċi differenti ta' età dehru simili.

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-mediċina minn studji kliniċi oħra
Tagħrif ta' sostenn dwar is-sigurtà tal-mediċina ġie miksub fi 12-il studju kliniku lesti 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 iddijanjostikat bi glomerulonefropatija idjopatika tar-rita li esperjenza meninġite meningokokkali. Reazzjonijiet avversi għall-mediċina 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 mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Inibituri tal-Komplement, 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 $IgG_{2/4\kappa}$ umanizzat li jeħel 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-komplimentarità 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-kumpless tal-komplement terminali C5b-9. Eculizumab jippreserva l-komponenti bikrija tal-attivazzjoni komplementari li huma essenzjali għall-opsonizzazzjoni tal-mikro-organiżmi u t-tneħħija tal-kumplessi 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' tgħid 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.

F'pazjenti b'aHUS, attivazzjoni komplementari terminali mhux ikkontrollata u mikroanġjopatija trombotika medjata mill-komplement li tirriżulta, jiġu mblukkati bit-trattament b'eculizumab. Il-pazjenti kollha ttrattati b'eculizumab meta mogħti kif rakkomandat, urew tnaqqis mgħaġġel u sostnut fl-attività komplementari terminali. Fil-pazjenti kollha b'aHUS, il-konċentrazzjonijiet ta' eculizumab fis-serum ta' madwar 50 – 100 mikrogramma/mL huma biżżejjed għal inibizzjoni essenzjalment sħiħa ta' attività komplementari terminali.

F'aHUS, l-għoti kroniku ta' eculizumab irriżulta fi tnaqqis mgħaġġel u tnaqqis sostnut fil-mikroanġjopatija trombotika medjata mill-komplement.

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 ġimgħa (C04-001). Pazjenti PNH kienu ttrattati wkoll b'eculizumab fi studju *single arm* ta' 52 ġimgħa (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 ġimgħat, segwiti minn 900 mg 7 ± 2 ġranet wara, imbagħad 900 mg kull 14 ± 2 ġranet għat-tul tal-istudju. Eculizumab ingħata bħala infużjoni fil-vini fuq 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti). Inbeda wkoll reġistru osservazzjonali mingħajr intervent, f'pazjenti b'PNH (M07-001) biex jikkaratterizza l-istorja naturali ta' PNH f'pazjenti mhux ittrattati u r-riżultati kliniċi matul it-trattament b'eculizumab.
Fl-istudju C04-001 (TRIUMPH), pazjenti PNH b'mill-anqas 4 trasfużjonijiet 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 plaċebo (n = 44). Qabel l-għażla każwali, il-pazjenti kollha kienu sottoposti għal perjodu ta' osservazzjoni inizjali biex tiġi kkonfermata l-ħtieġa għat-trasfużjoni ta' ċelloli ħomor tad-demm u biex tiġi identifikata l-konċentrazzjoni ta' emoglobina (il-punt stabbilit) li kellha tiddefinixxi l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u r-riżultati tat-trasfużjoni għal kull pazjent. Il-punt stabbilit tal-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 tal-effikaċja kienu l-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina (pazjenti li żammew konċentrazzjoni ta' emoglobina 'l fuq mill-punt stabbilit tal-emoglobina u evitaw kwalunkwe trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm għall-perjodu sħiħ ta' 26 ġimgħa) u l-ħtieġa għat-trasfużjoni tad-demm. 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-demm f'PNH kien immonitorjat biċ-ċitometrija tal-fluss. Il-pazjenti li kienu qegħdin jirċievu sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm u kortikosterojdi sistemiċi fil-linja bażi ta' riferiment komplew jieħdu dawn il-prodotti mediċinali. Il-karatteristiċi prinċipali tal-linja bażi kienu bbilanċjati (ara tabella 2).

Fl-istudju mhux ikkontrollat C04-002 (SHEPHERD), pazjenti PNH b'mill-anqas trasfużjoni waħda fl-aħħar 24 xahar u mill-anqas 30 000 plejtlet/mikrolitru rċevew eculizumab fuq perjodu ta' 52 ġimgħa. Il-prodotti mediċinali konkomitanti kienu jinkludu sustanzi anti-trombotiċi fi 63% tal-pazjenti u kortikosterojdi sistemiċi 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

	C04-001		**C04-002**
Parametru	**Plaċebo** 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)
Sterojdi/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 ttrattati b'eculizumab kellhom emolisi mnaqqsa b'mod sinifikanti ($p < 0.001$) li rriżultat f'titjib fl-anemija kif indikat minn żieda fl-istabbilizzazzjoni tal-emoglobina u

ħtieġa anqas għal trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm meta mqabbel mal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo (ara tabella 3). Dawn l-effetti dehru fost pazjenti f'kull wieħed mit-tliet strati ta' trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm 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 tal-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 imkejjel mil-livelli ta' LDH fis-serum kien sostnut għall-perjodu tat-trattament u rriżulta f'evitar akbar ta' trasfużjonijiet, ħtieġa anqas għal trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm 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 tal-istudju	0	49	< 0.001	mhux disponibbli	
PRBC trasfużi matul it-trattament (medjan)	10	0	< 0.001	0	< 0.001
Evitar tat-trasfużjonijiet matul it-trattament (%)	0	51	< 0.001	51	< 0.001
Livelli ta' LDH fit-tmiem tal-istudju (medjan, U/L)	2 167	239	< 0.001	269	< 0.001
LDH AUC fit-tmiem tal-istudju (medjan, U/L × Ġurnata)	411 822	58 587	< 0.001	-632 264	< 0.001
Emoglobina libera fit-tmiem tal-istudju (medjan, mg/dL)	62	5	< 0.001	5	< 0.001
FACIT-għeja (daqs tal-effett)		1.12	< 0.001	1.14	< 0.001

* Ir-riżultati mill-istudju C04-002 jirreferu għal paraguni ta' qabel vs wara t-trattament.

Mill-195 pazjent li bdew f'C04-001, C04-002 u studji oħra inizjali, il-pazjenti PNH ittrattati b'eculizumab ġew irreġistrati 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 it-trattament. Madankollu, dan ir-riżultat deher fi studji kliniċi mingħajr kontrolli.

Ir-reġistru 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 ≥ 1.5 × ULN) u l-preżenza ta'sintomu(i) kliniċi relatati: għeja, emoglobinurija, uġigħ addominali, qtugħ ta' nifs (dispnea), anemija (emoglobina ta' < 100 g/L), każ vaskulari avvers maġġuri (li jinkludi tromboži), disfaġija, jew disfunzjoni erettili.

Fir-reġistru PNH, pazjenti ttrattati b'eculizumab ġew osservati li kelhom tnaqqis fl-emolisi u sintomi assoċjati. Wara 6 xhur, pazjenti ttrattati 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 ttrattati b'eculizumab kellhom titjib kliniku sinifikanti fil-punteġġ FACIT-għeja (i.e., żieda 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-għeja) 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
Punteġġ FACIT-għeja fil-linja bażi (medjan)	N = 25 32
Punteġġ FACIT-għeja fl-aħħar evalwazzjoni disponibbli (medjan)	N = 31 44

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

Sindrome uremiku emolitku atipiku

Data minn 100 pazjent f'erba' studji prospettivi kkontrollati, tlieta f'pazjenti adulti u adolexxenti (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) wieħed f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti (C10-003) u 30 pazjent fi studju retrospettiv wieħed (C09-001r) intużaw biex jevalwaw l-effikaċja ta' eculizumab fit-trattament ta' aHUS.

Studju C08-002A/B kien studju prospettiv, ikkontrollat, open-label, li ġabar pazjenti fil-fażi bikrija ta' aHUS b'evidenza ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' mikroanġjopatija trombotika b'għadd tal-plejtlits ta' ≤ 150 x 10^9/L minkejja terapija b'PE/PI, u LDH u krejatinina fis-serum ogħla mil-limiti ta' fuq tan-normal.
Studju C08-003A/B kien studju prospettiv, ikkontrollat, open-label, li ġabar pazjenti li kellhom aHUS aktar fit-tul mingħajr evidenza apparenti ta' manifestazzjonijiet kliniċi ta' mikroanġjopatija trombotika u li kienu qed jirċievu PE/PI kronika (≥ 1 trattament PE/PI kull ġimagħtejn u mhux iktar minn 3 kuri PE/PI/ġimgħa għal mill-inqas 8 ġimgħat qabel l-ewwel doża). Il-pazjenti fiż-żewġ studji prospettivi ġew ittrattati b'eculizumab għal 26 ġimgħa u l-biċċa l-kbira tal-pazjenti ġew irreġistrati fi studju open-label fit-tul ta' estensjoni. Il-pazjenti kollha rreġistrati fiż-żewġ studji prospettivi kellhom livell ADAMTS-13 ogħla minn 5%.

Il-pazjenti rċivew tilqima meningokokkali qabel ma rċivew eculizumab jew irċivew trattament profilattika b'antibijotiċi adattati sa ġimagħtejn wara t-tilqima. Fl-istudji kollha, id-doża ta' eculizumab f'pazjenti adulti u adolexxenti b'aHUS kienet ta' 900 mg kull 7 ± jumejn għal 4 ġimgħat, segwita minn 1 200 mg 7 ± jumejn wara dan il-perjodu, imbagħad 1 200 mg kull 14 ± jumejn għal kemm dam l-istudju. Eculizumab ingħata bħala infużjoni ġol-vini fuq perjodu ta' 35 minuta. Il-kors ta' dożaġġ f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti li kienu jiżnu inqas minn 40 kg ġie definit ibbażat fuq simulazzjoni farmakokinetika (PK) li identifikat id-doża u l-iskeda rakkomandati bbażat fuq il-piż tal-ġisem (ara sezzjoni 4.2).

Punti aħħarin primarji kienu jinkludu bidla fl-għadd tal-plejtlits mil-linja bażi fi studju C08-002A/B u stat mingħajr każijiet ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA) fi studju C08-003A/B. Punti aħħarin addizzjonali kienu jinkludu rata ta' intervent ta' TMA, normalizzazzjoni ematoloġika, rispons TMA sħiħ, tibdil f'LDH, funzjoni tal-kliewi u kwalità tal-ħajja. Stat mingħajr każijiet ta' TMA ġie definit bħala n-nuqqas għal mill-inqas 12-il ġimgħa ta' dawn li ġejjin: tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits ta' > 25% mil-linja bażi, PE/PI, u dijalisi ġdida. Interventi ta' TMA ġew definiti bħala PE/PI jew dijalisi ġdida.

Normalizzazzjoni ematoloġika ġiet efinite bħala normalizzazzjoni tal-għadd tal-plejtlits u livelli ta' LDH sostnuta għal ≥ 2 miżuri konsekuttivi għal ≥ 4 ġimgħat. Rispons TMA sħiħ kien definit bħala normalizzazzjoni ematoloġika u tnaqqis ta' ≥ 25% tal-krejatinina fis-serum sostnut f'≥ 2 miżuri konsekuttivi għal ≥ 4 ġimgħat. Il-karatteristiċi fil-linja bażi jintwerew f'Tabella 5.

Tabella 5: Demografija u karatteristiċi tal-pazjenti f'C08-002A/B, C08-003A/B

Parametru	**C08-002A/B**	**C08-003A/B**
	Eculizumab N = 17	**Eculizumab** N = 20
Żmien mill-ewwel dijanjosi sal-iscreening f'xhur, medjan (min, max)	10 (0.26, 236)	48 (0.66, 286)
Żmien mill-manifestazzjoni TMA klinika kurrenti sal-iscreening f'xhur, medjan (min, max)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Numru ta' sessjonijiet PE/PI għal manifestazzjoni TMA klinika kurrenti, medjan (min, max)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Numru ta' sessjonijiet PE/PI fis-7 ijiem qabel l-ewwel doża ta' eculizumab, medjan (min, max)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Għadd tal-plejtlits fil-linja bażi (× 10^9/L), medja (SD)	109 (32)	228 (78)
Linja bażi LDH (U/L), medja (SD)	323 (138)	223 (70)
Pazjenti mingħajr mutazzjoni identifikata, n (%)	4 (24)	6 (30)

Pazjenti fi studju C08-002 A/B dwar aHUS irċivew eculizumab għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara t-tlestija tal-perjodu inizjali ta' 26 ġimgħa, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew jirċievu eculizumab billi rreġistraw fi studju ta' estensjoni. Fi studju C08-002A/B dwar aHUS, il-medjan tat-tul taż-żmien tat-terapija b'eculizumab kien ta' madwar 100 ġimgħa (medda: ġimagħtejn sa 145 ġimgħa).
Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali u żieda fl-għadd tal-plejtlits meta mqabbel mal-linja bażi wara l-bidu ta' eculizumab. Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha wara l-bidu ta' eculizumab. Tabella 6 turi fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal studju C08-002A/B dwar aHUS. Ir-rati kollha tal-punti aħħarin ta' effikaċja tjiebu jew inżammu matul is-sentejn ta' trattament. Rispons sħiħ ta' TMA inżamm mill-pazjenti kollha li rrispondew. Meta t-trattament kompla għal aktar minn 26 ġimgħa, żewġ pazjenti addizzjonali kisbu u żammew rispons sħiħ ta' TMA minħabba normalizzazzjoni ta' LDH (pazjent 1) u tnaqqis tal-kreatinina fis-serum (2 pazjenti).
Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejla minn eGFR, tjiebet u baqgħet tiġi mantenuta matul it-terapija b'eculizumab. Erbgħa mill-5 pazjenti li kienu jeħtieġu dijalisi meta daħlu fl-istudju, setgħu jwaqqfu d-dijalisi għal kemm dam it-trattament b'eculizumab, u pazjent wieħed żviluppa ħtieġa għal dijalisi ġdida. Il-pazjenti rrappurtaw titjib fil-kwalità tal-ħajja assoċjat mas-saħħa (QoL, *quality of life*).

Fi studju C08-002A/B dwar aHUS, ir-risponsi għal eculizumab kienu simili f'pazjenti bi u mingħajr mutazzjonijiet identifikati fl-encoding tal-ġeni tal-proteini tal-fattur regolatorju komplementari.

Pazjenti fi studju C08-003A/B dwar aHUS irċivew eculizumab għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara t-tlestija tal-perjodu inizjali ta' trattament ta' 26 ġimgħa, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti komplew jirċievu eculizumab billi rreġistraw fi studju ta' estensjoni. Fi studju C08-003A/B dwar aHUS, il-medjan tat-tul taż-żmien tat-terapija b'eculizumab kien ta' madwar 114-il ġimgħa (medda: minn 26 sa 129 ġimgħa). Tabella 6 turi fil-qosor ir-riżultati tal-effikaċja għal studju C08-003A/B dwar aHUS. Fi studju C08-003A/B dwar aHUS, ir-risponsi għal eculizumab kienu simili f'pazjenti bi u mingħajr mutazzjonijiet identifikati fl-encoding tal-ġeni tal-proteini tal-fattur regolatorju komplementari. Ġie osservat tnaqqis fl-attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha wara l-bidu ta' eculizumab. Ir-rati kollha tal-punti aħħarin ta' effikaċja tjiebu jew inżammu matul is-sentejn ta' trattament. Rispons sħiħ ta' TMA inżamm mill-pazjenti kollha li rrispondew. Meta t-trattament kompla għal aktar minn 26 ġimgħa, sitt pazjenti addizzjonali kisbu u żammew rispons sħiħ ta' TMA minħabba tnaqqis tal-kreatinina fis-serum. L-ebda pazjent ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida b'eculizumab. Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejla mill-medjan ta' eGFR, żdiedet matul it-terapija b'eculizumab.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja fi studji prospettivi C08-002A/B u C08-003A/B dwar aHUS

	C08-002A/B N = 17		**C08-003A/B N = 20**	
	F'26 ġimgħa	F'sentejn[1]	F'26 ġimgħa	F'sentejn[1]
Normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejtlits Il-pazjenti kollha, n (%) (95% CI) Pazjenti bil-linja bażi anormali, 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)
Stat mingħajr avvenimenti TMA, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Rata ta' intervent TMA Rata ta' kuljum qabel eculizumab, medjan (min, max) Rata ta' kuljum waqt eculizumab, medjan (min, max) Valur *P*	 0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) *P* < 0.0001	 0.88 (0.04, 1.59) 0 (0, 0.31) *P* < 0.0001	 0.23 (0.05, 1.09) 0 *P* < 0.0001	 0.23 (0.05, 1.09) 0 *P* < 0.0001
Titjib f'CKD sa ≥ 1 fażi, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Tibdil f'eGFR mL/min/1.73 m^2: medjan (medda)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Titjib f'eGFR ta' ≥ 15 mL/min/1.73 m^2, n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Titjib f'Hgb > 20g/L, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86)[2]	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68)[3]	13 (65) (41-85)
Normalizzazzjoni ematoloġika, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Rispons TMA sħiħ, n (%) (95% CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

[1].Fid-data li fiha ma baqgħetx tinżamm l-informazzjoni (20 t'April 2012)
[2] Studju C08-002: 3 pazjenti rċivew ESA li twaqqaf wara l-bidu ta' eculizumab
[3] Studju C08-003: 8 pazjenti rċivew ESA li twaqqaf fi 3 minnhom matul it-terapija b'eculizumab

Studju aHUS C10-004 kienu arwolati fih 41 pazjent li wrew sinjali ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA). Sabiex jikkwalifikaw għal arwolament, il-pazjenti kienu jeħtieġu li jkollhom l-għadd ta' plejtlits < limitu ta' taħt tal-medda normali (LLN – lower limit of normal range), evidenza ta' emolisi bħal żieda ta' LDH fis-serum, u kreatinina fis-serum 'il fuq mil-limiti ta' fuq tan-normal, mingħajr il-bżonn ta' dijalisi kronika. L-età medjana tal-pazjent kienet ta' 35 sena (medda 18 sa 80 sena). Il-pazjenti kollha arwolati fi studju aHUS C10-004 kellhom livell ta' ADAMTS-13 ogħla minn 5%. Wieħed u ħamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom fattur regolatorju kumplimentari identifikat ta' mutazzjoni jew awto-antikorp. Total ta' 35 pazjent irċevew PE/PI qabel għal eculizumab. Tabella 7 tagħti fil-qosor il-karatteristiċi kliniċi u ta' dawk marbuta mal-mard ewlenin u tal-linja bażi għal pazjenti arwolati f'aHUS C10-004.

Tabella 7: Karatteristiċi tal-linja bażi ta' riferiment għal pazjenti arwolati fl-istudju aHUS C10-004

Parametru	**Studju aHUS C10-004** N = 41
Żmien mid-dijanjosi ta' aHUS sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max)	0.79 (0.03, 311)
Żmien mill-manifestazzjoni klinika ta' TMA attwali sal-ewwel doża tal-istudju (xhur), medjan (min, max)	0.52 (0.03, 19)
Għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' riferiment (× 10^9/L), medjan (min, max)	125 (16, 332)
LDH fil-linja bażi (U/L), medjan (min, max)	375 (131, 3318)
eGFR fil-linja bażi (mL/min/1.73 m^2), medjan (min, max)	10 (6, 53)

Pazjenti fi studju aHUS C10-004 irċevew eculizumab għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara li lestew il-perijodu tal-bidu ta' trattament ta' 26 ġimgħa, il-maġġoranza tal-pazjenti għażlu li jissoktaw fuq id-dożaġġ kroniku.

Tnaqqis tal-attività kumplimentari terminali u żieda fl-għadd ta' plejtlits meta mqabbla mal-linja bażi kienu osservati wara li nbdiet it-terapija b'eculizumab. Eculizumab naqqas is-sinjali ta' attività ta' TMA permezz ta' parti komplimentari, kif muri b'żieda fl-għadd ta' plejtlits mil-linja bażi sa 26 ġimgħa. F'aHUS C10-004, l-għadd ta' plejtlits medju (±SD) żdied minn 119 ± 66 x10^9/L fil-linja bażi għal 200 ± 84 x10^9/L f'ġimgħa waħda; dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimgħa (għadd ta' plejtlits medju (±SD) f'ġimgħa 26: 252 ± 70 x10^9/L). Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejla b'eGFR, tjiebet waqt terapija b'eculizumab. Għoxrin mill-24 pazjent li kienu jeħtieġu dijalisi fil-linja bażi kienu kapaċi li jwaqqfu d-dijalisi matul it-trattament b'eculizumab. Tabella 8 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja għal studju aHUS C10-004.

Tabella 8: Riżultati ta' effikaċja fi studju prospettiv aHUS C10-004

Parametru ta' Effikaċja	**Studju aHUS C10-004** **(N = 41)** Wara 26 ġimgħa
Bidla fl-għadd ta' plejtlits sa ġimgħa 26 (10^9/L)	111 (-122, 362)
Normalizzazzjoni ematoloġika, n (%) Tul medjan ta' normalizzazzjoni ematoloġika, ġimgħat (medda)[1]	36 (88) 46 (10, 74)
Rispons sħiħ ta' TMA, n (%) Tul medjan ta' rispons ta' TMA sħiħ, ġimgħat (medda)[1]	23 (56) 42 (6, 74)
Stat Mingħajr Avvenimenti ta' TMA, n (%) 95% CI	37 (90) 77; 97
Rata ta' intervent ta' TMA ta' kuljum, medjan (medda) Qabel eculizumab Bi trattament b'eculizumab	 0.63 (0, 1.38) 0 (0, 0.58)

[1] Sad-data tal-għeluq tad-*data* (4 ta' Settembru, 2012), b'tul medjan tat-terapija b'eculizumab ta' 50 ġimgħa (medda: 13 sa 86 ġimgħa).

Trattament aktar fit-tul b'eculizumab (medjan ta' 52 ġimgħa li varja minn 15 sa 126 ġimgħa) ġie assoċjat ma' żieda fir-rata ta' titjib klinikament sinifikanti f'pazjenti adulti b'aHUS. Meta t-trattament b'eculizumab tkompla għal aktar minn 26 ġimgħa, tliet pazjenti addizzjonali (63% tal-pazjenti b'kollox) kisbu rispons Komplet għal TMA u erba' pazjenti addizzjonali (98% tal-pazjenti b'kollox) kisbu normalizzazzjoni ematoloġika. Fl-aħħar evalwazzjoni, 25 minn 41 pazjent (61%) kisbu titjib f'eGFR ta' ≥ 15 mL/min/1.73 m^2 mil-linja bażi.

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), irċivew eculizumab fi studju M07-005.

It-trattament b'eculizumab fil-kors propost ta' dożaġġ 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 tat-trattament b'eculizumab f'pazjenti pedjatriċi b'PNH tidher li hi konsistenti ma' dik osservata f'pazjenti adulti b'PNH irreġistrati fl-istudji importanti ħafna dwar PNH (C04-001 u C04-002) (ara tabelli 3 u 9).

Tabella 9. Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi b'PNH fi studju M07-005

		Valur P	
	Medja (SD)	**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
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa ta' PedsQL™ ġħeja kbira multidimensjonali (pazjenti)	0.8 (21.39)	0.6250	0.4687
Bidla mil-linja bażi wara 12-il ġimgħa ta' PedsQL™ ġħeja kbira multidimensjonali (ġenituri)	5.5 (0.71)	0.5000	0.0289

Sindrome Uremiku Emolitku Atipiku

Total ta' 15-il pazjent pedjatriku (li kellhom minn xahrejn sa 12-il sena) irċivew eculizumab fi studju C09-001r dwar aHUS. Sebgħa u erbgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom mutazzjoni jew awtoantikorp identifikati tal-fattur regolatorju komplementari. Iż-żmien medjan minn dijanjosi ta' aHUS sal-ewwel doża ta' eculizumab kien ta' 14-il xahar (medda <1, 110 xhur). Iż-żmien medjan minn manifestazzjoni kurrenti ta' mikroanġjopatija trombotika sal-ewwel doża ta' eculizumab kien ta' xahar (medda < 1 sa 16-il xahar). Il-medjan tat-tul ta' żmien tat-terapija b'eculizumab kien ta' 16-il ġimgħa (medda 4 sa 70 ġimgħa) għal tfal ta' < sentejn (n = 5) u 31 ġimgħa (medda 19 sa 63 ġimgħa) għal tfal li kellhom minn sentejn sa < 12-il sena (n = 10).

Globalment, ir-riżultati tal-effikaċja għal dawn il-pazjenti pedjatriċi dehru konsistenti ma' dak li kien osservat f'pazjenti rreġistrati fl-istudji importanti ħafna dwar aHUS C08-002 u C08-003 (Tabella 6). L-ebda pazjent pedjatriku ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida matul it-trattament b'eculizumab.

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi fi Studju C09-001r dwar aHUS

Parametru ta' Effikaċja	**< sentejn (n = 5)**	**Sentejn sa < 12-il sena (n = 10)**	**< 12-il sena (n = 15)**
Pazjenti b'normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejtlits, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Rispons TMA sħiħ, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Rata ta' intervent kuljum b'TMA, medjan (medda)			
Qabel eculizumab	1 (0, 2)	< 1 (0.07, 1.46)	< 1 (0, 2)
Meta ngħata trattament b'eculizumab	< 1 (0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Pazjenti b'titjib f'eGFR ta' ≥ 15 mL/min/1.73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

F'pazjenti pedjatriċi b'tul ta' żmien iqsar ta' manifestazzjoni mikroanġjopatija trombotika (TMA) klinika severa kurrenti qabel eculizumab, kien hemm kontroll ta' TMA u titjib fil-funzjoni tal-kliewi bit-trattament b'eculizumab (Tabella 10).

F'pazjenti pedjatriċi b'tul ta' żmien itwal ta' manifestazzjoni mikroanġjopatija trombotika (TMA) klinika severa kurrenti qabel eculizumab, kien hemm kontroll ta' TMA bit-trattament b'eculizumab Madankollu, il-funzjoni tal-kliewi ma nbidlitx minħabba ħsara irriversibbli fil-kliewi fil-passat (Tabella 11).

Tabella 11. Riżultati tal-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi fi Studju C09-001r skont it-tul ta' żmien ta' manifestazzjoni ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA) klinika severa kurrenti

	Tul ta' żmien ta' manifestazzjoni ta' TMA klinika severa kurrenti	
	< xahrejn N = 10 (%)	**> xahrejn N = 5 (%)**
Normalizzazzjoni fl-għadd tal-plejtlits	9 (90)	5 (100)
Stat mingħajr avvenimenti TMA	8 (80)	3 (60)
Rispons TMA Sħiħ	7 (70)	0
Titjib f'eGFR ta' ⩾ 15 mL/min/1.73m^2	7 (70)	0*

*Pazjent wieħed kiseb titjib f'eGFR wara trapjant tal-kliewi

Total ta' 22 pazjent pedjatriku u adolexxenti (bejn 5 xhur sa 17-il sena) irċevew eculizumab fl-istudju aHUS C10-003.

Fl-Istudju C10-003, pazjenti li ġew arwolati fl-istudju kienu meħtieġa li jkollhom l-għadd ta' plejtlits < medda normali tal-limitu ta' taħt (LLN), evidenza ta' emolisi bħal żieda ta' LDH fis-serum 'il fuq mil-limiti ta' fuq tan-normal, u kreatinina fis-serum ≥ 97 perċentili għal età, mingħajr il-bżonn ta' dijalisi kronika. L-età medjana tal-pazjent kienet ta' 6.5 snin (medda: 5 xhur sa 17-il sena). Il-pazjenti kollha arwolati f'aHUS C10-003 kellhom livell ta' ADAMTS-13 ogħla minn 5%. Ħamsin fil-mija tal-pazjenti kellhom fattur regolatorju kumplimentari identifikat ta' mutazzjoni jew awto-antikorp. Total ta' 10 pazjenti rċevew PE/PI qabel għal eculizumab. Tabella 12 tagħti fil-qosor il-karatteristiċi kliniċi u ta' dawk marbuta mal-mard ewlenin u tal-linja bażi għal pazjenti arwolati f'aHUS C10-003.

Tabella 12. Karatteristiċi fil-linja bażi għal pazjenti pedjatriċi u adolexxenti arwolati fl-Istudju aHUS C10-003

Parametru	Xahar sa < 12-il sena (N = 18)	Il-pazjenti kollha (N = 22)
Żmien mid-dijanjosi ta' aHUS sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max)	0.51 (0.03, 58)	0.56 (0.03,191)
Żmien mill-manifestazzjoni klinika ta' TMA attwali sal-ewwel doża tal-istudju (xhur) medjan (min, max)	0.23 (0.03, 4)	0.20 (0.03, 4)
Għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' riferiment (x 10^9/L), medjan (min, max)	110 (19, 146)	91 (19,146)
LDH fil-linja bażi (U/L), medjan (min, max)	1 510 (282, 7 164)	1 244 (282, 7 164)
eGFR fil-linja bażi (mL/min/1.73 m^2), medjan (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pazjenti f'aHUS C10-003 irċevew eculizumab għal minimu ta' 26 ġimgħa. Wara li lestew il-perijodu tal-bidu ta' trattament ta' 26 ġimgħa, il-maġġoranza tal-pazjenti għażlu li jissoktaw fuq id-dożaġġ kroniku. Tnaqqis tal-attività kumplimentari terminali kien osservat fil-pazjenti kollha wara li nbdiet it-terapija b'eculizumab. Eculizumab naqqas is-sinjali ta' attività ta' TMA permezz ta' parti komplimentari, kif muri b'żieda fl-għadd ta' plejtlits medju mil-linja bażi sa 26 ġimgħa. L-għadd ta' plejtlits medju (±SD) żdied minn 88 ± 42 x10^9/L fil-linja bażi għal 281 ± 123 x10^9/L f'ġimgħa waħda; dan l-effett kien mantenut matul 26 ġimgħa (għadd ta' plejtlits medju (±SD) f'ġimgħa 26: 293 ± 106 x10^9/L). Il-funzjoni tal-kliewi, kif imkejjel b'eGFR, tjieb waqt terapija b'eculizumab. Disgħa mill-11-il pazjent li kienu jeħtieġu dijalisi fil-linja bażi ma kellhomx bżonn aktar id-dijalisi wara Jum tal-Istudju 15 ta' trattament b'eculizumab. Ir-rispons kien simili fl-etajiet kollha minn 5 xhur sa 17-il sena. F'aHUS C10-003 ir-risponsi għal eculizumab kienu simili f'pazjenti bi jew mingħajr mutazzjonijiet identifikati f'ġeni li jikkodifikaw proteini ta' fattur regolatorju komplimentari jew awto-antikorpi għal fattur H.

Tabella 13 tiġbor fil-qosor ir-riżultati ta' effikaċja għal aHUS C10-003.

Tabella 13. Riżultati ta' effikaċja fi studju prospettiv aHUS C10-003

Parametru ta' Effikaċja	Xahar 1 sa < 12-il sena (N = 18) Wara 26 ġimgħa	Il-pazjenti kollha (N = 22) Wara 26 ġimgħa
Normalizzazzjoni ematoloġika kompluta, n (%) Tul medjan ta' normalizzazzjoni ematoloġika kompluta, ġimgħat (medda)[1]	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Rispons għal TMA komplut, n (%) Tul medjan ta' rispons ta' TMA komplut, ġimgħat (medda)[1]	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Stat mingħajr avvenimenti ta' TMA, n (%) 95% CI	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Rata ta' intervent ta' TMA ta' kuljum, medjan (medda) Qabel it-trattament b'eculizumab, medjan Waqt it-trattament b'ecukizumab, medjan	 NA NA	 0.4 (0, 1.7) 0 (0, 1.01)
Titjib f'eGFR ⩾ 15 mL/min/ 1.73 m^2, n (%)	16 (89)	19 (86)
Bidla f'eGFR (≥ 15 mL/min/1.73 m^2) f'26 ġimgħa, medjan (medda)	64 (0,146)	58 (0, 146)

Parametru ta' Effikaċja	Xahar 1 sa < 12-il sena (N = 18) Wara 26 ġimgħa	Il-pazjenti kollha (N = 22) Wara 26 ġimgħa
Titjib f'CKD b' ≥ 1 stadju, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stat ta' mingħajr avvenimenti PE/PI, n (%) Stat ta' mingħajr avvenimenti ta' dijalisi ġdid, n (%) 95% CI	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85;100

[1] Sad-data miftehma għal tagħrif miġbur (12 ta' Ottubru, 2012), b'tul medjan tat-terapija b' eculizumab ta' 44 ġimgħa (medda: doża 1 sa 88 ġimgħa).

Trattament aktar fit-tul b'eculizumab (medjan ta' 55 ġimgħa li varja minn jum 1 sa 107 ġimgħa) ġie assoċjat ma' żieda fir-rata ta' titjib klinikament sinifikanti f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti b'aHUS. Meta t-trattament b'eculizumab tkompla għal aktar minn 26 ġimgħa, pazjent wieħed addizzjonali (68% tal-pazjenti b'kollox) kiseb rispons komplet għal TMA u żewġ pazjenti addizzjonali (91% tal-pazjenti b'kollox) kisbu normalizzazzjoni ematoloġika. Fl-aħħar evalwazzjoni, 19 minn 22 pazjent (86%) kisbu titjib f'eGFR ta' ≥ 15 mL/min/1.73 m^2 mil-linja bażi. L-ebda pazjent ma kien jeħtieġ dijalisi ġdida b'eculizumab.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Farmakokinetika u metaboliżmu tas-sustanza attiva

Bijotrasformazzjoni

L-antikorpi umani jgħaddu minn diġestjoni endoċitotika 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, pulmun, jew gastrointestinali għal eculizumab. Fi kliewi normali, l-antikorpi ma jiġux imneħħija u huma eskluži minn filtrazzjoni minħabba d-daqs tagħhom.

Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/farmakodinamika

F'40 pazjent b'PNH, intuża mudell ta' kompartiment wieħed 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 tal-eliminazzjoni kienet ta' 11.3 ± 3.4-il ġurnata. L-istat fiss jintlaħaq fi żmien 4 ġimgħat bl-użu ta' korsijiet tad-dożaġġ għal adulti b'PNH.

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

Twettqet it-tieni analiżi għal PK tal-popolazzjoni b'mudell kompartimentali 1 standard fuq *data* PK ta' dożi multipli minn 37 pazjent b'aHUS li kienu qed jirċievu l-kors rakkomandat ta' eculizumab fi studji C08-002A/B u C08-003A/B. F'dan mudell, it-tneħħija ta' eculizumab għal pazjent tipiku b'aHUS li jiżen 70 kg kienet ta' 0.0139 L/siegħa u l-volum tad-distribuzzjoni kien ta' 5.6 L. Il-half-life tal-eliminazzjoni kienet ta' 297 siegħa (madwar 12.4 ijiem).

It-tieni mudell għal popolazzjoni PK kien applikat għat-tagħrif PK għal doża multipla minn 22 pazjent pedjatriku b'aHUS li rċevew il-programm ta' trattament rakkomandat ta' eculizumab f'aHUS

C10-003. It-tneħħija u l-volum ta' distribuzzjoni ta' eculizumab jiddependu mill-piż, li jifforma l-bażi għal programm ta' trattament ibbażat fuq kategorija ta' piż f'pazjenti pedjatriċi (ara sezzjoni 4.2). Il-valuri ta' tneħħija ta' eculizumab f'pazjenti pedjatriċi b'aHUS kienu 10.4, 5.3 u 2.2 mL/siegħa b'piż tal-ġisem ta' 70, 30 u 10 kg, rispettivament; u l-volumi ta' distribuzzjoni korrispondenti kienu 5.23, 2.76, u 1.21 L, rispettivament. Il-half-life ta' eliminazzjoni korrispondenti baqa' ma nbidilx fi ħdan il-medda ta' 349 sa 378 siegħa (madwar 14.5 sa 15.8 jiem).

It-tneħħija u l-half-life ta' eculizumab ġew evalwati wkoll waqt interventi ta' skambju ta' plażma. L-iskambju ta' plażma rriżulta fi tnaqqis ta' madwar 50% fil-konċentrazzjonijiet ta' eculizumab wara intervent ta' siegħa b'intervent u l-half-life tal-eliminazzjoni ta' eculizumab tnaqqas għal 52.4 sigħat. Dożaġġ supplimentari hu rakkomandat meta eculizumab jingħata lil pazjenti b'aHUS li jkunu qed jirċievu infużjoni jew skambju ta' plażma (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti kollha b'aHUS ttrattati b'eculizumab meta mogħti kif rakkomandat, urew tnaqqis mgħaġġel u sostnut fl-attività komplementari terminali. F'pazjenti b'aHUS, l-attività farmakodinamika tikkorelata direttament mal-konċentrazzjonijiet ta' eculizumab fis-serum u l-manteniment tal-inqas livelli ta' madwar 50-100 mikrogramma/mL jwasslu essenzjalment f'imblokk sħiħ ta' attività komplementari terminali fil-pazjenti kollha b'aHUS.

Il-parametri PK huma konsistenti fost il-popolazzjonijiet tal-pazjenti b'PNH u aHUS.

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

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 (PopPK) fil-popolazzjoni fuq *data* 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.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' eculizumab ġiet evalwata fi studju M07-005 f'pazjenti pedjatriċi b'PNH (li kellhom minn 11 sa inqas minn 18-il sena) u fi studji C08-002, C08-003, C09-001r u C10-003 fil-pazjenti pedjatriċi b'aHUS (li kellhom minn xahrejn sa inqas minn 18-il sena). L-analiżi tal-PopPK uriet li għal PNH u aHUS, il-piż tal-ġisem kien kovarjant sinifikanti li kien jeħtieġ dożaġġ ibbażat fuq il-piż tal-ġisem għall-pazjenti pedjatriċi.

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

L-ispeċifiċità 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 tal-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 minħabba n-nuqqas ta' attività farmakoloġika fi speċi mhux umani.

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

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

Meta l-esponiment tal-omm għall-antikorp seħħ waqt l-organoġenesi, 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 tal-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 karċinoġeniku ta' eculizumab.

6. TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Acetic acid
Sodium hydroxide
Disodium edetate (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jitħallat 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 ġiet 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-ħinijiet 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

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

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

Għall-kondizzjonijiet 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 (ħġieġ ta' tip I) b'tapp elastomeriku u siġill tal-aluminju b'għatu li tista' tiftħu billi tgħolliħ.
Daqs ta' pakkett ta' kunjett wieħed

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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.

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

Ittrasferixxi d-doża rakkomandata għal ġo borża tal-infużjoni.

Iddilwa BEKEMV għal konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/mL b'żieda mal-borża ta' infużjoni 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 dożi ta' 300 mg, 120 mL għal dożi ta' 600 mg u 180 mL għal dożi ta' 900 mg u 240 mL għal dożi ta' 1 200 mg. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur.

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

Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni dilwita għandha titħalla tisħon għat-temperatura tal-kamra billi tkun esposta għat-temperatura tal-ambjent.

Armi kull porzjon li jifdal f'kunjett.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/23/1727/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' April 2023

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu.

ANNESS II

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

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

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

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

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ 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-ħruġ 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-ħruġ 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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati 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 u 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 ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

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

Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

L-MAH għandu jiftiehem dwar id-dettalji ta' sistema ta' distribuzzjoni ta' mediċina kkontrollata u materjal edukattiv li jinkludu kard tas-sigurtà tal-pazjent ma' kull awtorità kompetenti nazzjonali u jrid jimplimenta programmi bħal dawn b'mod nazzjonali biex jiżgura li:

1. Il-professjonisti kollha liċenzjati fil-qasam tal-kura tas-saħħa li jistgħu jagħtu riċetta għal eculizumab jirċievu l-materjal edukattiv adattat.
2. Il-pazjenti kollha li jkunu qed jiġu ttrattati 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 se 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 speċifiċi għal indikazzjoni u jkun fihom dawn il-messaġġi ewlenin:

- It-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* ġimgħatejn 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 minħabba 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-għoti, il-kriterji tiegħu, il-monitoraġġ meħtieġ wara t-trattament u l-immaniġġjar propost tiegħu (PNH biss).
- Riskju ta' kumplikazzjonijiet mikroanġjopatiċi trombotiċi severi wara t-twaqqif ta' eculizumab u l-posponiment tal-għoti, is-sinjali u s-sintomi tiegħu, monitoraġġ u mmaniġġjar (aHUS 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 ruħek li jkunu qed jifhmu dak li qed tispjagalhom:
    - ir-riskji tat-trattament b'eculizumab
    - il-sinjali u sintomi ta' sepsis/infezzjoni severa u liema azzjoni għandha tittieħed
    - il-ħtieġa tal-gwidi għall-pazjent/persuna li tieħu ħsieb il-pazjent u l-kontenut tagħhom
    - il-ħtieġa li jżommu fuqhom il-kard tas-sigurtà tal-pazjent u biex jgħidu lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li hu/hi qed jirċievu t-trattament b'eculizumab
    - il-ħtieġa għal tilqim/profilassi antibijotika
    - ir-riskji ta' ħsara metabolika serja minħabba t-trattament b'BEKEMV jekk il-pazjent ikollu wkoll HFI

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

- It-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 urġenti.
- Il-kard tas-sigurtà tal-pazjent u l-ħtieġa li jżommuha fuqhom u li jgħidu lil kwalunkwe professjonist fil-qasam tal-kura tas-saħħa li huma qed jiġu ttrattati b'eculizumab.
- L-importanza ta' tilqima meningokokkali qabel it-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.
- Riskju ta' kumplikazzjonijiet mikroanġjopatiċi trombotiċi severi (f'aHUS) 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 tal-kura tas-saħħa jekk ikun irid jirċievi informazzjoni addizzjonali.

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGĦRIF

A. TIKKETTAR

TAGĦRIF LI GĦANDU 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)

Kunjett wieħed 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għall-użu 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 GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

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

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

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

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/23/1727/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGĦRIF LI GĦANDU 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 wieħed 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. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Għall-użu 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 GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINĦAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Tagħmlux fil-friża.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/23/1727/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

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' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

BEKEMV 300 mg, konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
eculizumab

▼Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett 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-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet 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-ispiżjar tiegħek jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 taħżen 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 msejħa antikorpi monoklonali. Eculizumab jeħel 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-demm u l-kliewi.

Għalxiex jintuża BEKEMV

Emoglobinurja notturna parossimali

BEKEMV jintuża għat-trattament ta' adulti u tfal b'ċertu tip ta' marda li taffettwa s-sistema tad-demm imsejħa Emoglobinurja Notturna Parossimali (PNH, Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria). Il-pazjenti li għandhom PNH, iċ-ċelluli ħomor tad-demm tagħhom jistgħu jinqerdu li jista' jwassal għal livelli baxxi tad-demm (anemija), għeja, diffikultà biex tiffunzjona, uġigħ, 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-demm vulnerabbli b'PNH tiegħu stess.

Sindrome uremiku emolitku atipiku

BEKEMV jintuża wkoll għal trattament ta' pazjenti adulti u tfal b'ċertu tip ta' marda li taffettwa s-sistema tad-demm u l-kliewi msejħa Sindromu Uremiku Emolitku atipiku (aHUS, *atypical Haemolytic Uremic Syndrome*). F'pazjenti b'aHUS, iċ-ċelluli tal-kliewi u tad-demm tagħhom, li jinkludu l-plejtlits, jistgħu jkunu infjammati, u dan jista' jwassal għal għadd baxx ta' ċelluli fid-demm (trombożitopenija u anemija), tnaqqis jew telf tal-funzjoni tal-kliewi, emboli tad-demm, għeja u

diffikultà fil-funzjonament. Eculizumab jista' jimblokka r-rispons infjammatorju tal-ġisem, u l-ħila tiegħu li jattakka u jeqred iċ-ċelluli vulnerabbli tad-demm u tal-kliewi tiegħu stess.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża BEKEMV

Tużax BEKEMV
- Jekk inti allerġiku għal eculizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla 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 ħlief jekk tieħu 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 tieħu 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 ħu antibijotiċi biex tnaqqas ir-riskju ta' infezzjoni sa ġimagħtejn wara li tkun ġejt imlaqqam.

Aċċerta ruħek 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-ispiżjar tiegħek qabel ma tuża din il-mediċina.

Sintomi tal-infezzjoni meningokokkali

Minħabba l-importanza li jiġu identifikati u ttrattati 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 tħoss xi wieħed minn dawn is-sintomi, inti għandek iċċempel minnufih lit-tabib tiegħek:
- uġigħ ta' ras b'nawsja jew rimettar
- uġigħ ta' ras b'għonq iebes jew dahar iebes
- deni
- raxx
- konfużjoni
- uġigħ sever fil-muskoli flimkien ma' sintomi bħal tal-influwenza
- sensittività għad-dawl

Trattament għall-infezzjoni meningokokkali waqt l-ivvjaġġar

Jekk tkun ser tivvjaġġa f'reġjun remot fejn ma tkunx tista' tikkuntattja lit-tabib tiegħek jew fejn issib ruħek għal xi żmien li ma tistax tirċievi trattament medika, it-tabib tiegħek jista' jagħmel arranġamenti sabiex tinħareġ, bħala miżura preventiva, riċetta għal antibijotiku kontra *Neisseria meningitidis* li inti żżomm miegħek. Jekk tħoss xi sintomi fost dawk imsemmija hawn fuq, inti għandek tieħu l-antibijotiċi kif preskritt. Ftakar li għandek tara tabib mill-aktar fis, anki jekk tħossok aħjar wara li tkun ħadt l-antibijotiċi.

Infezzjonijiet

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

Reazzjonijiet allerġiċi

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

Tfal u adolexxenti

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

Persuni akbar fl-età

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

Mediċini oħra u BEKEMV

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

Tqala, treddigħ 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-ispiżjar tiegħek qabel tuża din il-mediċina.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

L-użu ta' kontraċettiv effettiv matul it-trattament u sa 5 xhur wara t-trattament għandu jiġi kkunsidrat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal.

Sewqan u tħaddim ta' magni

BEKEMV m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u tħaddem 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 jistax / tistax jieħu / tieħu ikel jew xorb ħelu aktar għax

iħossuhom ma jifilħux, jirremettu jew iħossu effetti spjaċevoli bħal nefħa, bugħawwieġ 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 ghandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tieħu 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 ghandu jittieħed kuljum mad-dieta minn adult. Għandek tieħu 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 "ħieles mis-sodium".

Polysorbate 80

Dan il-prodott mediċinali fih 3.0 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett (kunjett ta' 30 mL) li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/kg jew inqas fid-doża massima għal pazjenti adulti u pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem ta' aktar minn 10 kg u hija ekwivalenti għal 0.6 mg/kg jew inqas fid-doża massima għal pazjenti pedjatriċi b'piż tal-ġisem minn 5 sa < 10 kg. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandu xi allerġiji magħrufa.

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 t-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 pnewmokokkali skont ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali dwar it-tilqim għal kull grupp ta' età.

Struzzjonijiet għal użu korrett

It-trattament għandha tingħata mit-tabib tiegħek jew fornitur ieħor tal-kura tas-saħħa bl-infużjoni ta' dilwizzjoni tal-kunjett ta' BEKEMV minn borża tad-dripp għal ġo tubu direttament f'waħda mill-vini tiegħek. Huwa rakkomandat li l-bidu tat-trattament tiegħek, li tissejjaħ il-fażi inizjali, jestendi fuq 4 ġimgħat, segwiti minn fażi ta' manteniment

<u>Jekk tuża din il-mediċina għal trattament ta' PNH</u>

Għall-adulti:
- Fażi inizjali:

Kull ġimgħa għall-ewwel erba' ġimgħat, 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 tieħu 25 - 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).

- Fażi ta' manteniment:

- Fil-ħames ġimgħa, 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 ġimgħa, it-tabib tiegħek għandu jagħtik 900 mg ta' BEKEMV dilwit kull ġimagħtejn bħala trattament fuq perjodu fit-tul.

Jekk tuża din il-mediċina għal trattament ta' aHUS

Għall-adulti:
- Fażi inizjali:

Kull ġimgħa għall-ewwel erba' ġimgħat, it-tabib tiegħek ser jagħti infużjoni ġol-vini ta' BEKEMV dilwit. Kull infużjoni se tkun tikkonsisti minn doża sa 900 mg (3 kunjetti ta' 30 mL) u ser tieħu 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).

- Fażi ta' manteniment:

- Fil-ħames ġimgħa t-tabib tiegħek ser jagħti infużjoni ġol-vini ta' BEKEMV dilwit f'doża ta' 1 200 mg (4 kunjetti ta' 30 mL) fuq perjodu ta' 25 – 45 minuta (35 minuta ± 10 minuti).
- Wara l-ħames ġimgħa, it-tabib tiegħek ser jagħti 1 200 mg ta' BEKEMV dilwit kull ġimagħtejn bħala trattament fit-tul.

Għat-tfal u l-adolexxenti:
- Tfal u adolexxenti b'PNH jew aHUS u li jiżnu 40 kg u iżjed jiġu ttrattati bid-dożaġġ għall-adulti.
- Tfal u adolexxenti b'PNH jew aHUS 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 jew aHUS li jkollhom aktar minn sentejn u b'piż tal-ġisem ta' inqas minn 40 kg:

Piż tal-ġisem tal-pazjent	**Fażi inizjali**	**Fażi 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

Persuni li jkollhom skambju ta' plażma jistgħu jirċievu dożi addizzjonali ta' BEKEMV.

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

Jekk tieħu 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 taħt "Jekk tieqaf tuża BEKEMV".

Jekk tieqaf tuża BEKEMV għal PNH

L-interruzzjoni jew twaqqif tat-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 żieda fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demm tiegħek, li tista' tikkawża:
- Tnaqqis sinifikanti fl-għadd taċ-ċelluli ħomor tad-demm tiegħek (anemija),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun żvelt,
- Uġigħ fis-sider, jew anġina,
- Żieda fil-livell ta' kreatinina fis-serum tiegħek (problemi bil-kliewi), jew
- Tromboži (tagħqid tad-demm).

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

Jekk tieqaf tuża BEKEMV għal aHUS

Li tinterrompi jew ittemm it-trattament b'BEKEMV jista' jikkawża s-sintomi tiegħek ta' aHUS li jerġgħu jitfaċċaw. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti l-effetti sekondarji possibbli miegħek u jispjegalek ir-riskji. It-tabib tiegħek ser ikun irid jimmonitorjak mill-qrib.

Ir-riskji li twaqqaf BEKEMV jinkludu żieda fl-infjammazzjoni tal-plejtlits tiegħek, li tista' tikkawża:
- Tnaqqis sinifikanti fil-plejtlits (trombożitopenija),
- Żieda sinifikantifi fil-qerda taċ-ċelluli ħomor tad-demm,
- Tnaqqis fl-awrina (problemi fil-kliewi),
- Żieda fil-livell tal-kreatinina fis-serum (problemi fil-kliewi),
- Konfużjoni jew tibdil f'kemm tkun żvelt,
- Uġigħ fis-sider, jew anġina,
- Qtugħ ta' nifs, jew
- Tromboži (embolu tad-demm).

Jekk ikollok kwalunkwe 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' kulħadd. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-effetti sekondarji possibbli u jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji ta' BEKEMV qabel it-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 ħafna (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10)
- uġigħ 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-demm (lewkopenija), tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demm li jista' jagħmel il-ġilda pallida u jikkaġuna dgħufija jew qtugħ ta' nifs
- diffikultà biex torqod
- sturdament, pressjoni għolja tad-demm
- infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, sogħla, uġigħ fil-griżmejn (uġigħ orofaringeali), bronkite, postumetti (herpes simplex)
- dijarea, rimettar, nawseja, uġigħ ta' żaqq, raxx, telf ta' xagħar (alopeċja); ġilda bil-ħakk (prurite)
- uġigħ fil-ġogi (dirgħajn u riġlejn), uġigħ fid-dirgħajn u fir-riġlejn
- deni (temperatura għolja), tħossok għajjien (għeja kbira), mard bħal tal-influwenza
- reazzjoni relatata mal-infużjoni

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-demm (tromboċitopenija), livell baxx ta' limfoċiti, li huma tip speċifiku ta' ċelluli bojod tad-demm (limfopenija), tħoss it-taħbit tal-qalb tiegħek
- reazzjoni allerġika serja li tikkaġuna diffikultà fit-teħid tan-nifs jew stordament (reazzjoni anafilattika), sensittività eċċessiva
- nuqqas t'aptit
- dipressjoni, ansjetà, tibdil fil-burdata, disturb fl-irqad
- tnemnim f'parti minn ġismek (paraestesija), rogħda, disturbi fit-togħma (indeboliment fis-sens tat-togħma), sturdament
- vista mċajpra
- tisfir fil-widnejn, vertiġini
- pressjoni tad-demm għolja ħafna li tiżviluppa malajr u tiġi f'daqqa, pressjoni tad-demm baxxa, fwawar, disturb fil-vini
- dispnea (diffikultà biex tieħu n-nifs), l-imnieħer jinfaġar, imnieħer miżdud (konġestjoni nażali), irritazzjoni tal-griżmejn, imnieħer joqtor (rinorrea)
- infjammazzjoni tal-peritonew (it-tessut li jiksi l-biċċa l-kbira tal-organi taż-żaqq), stitikezza, skumdità fl-istonku wara ikla (dispepsja), distensjoni addominali
- urtikarja, ħmura tal-ġilda, ġilda xotta, tikek ħomor jew vjola taħt il-ġilda, żieda fl-għaraq, infjammazzjoni tal-ġilda
- bugħawwieġ muskolari, uġigħ muskolari, uġigħ fid-dahar u tal-għonq, uġigħ fl-għadam
- disturb fil-kliewi, diffikultà jew uġigħ meta qed tgħaddi l-awrina (disurja), demm fl-awrina
- erezzjoni spontanja tal-pene
- nefħa (edema), skumdità tas-sider, tħossok dgħajjef (astenja), uġigħ fis-sider, uġigħ fis-sit tal-infużjoni, tertir ta' bard
- żieda fl-enzimi tal-fwied, tnaqqis tal-proporzjon tal-volum tad-demm li jkun okkupat miċ-ċelluli ħomor tad-demm, tnaqqis fil-proteina fiċ-ċelluli ħomor tad-demm li jġorru l-ossiġnu

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

- infezzjoni minn moffa (infezzjoni ta' *Aspergillus*), infezzjoni fuq il-ġog (artrite batterika), infezzjoni ta' *Haemophilus*, impetigo, mard batteriku b'imxija sesswali (gonorrea)
- tumur tal-ġilda (melanoma), disturb tal-mudullun
- qerda ta' ċelluli tad-demm ħomor (emolisi), tagħqid taċ-ċelluli, fattur mhux normali tat-tagħqid tad-demm, tagħqid tad-demm mhux normali
- mard minħabba attività eċċessiva tat-tirojde (mard ta' Grave)
- ħolm abnormali
- irritazzjoni tal-għajnejn

- tbenġil
- influss tal-ikel lura mhux tas-soltu mill-istonku, uġigħ fil-ħanek
- sfurija tal-ġilda u/jew tal-għajnejn (suffejra)
- disturb tal-kulur tal-ġisem
- spażmu tal-muskolu tal-ħalq, nefħa fil-ġogi
- disturb menstruwali
- tnixxija abnormali tal-mediċina infuża minn ġol-vina, sensazzjoni abnormali fis-sit tal-infużjoni, tinħass sħun

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen 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.

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Il-kunjetti ta' BEKEMV fil-pakkett oriġinali jistgħu jitneħħew minn ħażna fi friġġ **għal perjodu wieħed biss sa 7 ijiem**. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoġġa lura fil-friġġ. Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Wara d-dilwizzjoni, il-prodott għandu jintuża immedjatament fi żmien 24 siegħa.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ. Staqsi lill-ispiżjar 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

BEKEMV fih sodium u polysorbate 80. Ara sezzjoni 2.

Kif jidher BEKEMV u l-kontenut tal-pakkett

BEKEMV huwa ppreżentat bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (kunjett ta' 30 mL – pakkett ta' 1).
BEKEMV hija soluzzjoni minn ċara sa opalexxenti, minn bla kulur sa kemxejn safra.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur
Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin,
A96 F2A8 L-Irlanda

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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-Tqegħid fis-Suq:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini https://www.ema.europa.eu.

Istruzzjonijiet dwar l-użu għall-professjonisti tal-Kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw 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 jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

1. Kif inhu fornut BEKEMV?

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

2. Qabel ma jingħata

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

BEKEMV għandu jiġi ppreparat b'teknika asettika għall-għoti minn professjonist tal-kura 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 tal-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 tal-infużjoni.
  - Għal dożi ta' 300 mg, uża 30 mL ta' BEKEMV (10 mg/mL) u żid 30 mL ta' dilwent.
  - Għal dożi ta' 600 mg, uża 60 mL ta' BEKEMV u żid 60 mL ta' dilwent.
  - Għal dożi ta' 900 mg, uża 90 mL ta' BEKEMV u żid 90 mL ta' dilwent.
  - Għal dożi ta' 1 200 mg, uża 120 mL ta' BEKEMV u żid 120 mL ta' dilwent.

  Il-volum finali ta' 5 mg/mL soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV huwa 60 mL għal dożi ta' 300 mg, 120 mL għal dożi ta' 600 mg, 180 mL għal dożi ta' 900 mg jew 240 mL għal dożi ta' 1 200 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 tal-infużjoni li fiha s-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV biex tiżgura taħlita sewwa tal-prodott mediċinali u d-dilwent.
- Qabel ma tingħata, is-soluzzjoni dilwita għandha titħalla tisħon għat-temperatura tal-kamra [18 °C – 25 °C] billi tkun esposta għat-temperatura ambjentali.
- Is-soluzzjoni dilwita m'għandhiex tissaħħan fil-microwave jew f'xi sors ieħor ta' sħana 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 jingħataw.

3. Kif jingħata

- Tagħtix BEKEMV bħala *intravenous push* jew injezzjoni bolus.
- BEKEMV għandu jingħata biss permezz ta' infużjoni fil-vini.
- Is-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV għandha tingħata 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 tal-infużjoni. Mhux meħtieġ li s-soluzzjoni dilwita ta' BEKEMV tiġi protetta mid-dawl waqt li tkun qiegħda tingħata lill-pazjent.

Il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal siegħa wara l-infużjoni. Jekk ikun hemm episodju 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-ħin totali tal-infużjoni ma jistax jaqbeż is-sagħtejn f'pazjenti adulti u erba' sigħat f'pazjenti pedjatriċi taħt it-18-il sena.

4. Immaniġġar speċjali u ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża. Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-kunjetti ta' BEKEMV fil-pakkett originali jistgħu jitneħħew minn ħażna fi friġġ **għal perjodu wieħed biss sa 7 ijiem**. Fl-aħħar ta' dan il-perjodu, il-prodott jista' jitpoġġa lura fil-friġġ.
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.