

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BEKEMV 300 mg concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eculizumab è un anticorpo monoclonale (IgG_{2/4κ}) umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante dalla linea cellulare CHO.

Un flaconcino da 30 mL contiene 300 mg di eculizumab (10 mg/mL).

Eccipienti con effetti noti

Ogni mL di soluzione contiene 50 mg di sorbitolo. Ogni flaconcino contiene 1 500 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla, a pH 5,2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BEKEMV è indicato nel trattamento di adulti e bambini affetti da emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Le prove del beneficio clinico sono dimostrate in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività della malattia, indipendentemente dalla storia precedente di trasfusioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

BEKEMV deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento di pazienti con disturbi ematologici.

Per i pazienti che hanno ben tollerato le infusioni in ospedale, si può considerare l'infusione domiciliare. La decisione in merito alla possibilità che un paziente riceva infusioni domiciliari deve essere adottata previa valutazione e raccomandazione del medico curante. Le infusioni domiciliari devono essere eseguite da un operatore sanitario qualificato.

Posologia

Pazienti adulti nell'EPN

Il regime posologico per la terapia della EPN in pazienti adulti (≥ 18 anni) consiste in una fase iniziale di 4 settimane, seguita da una fase di mantenimento:

- Fase iniziale: 600 mg di BEKEMV somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti \pm 10 minuti) ogni settimana per le prime 4 settimane.
- Fase di mantenimento: 900 mg di BEKEMV somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti \pm 10 minuti) nella quinta settimana, seguita da 900 mg di BEKEMV somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti \pm 10 minuti) ogni 14 giorni \pm 2 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti pediatrici nell'EPN

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo ≥ 40 kg affetti da EPN è utilizzato lo stesso regime posologico raccomandato per gli adulti.

BEKEMV è controindicato nei bambini con meno di 2 anni di età (vedere paragrafo 4.3).

In pazienti pediatrici affetti da EPN con più di 2 anni di età e di peso inferiore a 40 kg, il regime posologico di BEKEMV è:

Peso corporeo del paziente	Fase iniziale	Fase di mantenimento
da 30 a < 40 kg	600 mg alla settimana per le prime 2 settimane	900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane
da 20 a < 30 kg	600 mg alla settimana per le prime 2 settimane	600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane
da 10 a < 20 kg	600 mg alla settimana \times 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 2 settimane
da 5 a < 10 kg	300 mg alla settimana \times 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 3 settimane

Eculizumab non è stato studiato in pazienti affetti da EPN con peso inferiore ai 40 kg.

Durata del trattamento

Si raccomanda di continuare il trattamento con BEKEMV per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione di BEKEMV non sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

BEKEMV può essere somministrato a pazienti di età uguale o superiore a 65 anni. Anche se l'esperienza con eculizumab in questa popolazione di pazienti è ancora limitata, non esistono prove che indichino la necessità di prendere precauzioni particolari durante il trattamento dei pazienti anziani.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di BEKEMV non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

BEKEMV non deve essere somministrato con infusioni rapide o iniezioni endovenose in bolo. BEKEMV deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa, secondo le istruzioni riportate di seguito.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La soluzione diluita di BEKEMV deve essere somministrata mediante un'infusione endovenosa della durata di 25-45 minuti (35 minuti \pm 10 minuti) negli adulti e di 1-4 ore nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni tramite una fleboclisi a caduta, una pompa a siringa o una pompa per infusione. Non è necessario proteggere dalla luce la soluzione diluita di BEKEMV durante la somministrazione.

I pazienti devono essere controllati per un'ora dopo la fine dell'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di BEKEMV, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico. Se si riduce la velocità di infusione, il tempo totale di infusione non dovrebbe superare le due ore negli adulti e le quattro ore nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni.

I dati di sicurezza disponibili a supporto delle infusioni domiciliari sono limitati, si raccomandano ulteriori precauzioni nell'ambiente domestico, come la disponibilità di un trattamento di emergenza delle reazioni all'infusione o dell'anafilassi.

Le reazioni all'infusione sono descritte nei paragrafi 4.4 e 4.8.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità a eculizumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

BEKEMV è controindicato nei soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF). Prima di iniziare il trattamento, l'IEF deve essere esclusa sulla base di valutazioni cliniche appropriate per l'età (vedere paragrafo 4.4).

BEKEMV è controindicato nei bambini con meno di 2 anni di età poiché in tali bambini potrebbe non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) (vedere paragrafo 4.4).

La terapia con BEKEMV non deve essere iniziata in pazienti (vedere paragrafo 4.4):

- con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta.
- non attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis* a meno che non siano sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

È improbabile che BEKEMV produca effetti sulla componente aplastica dell'anemia nei pazienti con EPN.

Infezione meningococcica

Per il suo meccanismo d'azione, BEKEMV determina un aumento della suscettibilità del paziente all'infezione meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Può svilupparsi un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo. Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati almeno 2 settimane prima del trattamento con BEKEMV, a meno che il rischio di ritardare la terapia con BEKEMV non sia maggiore dei rischi di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con BEKEMV prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino tetravalente contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. Si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W 135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici

patogeni più comuni. I pazienti devono ricevere la vaccinazione conformemente alle linee guida nazionali vigenti sull'impiego dei vaccini.

La vaccinazione può ulteriormente attivare il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate, inclusa EPN, possono manifestare un aumento dei segni e sintomi della malattia di base, quali emolisi (EPN). Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata.

La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Si devono tenere in considerazione le indicazioni ufficiali sull'uso appropriato di agenti antibatterici. Sono stati segnalati casi gravi o fatali di infezione meningococcica in pazienti trattati con eculizumab. La sepsi è una manifestazione comune delle infezioni meningococciche nei pazienti trattati con eculizumab (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti devono essere controllati per verificare la comparsa dei segni precoci dell'infezione meningococcica, valutati immediatamente se si sospetta l'infezione e trattati con antibiotici appropriati se necessario. I pazienti vanno informati di questi segni e sintomi nonché delle misure da intraprendere per consultare immediatamente il medico. I medici devono discutere con i pazienti dei benefici e dei rischi della terapia con BEKEMV e fornire ai pazienti l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza del paziente (vedere il foglio illustrativo per la descrizione).

Altre infezioni sistemiche

Per il meccanismo d'azione del medicinale, la terapia con BEKEMV deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. I pazienti possono manifestare una aumentata suscettibilità alle infezioni, in particolare dovute a *Neisseria* e batteri capsulati. Sono state segnalate gravi infezioni dovute alle specie di *Neisseria* (diverse da *Neisseria meningitidis*), comprese le infezioni gonococciche disseminate.

Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel foglio illustrativo per aumentare la consapevolezza delle infezioni potenzialmente gravi e dei relativi segni e sintomi. I medici devono fornire consulenza ai pazienti in merito alla prevenzione della gonorrea.

Reazioni all'infusione

La somministrazione di BEKEMV può causare reazioni all'infusione o reazioni immunitarie che potrebbero indurre reazioni allergiche o da ipersensibilità (compresa l'anafilassi). Negli studi clinici 1 (0,9%) paziente con miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria ha manifestato una reazione all'infusione che ha richiesto la sospensione di eculizumab. Nessun paziente con EPN ha sofferto di reazioni all'infusione che comportassero la sospensione di eculizumab. La somministrazione di BEKEMV deve essere interrotta in tutti i pazienti nei quali si verificano gravi reazioni all'infusione; a questi pazienti va somministrata un'appropriata terapia medica.

Immunogenicità

Durante il trattamento con eculizumab possono svilupparsi anticorpi anti-eculizumab. Non è stata osservata alcuna apparente correlazione tra lo sviluppo di anticorpi e la risposta clinica o gli eventi avversi.

Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con BEKEMV, si raccomanda che i pazienti affetti da EPN siano vaccinati seguendo le attuali linee guida sulla vaccinazione. Inoltre, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro le infezioni meningococciche almeno 2 settimane prima del trattamento con BEKEMV, a meno che il rischio di ritardare la terapia con BEKEMV non sia maggiore dei rischi di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con BEKEMV prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino tetravalente contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione. Si raccomanda l'uso di vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W 135 e B, dove disponibili, per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni (vedere Infezione meningococcica).

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco e devono rispettare rigorosamente le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

La vaccinazione può ulteriormente attivare il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate, inclusa EPN possono manifestare un aumento dei segni e sintomi della malattia di base, quali emolisi (EPN). Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata.

Terapia anticoagulante

Il trattamento con BEKEMV non deve alterare la terapia anticoagulante.

Monitoraggio di laboratorio della EPN

Nei pazienti affetti da EPN vanno controllati i segni e i sintomi di emolisi intravascolare, compresi i livelli sierici di lattato deidrogenasi (LDH). Nei pazienti affetti da EPN trattati con BEKEMV la presenza di emolisi intravascolare va controllata con la misurazione dei livelli di LDH; è possibile che ciò richieda un aggiustamento della posologia nell'ambito dello schema posologico raccomandato di 14 ± 2 giorni durante la fase di mantenimento (fino a cicli di 12 giorni).

Sospensione del trattamento per EPN

Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con BEKEMV, devono essere attentamente monitorati per i segni e i sintomi di emolisi intravascolare grave. L'emolisi grave è identificata da livelli sierici di LDH superiori rispetto ai livelli osservati prima dell'inizio della terapia, associati a uno o più dei seguenti eventi: diminuzione assoluta delle dimensioni del clone EPN superiore al 25% (in assenza di diluizione dovuta a trasfusione) nell'arco di una settimana o meno; livello di emoglobina < 5 g/dL o diminuzione di > 4 g/dL nell'arco di una settimana o meno; angina; alterazione dello stato mentale; aumento del 50% del livello di creatinina sierica; trombosi. I pazienti che sospendono la terapia con BEKEMV devono essere monitorati per almeno 8 settimane per rilevare grave emolisi e altre reazioni.

Se si dovesse riscontrare grave emolisi dopo la sospensione della terapia con BEKEMV, si consiglia di valutare l'adozione delle seguenti procedure o l'avvio dei seguenti trattamenti: trasfusione di sangue (concentrati eritrocitari o RBC) o scambio eritrocitario, se i globuli rossi della EPN sono $> 50\%$ dei globuli rossi totali per citometria a flusso; anticoagulazione; corticosteroidi; ripresa della terapia con BEKEMV. Negli studi clinici su pazienti affetti da EPN, 16 pazienti hanno sospeso la terapia con eculizumab. Non è stata osservata un'emolisi grave.

Materiale educativo

Tutti i medici che intendono prescrivere BEKEMV devono conoscere la Guida per il medico alla prescrizione. I medici devono discutere con i pazienti dei benefici e dei rischi della terapia con BEKEMV e fornire ai pazienti l'opuscolo informativo e la scheda di sicurezza del paziente.

I pazienti devono essere istruiti che se hanno febbre, mal di testa associato a febbre e/o rigidità del collo o sensibilità alla luce, devono immediatamente rivolgersi a un medico poiché tali segni possono essere associati ad un'infezione meningococcica.

Eccipienti con effetti noti

Sorbitolo

Ogni mL di medicinale contiene 50 mg di sorbitolo (E420). I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) non devono assumere questo medicinale. Nei pazienti con IEF con più di 2 anni di età, si sviluppa un'avversione spontanea ai cibi contenenti fruttosio che può essere associata all'insorgenza di sintomi (vomito, disturbi gastrointestinali, apatia, ritardo di altezza e peso). Pertanto, deve essere raccolta la storia clinica dei pazienti con particolare attenzione ai sintomi di intolleranza ereditaria al fruttosio prima di somministrare BEKEMV. In caso di somministrazione accidentale e sospetta intolleranza al fruttosio, l'infusione deve essere interrotta immediatamente, la glicemia normale deve essere ristabilita e la funzionalità degli organi deve essere stabilizzata mediante terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3).

Nei bambini con meno di 2 anni di età potrebbe non essere ancora diagnosticata l'intolleranza ereditaria al fruttosio. I medicinali contenenti sorbitolo/fruttosio somministrati per via endovenosa possono mettere in pericolo la vita e devono essere controindicati in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

Sodio

I flaconcini di BEKEMV contengono meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio". Dopo la diluizione con soluzione di glucosio al 5%, il medicinale è essenzialmente "senza sodio".

Una volta diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 0,34 g di sodio per 180 mL alla dose massima, equivalente al 17,0% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Una volta diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), questo medicinale contiene 0,18 g di sodio per 180 mL alla dose massima, equivalente al 9,0% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base del potenziale effetto inibitorio di eculizumab sulla citotossicità complemento-dipendente di rituximab, eculizumab può ridurre gli effetti farmacodinamici attesi di rituximab.

Il trattamento cronico con immunoglobulina umana per via endovenosa (IVIg) può interferire con il meccanismo di riciclo endosomiale del recettore Fc neonatale (FcRn) degli anticorpi monoclonali come eculizumab, riducendo così le concentrazioni sieriche di eculizumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per le donne in età fertile deve essere considerato l'uso di misure contraccettive adeguate per la prevenzione della gravidanza e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose di trattamento con eculizumab.

Gravidanza

Non esistono studi ben controllati in donne in gravidanza trattate con eculizumab. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte a eculizumab (meno di 300 esiti di gravidanze) indicano che non vi è un aumento del rischio di malformazioni fetali o tossicità fetale/neonatale. Tuttavia, a causa dell'assenza di studi ben controllati permangono incertezze. Si raccomanda pertanto un'analisi dei

benefici e dei rischi individuale prima di iniziare e durante il trattamento con eculizumab in donne in gravidanza. Qualora si consideri necessario tale trattamento durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio materno e fetale secondo le linee guida locali.

Con eculizumab non sono stati effettuati studi di riproduzione sugli animali (vedere paragrafo 5.3).

È noto che le IgG umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, eculizumab può provocare una inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale. Pertanto, BEKEMV deve essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario.

Allattamento

Non si prevedono effetti di eculizumab su neonati/lattanti dal momento che i limitati dati disponibili suggeriscono che eculizumab non è escreto nel latte materno. Tuttavia, a causa della limitatezza dei dati disponibili, i benefici dell'allattamento con latte materno per la salute e per lo sviluppo devono essere considerati unitamente alla necessità clinica di eculizumab per la madre e ai potenziali effetti avversi sul lattante causati da eculizumab o dalle condizioni cliniche materne di base.

Fertilità

Nessuno studio specifico sulla fertilità di eculizumab è stato condotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BEKEMV non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza a supporto sono stati ottenuti da 31 studi clinici completati che hanno incluso 1 503 pazienti trattati con eculizumab in popolazioni di pazienti con diverse malattie complemento-mediate, comprese EPN, SEUa, miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria e disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). La reazione avversa più comune è stata la cefalea (verificatasi soprattutto nella fase iniziale della somministrazione) e la reazione avversa più grave è stata la sepsi meningococcica.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse raccolte mediante le segnalazioni spontanee e negli studi clinici completati con eculizumab, inclusi studi su EPN, SEUa, MGg refrattaria e NMOSD. Le reazioni avverse a eculizumab riportate con frequenza molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) o raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e per termine preferito. All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Reazioni avverse osservate negli studi clinici con eculizumab, compresi i pazienti con EPN, SEUa, MGg refrattaria e NMOSD, e nell'esperienza successiva all'immissione in commercio

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infezioni ed infestazioni		Infezione polmonare, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, nasofaringite, infezione delle vie urinarie, herpes orale	Infezione meningococcica ^b , sepsi, shock settico, peritonite, infezione delle basse vie aeree, infezione micotica, infezione virale, ascesso ^a , cellulite, influenza, infezione gastrointestinale, cistite, infezione, sinusite	Infezione da <i>Aspergillus</i> ^c , artrite batterica ^c , infezione gonococcica del tratto genitourinario, infezione da <i>Haemophilus influenzae</i> , impetigine, gengivite
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)				Melanoma maligno, sindrome mielodisplastica
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Emolisi*, fattore di coagulazione anormale, agglutinazione eritrocitaria, coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica, ipersensibilità	
Patologie endocrine				Morbo di Basedow
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Depressione, ansia, sbalzi di umore	Sogni anormali, disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri, disgeusia	Parestesia, tremore	Sincope
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	Irritazione della congiuntiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazione	
Patologie vascolari		Iperensione	Iperensione accelerata, ipotensione, vampata di calore, disturbo venoso	Ematoma

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dolore orofaringeo	Dispnea, epistassi, irritazione della gola, congestione nasale, rinorrea	
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale	Stipsi, dispepsia, distensione dell'addome	Malattia da reflusso gastroesofageo, dolore gengivale
Patologie epatobiliari				Iitterizia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, alopecia	Orticaria, eritema, petecchie, iperidrosi, cute secca	Dermatite, depigmentazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia	Spasmi muscolari, dolore osseo, dolore dorsale, dolore al collo, tumefazione articolare, dolore a un arto	Trisma
Patologie renali e urinarie			Compromissione renale, disuria, ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Erezione spontanea del pene	Disturbo mestruale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, stanchezza, malattia simil-influenzale	Edema, fastidio al torace, astenia, dolore toracico, dolore in sede di infusione, brividi	Stravasamento, parestesia in sede di infusione, sensazione di caldo
Esami diagnostici			Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita	Test di Coombs positivo ^c
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Reazione correlata a infusione	

Studi inclusi: asma (C07-002), SEUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiosite (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), disturbo dello spettro della neuromielite ottica (ECU-NMO-301), MG idiopatica (C99-004, E99-004), EPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasi (C99-007), AR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SEU da STEC (C11-001), LES (C97-002). MedDRA versione 21.0.

* Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

^a Ascesso comprende il seguente gruppo di termini preferiti (PT): ascesso di un arto, ascesso del colon, ascesso renale, ascesso sottocutaneo, ascesso del dente, ascesso epatosplenico, ascesso perirettale, ascesso del retto.

^b Infezione meningococcica comprende il seguente gruppo di PT: infezione meningococcica, sepsi meningococcica, meningite meningococcica, infezione da *Neisseria*.

^c Reazioni avverse al farmaco (ADR) identificate durante il periodo successivo all'immissione in commercio.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In tutti gli studi clinici la reazione avversa più grave è stata la sepsi meningococcica, che è una manifestazione comune delle infezioni meningococciche nei pazienti trattati con eculizumab (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati altri casi dovuti a specie di *Neisseria*, comprese sepsi da *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* spp non specificata.

Anticorpi contro eculizumab sono stati riscontrati nei pazienti con EPN. Come per tutte le proteine, non si può escludere una potenziale immunogenicità.

Sono stati segnalati episodi di emolisi in concomitanza alla mancata o ritardata somministrazione di eculizumab in studi clinici EPN (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di complicanze di microangiopatia trombotica in concomitanza alla mancata o ritardata somministrazione di eculizumab in studi clinici SEUa.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti bambini e adolescenti affetti da EPN (di età compresa fra 11 e 18 anni non compiuti) inclusi nello studio pediatrico EPN M07-005, il profilo di sicurezza è apparso simile a quello osservato nei pazienti adulti affetti da EPN. La reazione avversa più comune riportata nei pazienti pediatrici è stata la cefalea.

Altre popolazioni speciali

Popolazione anziana

Non sono state riportate differenze generali nella sicurezza tra pazienti con MGg refrattaria anziani (≥ 65 anni) e più giovani (< 65 anni) (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti con altre patologie

Dati di sicurezza derivanti da altri studi clinici

Ulteriori dati di sicurezza a supporto sono stati ottenuti in 12 studi clinici completati su 934 pazienti trattati con eculizumab per altre popolazioni con patologia diversa da EPN, SEUa, MGg refrattaria o NMOSD. In un paziente non vaccinato affetto da glomerulonefropatia membranosa idiopatica si è verificata una meningite meningococcica. Le reazioni avverse osservate nei pazienti con condizioni diverse da EPN, SEUa, MGg refrattaria o NMOSD sono state simili a quelle riportate nei pazienti con EPN, SEUa, MGg refrattaria o NMOSD (vedere sopra tabella 1). Non sono emerse specifiche reazioni avverse da questi studi clinici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione (Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA25

BEKEMV è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

BEKEMV è un anticorpo monoclonale IgG_{2/4k} ricombinante umanizzato, che si lega alla proteina C5 del complemento, inibendo così l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento. L'anticorpo di BEKEMV contiene regioni costanti umane e regioni murine determinanti la complementarità collocate nell'ambito delle regioni variabili umane delle catene leggere e pesanti. BEKEMV è costituito da due catene pesanti di 448 amminoacidi e da due catene leggere di 214 amminoacidi, e ha un peso molecolare di 148 kDa circa.

BEKEMV è prodotto da una linea cellulare CHO ed è purificato per cromatografia d'affinità e cromatografia a scambio ionico. Il processo di fabbricazione del principio attivo comprende anche fasi specifiche di inattivazione e di rimozione dei virus.

Meccanismo d'azione

Eculizumab, il principio attivo di BEKEMV, è un inibitore della porzione terminale della cascata del complemento, che si lega specificatamente e con elevata affinità alla proteina C5. In questo modo inibisce il suo clivaggio in C5a e C5b e previene la formazione del complesso C5b-9 della porzione terminale della cascata del complemento. Eculizumab mantiene le componenti precoci dell'attivazione del complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

Nei pazienti affetti da EPN il trattamento con BEKEMV blocca l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento e la conseguente emolisi intravascolare mediata dal complemento.

Nella maggior parte dei pazienti con EPN sono sufficienti concentrazioni sieriche di eculizumab di circa 35 microgrammi/mL per un'inibizione sostanzialmente completa dell'emolisi intravascolare mediata della porzione terminale della cascata del complemento.

Nei pazienti affetti da EPN, la somministrazione cronica di BEKEMV ha provocato una riduzione rapida e mantenuta nel tempo dell'attività emolitica mediata dal complemento.

Efficacia e sicurezza clinica

Emoglobinuria parossistica notturna

La sicurezza e l'efficacia di eculizumab nel trattamento dei pazienti affetti da EPN con emolisi sono state valutate in uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo di 26 settimane (C04-001). I pazienti con EPN sono stati trattati con eculizumab anche in uno studio a singolo braccio di 52 settimane (C04-002) e in uno studio di estensione a lungo termine (E05-001). Prima di essere sottoposti alla terapia con eculizumab i pazienti sono stati vaccinati contro l'infezione meningococcica. In tutti gli studi la dose di eculizumab era di 600 mg, somministrati ogni 7 ± 2 giorni per 4 settimane, seguita da 900 mg 7 ± 2 giorni dopo e quindi da una dose di 900 mg ogni 14 ± 2 giorni per tutta la durata dello studio. Eculizumab è stato somministrato con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti \pm 10 minuti). È stato anche attivato il registro osservazionale non-interventistico dei pazienti con EPN (M07-001) per caratterizzare la storia naturale dell'EPN nei pazienti non trattati e i risultati clinici durante il trattamento con eculizumab.

Nello studio C04-001 (TRIUMPH) sono stati randomizzati a eculizumab (n = 43) o placebo (n = 44) pazienti con EPN che avessero ricevuto almeno 4 trasfusioni nei 12 mesi precedenti con la conferma

per citometria a flusso di almeno il 10% di cellule EPN e con una conta piastrinica di almeno 100 000/microlitro. Prima della randomizzazione tutti i pazienti sono stati sottoposti a un periodo di osservazione per confermare la necessità di trasfusione di eritrociti (RBC) e per determinare la concentrazione emoglobinica (“livello predefinito”) in base alla quale sarebbero stati definiti gli esiti di stabilizzazione dell’emoglobina e di trasfusione di ciascun paziente. Il livello predefinito dell’emoglobina era inferiore o pari a 9 g/dL nei pazienti con sintomi e inferiore o pari a 7 g/dL nei pazienti senza sintomi. Gli endpoint primari di efficacia erano la stabilizzazione dell’emoglobina (pazienti che mantenevano una concentrazione di emoglobina al di sopra del livello predefinito e senza che si rendessero necessarie trasfusioni di eritrociti (RBC) per tutto il periodo di 26 settimane) e la necessità di una trasfusione di sangue. Tra gli endpoint secondari importanti vi erano stanchezza e qualità della vita correlata allo stato di salute.

L’emolisi veniva monitorata perlopiù misurando i livelli sierici di LDH, mentre la proporzione di globuli rossi (RBC) della EPN veniva monitorata con citometria a flusso. Nei pazienti in terapia con anticoagulanti e corticosteroidi sistemici al basale tali medicinali non sono stati interrotti. Le principali caratteristiche al basale erano bilanciate (vedere tabella 2).

Nello studio C04-002 (SHEPHERD) non controllato sono stati inseriti pazienti con EPN che avessero ricevuto almeno una trasfusione nei 24 mesi precedenti e con almeno 30 000 piastrine/microlitro; a questi pazienti eculizumab è stato somministrato per un periodo di 52 settimane. I medicinali concomitanti comprendevano agenti antitrombotici (63% dei pazienti) e corticosteroidi sistemici (40% dei pazienti). Le caratteristiche al basale sono riportate in tabella 2.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche dei pazienti degli studi C04-001 e C04-002

Parametro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Età media (DS)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sesso femminile (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Storia di anemia aplastica o sindrome mielodisplastica (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Assunzione contemporanea di anticoagulanti (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Assunzione contemporanea di steroidi/immunosoppressori (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Sospensione del trattamento	10	2	1
Trasfusione di eritrociti concentrati nei 12 mesi precedenti (mediana (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Livello medio di Hb (g/dL) al livello predefinito (DS)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Livelli di LDH pre-trattamento (mediana, U/L)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Emoglobina libera al basale (mediana, mg/dL)	46,2	40,5	34,9

Nello studio TRIUMPH il trattamento con eculizumab ha ridotto significativamente ($p < 0,001$) l’emolisi, inducendo miglioramenti dell’anemia, come indicato da un incremento della stabilizzazione dell’emoglobina e dalla ridotta necessità di trasfusioni RBC rispetto al gruppo trattato con placebo (vedere tabella 3). Questi effetti si sono osservati nei pazienti di ciascuna delle tre fasce di trasfusione RBC precedenti lo studio (4-14 unità; 15-25 unità; > 25 unità). Dopo 3 settimane di trattamento con eculizumab, i pazienti hanno riferito una minore stanchezza e un miglioramento della qualità della vita determinato dallo stato di salute. Per le dimensioni del campione dello studio e per la sua durata, non è stato possibile valutare gli effetti di eculizumab sugli eventi tromboembolici. Nello studio SHEPHERD, hanno completato lo studio 96 sui 97 pazienti reclutati (un paziente è deceduto in

seguito a un evento trombotico). Per tutto il periodo di trattamento si è osservata una riduzione dell'emolisi intravascolare, misurata dai livelli sierici di LDH, con una conseguente rarefazione delle trasfusioni, una diminuzione della necessità di trasfusioni RBC e un calo della stanchezza (vedere tabella 3).

Tabella 3. Risultati di efficacia negli studi C04-001 e C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Valore P	Eculizumab N = 97	Valore P
Percentuale di pazienti con livelli di emoglobina stabilizzati al termine dello studio	0	49	< 0,001	N/A	
Concentrati eritrocitari (RBC) trasfusi durante il trattamento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Trasfusioni evitate durante il trattamento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Livelli di LDH al termine dello studio (mediana, U/L)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC di LDH al termine dello studio (mediana, U/L × giorno)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Emoglobina libera al termine dello studio (mediana, mg/dL)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fatigue (dimensione dell'effetto)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* I risultati dello studio C04-002 si riferiscono a confronti pre-trattamento verso post-trattamento.

Dei 195 pazienti che hanno partecipato agli studi C04-001, C04-002 e ad altri studi iniziali, i soggetti affetti da EPN trattati con eculizumab sono stati reclutati in uno studio di estensione a lungo termine (E05-001). In tutti i pazienti si è osservata una riduzione dell'emolisi intravascolare nel corso di un periodo di esposizione complessivo a eculizumab compreso tra 10 e 54 mesi. Gli eventi tromboembolici osservati durante la terapia con eculizumab sono stati meno numerosi rispetto a un periodo di pari durata precedente il trattamento. Questo risultato tuttavia è stato raccolto nel corso di studi clinici non controllati.

Il registro EPN (M07-001) è stato utilizzato per valutare l'efficacia di eculizumab nei pazienti affetti da EPN che non presentavano una storia pregressa di trasfusioni RBC. Questi pazienti avevano un'alta attività della malattia, definita da elevata emolisi ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) e la presenza di uno o più sintomi clinici correlati: stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro corto (dispnea), anemia (emoglobina < 100 g/L), un evento avverso vascolare importante (inclusa la trombosi), disfagia o disfunzione erettile.

Nel registro EPN è stato osservato che i pazienti trattati con eculizumab presentavano una riduzione dell'emolisi e dei sintomi associati. Al sesto mese, i pazienti in trattamento con eculizumab senza una storia di trasfusioni RBC mostravano livelli di LDH significativamente ridotti ($p < 0,001$) (LDH mediana di 305 U/L; vedere tabella 4). Inoltre, il 74% dei pazienti senza storia clinica di trasfusioni e in trattamento con eculizumab ha mostrato miglioramenti significativi da un punto di vista clinico nel punteggio della scala FACIT-fatigue (es. incremento di 4 o più punti) e l'84% nel punteggio della scala di stanchezza EORTC (es. diminuzione di 10 o più punti).

Tabella 4. Risultati di efficacia (livelli di LDH e FACIT-fatigue) in pazienti con EPN senza storia precedente di trasfusione nello studio M07-001

Parametri	M07-001
	Eculizumab No trasfusione
Livello di LDH al basale (mediana, U/L)	N = 43 1 447
Livello di LDH a 6 mesi (mediana, U/L)	N = 36 305
Punteggio FACIT-fatigue al basale (mediana)	N = 25 32
Punteggio FACIT-fatigue all'ultima valutazione disponibile (mediana)	N = 31 44

Il punteggio FACIT-fatigue è misurato su una scala da 0-52: i valori più elevati indicano minore stanchezza

Popolazione pediatrica

Emoglobinuria parossistica notturna

Nello studio M07-005 un totale di 7 pazienti pediatrici affetti da EPN, con un peso mediano di 57,2 kg (*range*: 48,6-69,8 kg) e di età compresa fra gli 11 e i 17 anni (età mediana: 15,6 anni), ha ricevuto eculizumab.

Il trattamento con eculizumab al regime posologico proposto nella popolazione pediatrica è stato associato a una riduzione dell'emolisi intravascolare, misurata dal livello sierico di LDH. Ha inoltre portato a una considerevole diminuzione o eliminazione delle trasfusioni di sangue ed ha determinato una tendenza verso un miglioramento complessivo delle funzioni generali. L'efficacia del trattamento con eculizumab in pazienti pediatrici affetti da EPN sembra essere sovrapponibile a quella osservata in pazienti adulti affetti da EPN arruolati negli studi registrativi EPN (C04-001 e C04-002) (vedere tabelle 3 e 5).

Tabella 5. Risultati di efficacia nello studio pediatrico EPN M07-005

	Media (DS)	Valore P	
		Wilcoxon signed rank	T-test appaiato
Variazione dal basale a 12 settimane del valore LDH (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC di LDH (U/L per giorno)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Variazione dal basale a 12 settimane di emoglobina plasmatica libera (mg/dL)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Variazione dal basale delle dimensioni del clone RBC tipo III (percentuale di cellule aberranti)	1,80 (358,1)		
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ 4.0 generic core scale (pazienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256

	Media (DS)	Valore P	
		Wilcoxon signed rank	T-test appaiato
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ 4.0 generic core scale (genitori)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ multidimensional fatigue (pazienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ multidimensional fatigue (genitori)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica e metabolismo del principio attivo

Biotrasformazione

Gli anticorpi umani subiscono una digestione intracellulare nelle cellule del sistema reticoloendoteliale. Eculizumab contiene soltanto aminoacidi presenti in natura e non ha metaboliti attivi noti. Gli anticorpi umani vengono catabolizzati prevalentemente dagli enzimi lisosomiali in piccoli peptidi e aminoacidi.

Eliminazione

Non sono stati condotti studi specifici per valutare le vie di escrezione/eliminazione epatica, renale, polmonare o gastroenterica di eculizumab. Gli anticorpi non vengono escreti nei reni normali e sono esclusi dalla filtrazione a causa delle loro dimensioni.

Parametri farmacocinetici

In 40 pazienti con EPN, è stato utilizzato un modello monocompartimentale per calcolare i parametri farmacocinetici dopo dosi multiple. La clearance media era di $0,31 \pm 0,12$ mL/h/kg, il volume di distribuzione medio era di $110,3 \pm 17,9$ mL/kg e l'emivita di eliminazione media era di $11,3 \pm 3,4$ giorni. Lo steady state è raggiunto entro 4 settimane utilizzando il regime posologico previsto per gli adulti affetti da EPN.

Nei pazienti con EPN, l'attività farmacodinamica correla direttamente con le concentrazioni sieriche di eculizumab e il mantenimento dei livelli minimi al di sopra di ≥ 35 microgrammi/mL consente un blocco sostanzialmente completo dell'attività emolitica nella maggior parte dei pazienti con EPN.

La clearance e l'emivita di eculizumab sono stati valutati anche durante gli interventi di scambio plasmatico. Lo scambio plasmatico ha comportato un calo di circa il 50% delle concentrazioni di eculizumab dopo un trattamento della durata di 1 ora con riduzione dell'emivita di eliminazione di eculizumab a 1,3 ore.

L'attività farmacodinamica misurata da concentrazioni di C5 libero $< 0,5$ microgrammi/mL è correlata al blocco essenzialmente completo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento nei pazienti con EPN.

Popolazioni speciali

Non sono stati condotti studi dedicati alla valutazione della farmacocinetica di eculizumab in popolazioni speciali di pazienti identificate per sesso, etnia, età (geriatrica) o presenza di compromissione renale o epatica.

L'analisi di farmacocinetica di popolazione sui dati raccolti negli studi su eculizumab ha evidenziato che il sesso, la razza, l'età (geriatrica) o la presenza di compromissione della funzionalità renale o epatica non influenzano la farmacocinetica di eculizumab. Il peso corporeo è risultato una covariata significativa che ha determinato una ridotta clearance di eculizumab nei pazienti pediatrici richiedendo per tali pazienti una posologia basata sul peso corporeo.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di eculizumab in pazienti pediatrici affetti da EPN (di età compresa fra 11 e 18 anni non compiuti) con regime posologico basato sul peso corporeo è stata valutata nello studio M07-005.

Il peso è stato una covariata significativa che ha determinato una più bassa clearance di eculizumab (0,0105 L/h) nei pazienti adolescenti con EPN.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La specificità di eculizumab per il C5 sierico umano è stata valutata in due studi *in vitro*.

La cross-reattività tissutale di eculizumab è stata stabilita valutando il legame a un pannello di 38 tessuti umani. L'espressione del C5 nel pannello di tessuti umani esaminato in questo studio è coerente con i dati pubblicati relativi all'espressione del C5, dato che il C5 stesso è stato rilevato nel muscolo liscio, nel muscolo striato e nell'epitelio tubulare prossimale renale. Non è stata osservata nessuna cross-reattività tissutale inattesa.

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione animale con eculizumab a causa dell'assenza di attività farmacologica in specie diverse dall'uomo.

In uno studio di tossicità di 26 settimane effettuato su topi con un anticorpo surrogato contro il C5 murino la terapia non ha influenzato nessuno dei parametri di tossicità esaminati. L'attività emolitica durante il corso dello studio è stata effettivamente bloccata nei topi maschi e femmine.

Negli studi di tossicologia riproduttiva sui topi con un anticorpo surrogato inibitore della porzione terminale della cascata del complemento, utilizzato per valutare la sicurezza del blocco di C5 sulla riproduzione, non sono stati osservati chiari effetti correlati al trattamento o effetti avversi. Questi studi includevano la valutazione della fertilità, dello stadio iniziale dello sviluppo embrionale, della tossicità sullo sviluppo e dello sviluppo prenatale e postnatale.

Quando si è verificata l'esposizione materna all'anticorpo durante l'organogenesi, su una prole di 230 animali nati da madri esposte a una dose anticorpale maggiore (circa 4 volte la dose di eculizumab massima raccomandata nell'uomo, calcolata in base a un confronto del peso corporeo) si sono osservati due casi di displasia retinica e un caso di ernia ombelicale; l'esposizione, tuttavia, non ha accresciuto il numero degli aborti o delle morti neonatali.

Non sono stati condotti studi sugli animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di eculizumab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Sodio idrossido
Disodio edetato (EDTA)
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la diluizione, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per:

- Sacche e.v. in poliolefina: 14 giorni a 2°C – 8°C seguiti da un massimo di 48 ore a 2°C – 8°C o a temperatura ambiente
- Sacche e.v. in PVC: 48 ore a 2°C – 8°C o a temperatura ambiente

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a 2°C – 8°C, a meno che la diluizione abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

I flaconcini di BEKEMV nella confezione originale possono essere tolti dal frigorifero per una sola volta per un massimo di 7 giorni. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino (vetro tipo I) con tappo elastomerico e un sigillo in alluminio con cappuccio a strappo.

Confezione da un flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione di BEKEMV deve essere osservata per evidenziare materiale particolato o alterazioni della colorazione.

Istruzioni

La diluizione deve essere eseguita in conformità con le norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

Estrarre l'intera quantità di BEKEMV dai/l flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.

Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.

Diluire BEKEMV fino alla concentrazione finale di 5 mg/mL aggiungendo alla sacca d'infusione una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %), una soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) o 5% di glucosio in acqua, come diluente.

Il volume finale di soluzione diluita a 5 mg/mL è di 60 mL per dosi da 300 mg, 120 mL per dosi da 600 mg e 180 mL per dosi da 900 mg. La soluzione deve essere limpida e incolore.

Agitare delicatamente la sacca di infusione contenente la soluzione diluita per permettere una miscelazione accurata di medicinale e diluente.

La soluzione diluita deve essere lasciata scaldare a temperatura ambiente prima della somministrazione esponendola alla temperatura ambientale.

Eliminare qualsiasi porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino, poiché il medicinale non contiene conservanti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1727/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Aprile 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Bekemv®

Confezione da 1 flaconcino da 30 ml (10mg/mL) - prezzo al pubblico: € 4.555,10*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP). Classe H

*A tale prezzo vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.