

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BEKEMV 300 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Eculizumab es un anticuerpo monoclonal IgG_{2/4κ} humanizado, producido en la línea celular CHO mediante tecnología de ADN recombinante.

Un vial de 30 ml contiene 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. Cada vial contiene 1 500 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Solución con pH 5,2, de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BEKEMV está indicado en adultos y niños para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). La evidencia de beneficio clínico se ha demostrado en pacientes con hemólisis, con uno o más síntomas clínicos indicativos de una alta actividad de la enfermedad, independientemente de los antecedentes de transfusiones (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

BEKEMV debe ser administrado por un profesional sanitario y bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos hematológicos.

Se puede considerar la administración de la perfusión en el domicilio en aquellos pacientes que hayan tolerado bien las perfusiones en el hospital. La decisión de que un paciente reciba las perfusiones en su domicilio se debe tomar después de la evaluación y recomendación del médico a cargo. Las perfusiones en el domicilio deben ser administradas por un profesional sanitario cualificado.

Posología

Pacientes adultos con HPN

La pauta posológica en la HPN para pacientes adultos (≥ 18 años de edad) comprende una fase inicial de 4 semanas seguida de una fase de mantenimiento:

- Fase inicial: durante las primeras 4 semanas se administrarán semanalmente 600 mg de BEKEMV mediante una perfusión intravenosa semanal de 25 - 45 minutos de duración (35 minutos \pm 10 minutos).
- Fase de mantenimiento: en la quinta semana, se administrarán 900 mg de BEKEMV mediante una perfusión intravenosa de 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos), seguida de una administración de 900 mg de BEKEMV mediante perfusión intravenosa de 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) cada 14 ± 2 días (ver sección 5.1).

Pacientes pediátricos con HPN

Los pacientes pediátricos con HPN con un peso corporal ≥ 40 kg se tratan con las recomendaciones de dosis para adultos.

BEKEMV está contraindicado en niños menores de 2 años de edad (ver sección 4.3).

En pacientes pediátricos con HPN mayores de 2 años de edad con un peso corporal inferior a 40 kg, la pauta posológica de BEKEMV consiste en:

Peso corporal del paciente	Fase inicial	Fase de mantenimiento
30 - < 40 kg	600 mg semanales en las primeras 2 semanas	900 mg la 3ª semana; después 900 mg cada 2 semanas
20 - < 30 kg	600 mg semanales en las primeras 2 semanas	600 mg la 3ª semana; después 600 mg cada 2 semanas
10 - < 20 kg	600 mg semanales \times 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 2 semanas
5 - < 10 kg	300 mg semanales \times 1	300 mg la 2ª semana; después 300 mg cada 3 semanas

Eculizumab no ha sido estudiado en pacientes con HPN con peso inferior a 40 kg.

Duración del tratamiento

Se recomienda el tratamiento con BEKEMV de por vida, a menos que la interrupción de BEKEMV esté clínicamente indicada (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

BEKEMV puede administrarse a pacientes mayores de 65 años. No hay indicios que sugieran la adopción de precauciones especiales en personas ancianas, si bien la experiencia con eculizumab en esta población de pacientes es todavía escasa.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste en la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de BEKEMV en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Forma de administración

BEKEMV no se debe administrar mediante inyección intravenosa directa en la vía ni mediante inyección en bolus. BEKEMV solo debe administrarse mediante perfusión intravenosa según se describe a continuación.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La solución diluida de BEKEMV se administrará mediante perfusión intravenosa durante 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos) en adultos y durante 1 - 4 horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad mediante goteo por gravedad, una bomba de tipo jeringa o una bomba de perfusión. No es necesario proteger de la luz la solución diluida de BEKEMV durante la administración al paciente.

Los pacientes deben permanecer en observación durante una hora después de la perfusión. Si se produce un acontecimiento adverso durante la administración de BEKEMV, se interrumpirá la perfusión o se reducirá la velocidad, según el criterio del médico. Si se reduce la velocidad, la duración total de la perfusión no podrá superar las dos horas en adultos y cuatro horas en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Existen datos limitados de seguridad que apoyen la perfusión en el domicilio, se recomiendan precauciones adicionales para la perfusión en el domicilio como la disponibilidad de tratamiento de emergencia para las reacciones asociadas a la perfusión o anafilaxia.

Las reacciones asociadas a la perfusión se describen en las secciones 4.4 y 4.8.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a eculizumab o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

BEKEMV está contraindicado en sujetos con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). Antes de iniciar el tratamiento, debe excluirse la IHF basándose en razones clínicas en función de la edad (ver sección 4.4).

BEKEMV está contraindicado en bebés y niños menores de 2 años de edad, ya que podrían no estar diagnosticados de intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) (ver sección 4.4).

El tratamiento con BEKEMV no debe ser iniciado en pacientes (ver sección 4.4):

- con infección por *Neisseria meningitidis* no resuelta
- que en la actualidad no estén vacunados contra *Neisseria meningitidis* a menos que hayan recibido tratamiento antibiótico adecuado de manera profiláctica hasta 2 semanas después de la vacunación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se prevé que BEKEMV afecte al componente aplásico de la anemia en pacientes con HPN.

Infección meningocócica

Debido a su mecanismo de acción, el uso de BEKEMV aumenta la sensibilidad del paciente a la infección meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Puede producirse una enfermedad meningocócica debida a cualquier serogrupo. Para disminuir el riesgo de infección, debe vacunarse a todos los pacientes al menos 2 semanas antes de la administración de BEKEMV, a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BEKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que vayan a iniciar el tratamiento con BEKEMV antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna meningocócica tetravalente deben recibir tratamiento profiláctico

con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles, para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes. Los pacientes se deben vacunar de acuerdo con las directrices médicas nacionales vigentes sobre vacunación.

La vacunación puede activar el complemento. Como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluida la HPN, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis. Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Puede que la vacunación no sea suficiente para prevenir una infección meningocócica. Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos. Se han notificado casos graves o mortales de infección meningocócica en pacientes tratados con eculizumab. La sepsis se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab (ver sección 4.8). Todos los pacientes deben monitorizarse para detectar cualquier signo precoz de infección meningocócica; si se sospecha una infección, se hará una evaluación inmediata y se administrarán antibióticos adecuados en caso necesario. Debe informarse a los pacientes sobre estos signos y síntomas, y sobre la necesidad de buscar atención médica inmediata. Los médicos deben explicar al paciente los riesgos y beneficios del tratamiento con BEKEMV y deben facilitarle un manual con información para el paciente y la tarjeta de seguridad para el paciente. (Ver el prospecto para más información).

Otras infecciones sistémicas

Debido a su mecanismo de acción, el tratamiento con BEKEMV debe administrarse con precaución a pacientes con infecciones sistémicas activas. Los pacientes podrían incrementar su susceptibilidad a infecciones, especialmente a *Neisseria* y a bacterias encapsuladas. Se han notificado casos de infecciones graves con especies de *Neisseria* (diferentes de *Neisseria meningitidis*), incluidas las infecciones gonocócicas diseminadas. Se debe proporcionar a los pacientes la información del prospecto para que conozcan mejor las posibles infecciones graves y los signos y síntomas pertinentes. Los médicos informarán a los pacientes sobre la prevención de la gonorrea.

Reacciones asociadas a la perfusión

La administración de BEKEMV puede causar reacciones asociadas a la perfusión o inmunogenicidad, con el riesgo consiguiente de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (incluida anafilaxia). En los ensayos clínicos con eculizumab, 1 (0,9 %) paciente con miastenia gravis generalizada (MGg) refractaria experimentó una reacción debida a la perfusión que obligó a interrumpir la administración de eculizumab. Ningún paciente con HPN experimentó una reacción debida a la perfusión que obligara a interrumpir la administración de eculizumab. En todos los casos de pacientes que presenten una reacción grave debida a la perfusión debe interrumpirse la administración de BEKEMV, y se debe instaurar el tratamiento médico adecuado.

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con eculizumab, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-eculizumab. No se ha observado una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la respuesta clínica o los acontecimientos adversos.

Vacunación

Se recomienda que, antes de empezar el tratamiento con BEKEMV, los pacientes con HPN se vacunen inicialmente de acuerdo con las recomendaciones vigentes sobre vacunación. Además, debe vacunarse a todos los pacientes frente a infecciones meningocócicas al menos 2 semanas antes de la administración de BEKEMV a menos que el riesgo de retrasar el tratamiento con BEKEMV sea superior al riesgo de desarrollar una infección meningocócica. Los pacientes que inicien el tratamiento con BEKEMV antes de 2 semanas después de haber recibido la vacuna antimeningocócica tetravalente

deben recibir tratamiento profiláctico con antibióticos adecuados hasta 2 semanas después de la vacunación. Se recomienda la utilización de vacunas frente a los serogrupos A, C, Y, W 135 y B cuando estén disponibles para prevenir los serogrupos meningocócicos patógenos más comunes (ver infección meningocócica).

Los pacientes menores de 18 años deben ser vacunados contra *Haemophilus influenzae* e infecciones neumocócicas y seguir estrictamente las recomendaciones locales vigentes sobre vacunaciones para cada grupo de edad.

La vacunación puede activar el complemento y, como resultado, los pacientes con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, pueden experimentar un aumento de los signos y síntomas de su enfermedad subyacente, tales como hemólisis. Por ello, después de la vacunación recomendada los pacientes se deben controlar estrechamente para detectar síntomas de la enfermedad.

Tratamiento anticoagulante

El tratamiento con BEKEMV no debería alterar el tratamiento con anticoagulantes.

Monitorización de pruebas de laboratorio en HPN

Los pacientes con HPN deben monitorizarse para detectar la presencia de signos y síntomas de hemólisis intravascular. Estos controles deben incluir la medición de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa (LDH). En los pacientes con HPN que reciban BEKEMV, además de realizar el control de la hemólisis intravascular por medición de los niveles de LDH, puede ser necesario realizar un ajuste de dosis dentro de la pauta recomendada de 14 ± 2 días durante la fase de mantenimiento (hasta cada 12 días).

Interrupción del tratamiento en la HPN

Se controlará estrechamente a los pacientes con HPN que interrumpan el tratamiento con BEKEMV para detectar posibles signos y síntomas de hemólisis intravascular grave. La hemólisis grave se detecta mediante una concentración sérica de LDH superior a la concentración basal previa al tratamiento, junto con cualquiera de las condiciones siguientes: una disminución absoluta del tamaño de la clona HPN superior al 25 % (en ausencia de dilución debida a transfusión) en el plazo de una semana o inferior; niveles de hemoglobina < 5 g/dl o una disminución > 4 g/dl en el plazo de una semana o inferior; angina de pecho; cambio del estado mental; un aumento de la concentración sérica de creatinina del 50 %; o trombosis. Debe controlarse a cualquier paciente que interrumpa el tratamiento con BEKEMV durante un mínimo de 8 semanas para detectar una posible hemólisis grave y otras reacciones.

Si tras la interrupción de BEKEMV se produce una hemólisis grave, deben considerarse los procedimientos/tratamientos siguientes: transfusión sanguínea (concentrado de hematíes), o exanguinotransfusión si los eritrocitos HPN son > 50 % de los eritrocitos totales por medición en citometría de flujo; anticoagulación; corticoesteroides; o reinstauración del tratamiento con BEKEMV. En los ensayos clínicos en HPN, 16 pacientes interrumpieron el tratamiento con eculizumab. No se observó en ellos hemólisis grave.

Materiales informativos

Todo médico que tenga intención de prescribir BEKEMV debe asegurarse que está familiarizado con la guía para médicos para prescribir. El médico debe comentar con el paciente los beneficios y los riesgos de la terapia con BEKEMV y proveerle de un manual de información al paciente y de una tarjeta de seguridad.

Los pacientes deben ser instruidos de manera que, en caso de desarrollar fiebre, cefalea acompañada de fiebre y/o rigidez en el cuello o sensibilidad a la luz, deben buscar inmediatamente atención médica ya que estos signos pueden ser indicativos de infección meningocócica.

Excipientes con efecto conocido

Sorbitol

Este medicamento contiene 50 mg de sorbitol (E 420) en cada ml. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben recibir este medicamento. En los pacientes con IHF de más de 2 años de edad, se desarrolla una aversión espontánea a los alimentos que contienen fructosa, que se puede combinar con la aparición de otros síntomas (vómitos, trastornos gastrointestinales, apatía, enlentecimiento del aumento de la talla y el peso). Por lo tanto, antes de administrar BEKEMV, se debe revisar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a los síntomas de IHF. En caso de administración inadvertida y sospecha de intolerancia a la fructosa, la perfusión se debe interrumpir inmediatamente, se debe restablecer una glucemia normal y se debe estabilizar la función de los órganos mediante cuidados intensivos (ver sección 4.3).

Los bebés y los niños (menores de 2 años de edad) podrían no estar diagnosticados de IHF. Los medicamentos que contienen sorbitol/fructosa que se administran por vía intravenosa pueden resultar potencialmente mortales y deben estar contraindicados para esta población (ver las secciones 4.2 y 4.3).

Sodio

Los viales de BEKEMV contienen menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exentos de sodio”. Una vez diluido con solución de glucosa al 5 %, el medicamento está esencialmente “exento de sodio”.

Una vez diluido con cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección, este medicamento contiene 0,34 g de sodio por 180 ml a la dosis máxima, equivalente al 17,0 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Una vez diluido con cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución para inyección, este medicamento contiene 0,18 g de sodio por 180 ml a la dosis máxima, equivalente al 9,0 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Dado el posible efecto inhibitorio de eculizumab sobre la citotoxicidad dependiente de complemento de rituximab, eculizumab puede reducir los efectos farmacodinámicos esperados de rituximab.

El tratamiento crónico con inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV) puede interferir con el mecanismo de reciclaje endosomal del receptor Fc neonatal (FcRn) de los anticuerpos monoclonales tales como eculizumab y, por tanto, reducir las concentraciones séricas de eculizumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

En mujeres en edad fértil, para prevenir el embarazo, se debe considerar el uso de métodos anticonceptivos efectivos, durante al menos 5 meses tras la última dosis del tratamiento con eculizumab.

Embarazo

No hay estudios controlados en mujeres embarazadas tratadas con eculizumab. Datos limitados a un número de mujeres embarazadas expuestas a eculizumab (datos en menos de 300 embarazos) indican que no hay un mayor riesgo de malformación fetal ni de toxicidad fetal/neonatal. Sin embargo, debido a la falta de estudios controlados, las incertidumbres permanecen. Por tanto, en mujeres embarazadas se recomienda realizar un análisis individual de los beneficios y riesgos antes y durante el tratamiento con eculizumab. Si el tratamiento se considera necesario durante el embarazo, se recomienda un control materno y fetal estrecho de acuerdo con las directrices locales.

No se han realizado estudios en animales para la reproducción con eculizumab (ver sección 5.3).

Se sabe que las IgG humanas atraviesan la barrera placentaria humana, por lo que es posible que eculizumab pueda causar la inhibición del complemento terminal en la circulación fetal. Por consiguiente, BEKEMV solo se debe utilizar en mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia

Como los datos disponibles son limitados y sugieren que eculizumab no se excreta en la leche materna, no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes. Sin embargo, debido a los datos limitados disponibles, se deben considerar los beneficios de la lactancia para el desarrollo y la salud, conjuntamente con la necesidad clínica de eculizumab para la madre y cualquier potencial efecto adverso para el niño lactante debido a eculizumab o a la propia afección subyacente de la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de eculizumab para fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BEKEMV sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se obtuvieron datos de seguridad complementarios de 31 estudios clínicos completados que incluyeron 1 503 pacientes expuestos a eculizumab en poblaciones con enfermedades mediadas por el complemento, incluyendo HPN, SHUa, miastenia grave generalizada (MGg) refractaria y trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (TENMO). La reacción adversa más frecuente fue cefalea (tuvo lugar principalmente en la fase de inicio de la administración) y la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas observadas en la notificación espontánea y en los ensayos clínicos completados de eculizumab, incluidos estudios en HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO. Se enumeran, siguiendo el sistema de clasificación de órganos y el término preferido, las reacciones adversas con eculizumab notificadas como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de eculizumab, que incluyen pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria y TENMO, y procedentes de la experiencia poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
Infecciones e infestaciones		Neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal	Infección meningocócica ^b , sepsis, shock séptico, peritonitis, infección del tracto respiratorio inferior, infección fúngica, infección vírica, absceso ^a , celulitis, gripe, infección gastrointestinal, cistitis, infección, sinusitis	Infección por <i>Aspergillus</i> ^c , artritis bacteriana ^c , infección gonocócica del tracto genitourinario, infección por <i>Haemophilus influenzae</i> , impétigo, gingivitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)				Melanoma maligno, síndrome mielodisplásico
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Hemólisis*, factor de coagulación anormal, aglutinación de eritrocitos, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica, hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos				Enfermedad de Graves-Basedow
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Depresión, ansiedad, cambios de humor	Sueños anormales, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareos, disgeusia	Parestesia, temblor	Síncope
Trastornos oculares			Visión borrosa	Irritación de la conjuntiva
Trastornos del oído y del laberinto			Acúfenos, vértigo	
Trastornos cardíacos			Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipertensión	Hipertensión maligna, hipotensión, sofocos, trastorno venoso	Hematoma

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, dolor bucofaríngeo	Disnea, epistaxis, irritación de la garganta, congestión nasal, rinorrea	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal	Estreñimiento, dispepsia, distensión abdominal	Reflujo gastroesofágico, dolor gingival
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, alopecia	Urticaria, eritema, petequias, hiperhidrosis, sequedad de la piel	Dermatitis, despigmentación de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, dolor muscular	Calambres musculares, dolor óseo, dolor de espalda, dolor en el cuello, hinchazón de las articulaciones, dolor de las extremidades	Trismus
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal, disuria, hematuria	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Erección espontánea	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia, fatiga, enfermedad pseudogripal	Edema, molestias torácicas, astenia, dolor torácico, dolor en el lugar de la perfusión, escalofríos	Extravasación, parestesia en el lugar de la perfusión, sensación de calor
Exploraciones complementarias			Incremento de la alanina aminotransferasa, incremento de la aspartato aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamilttransferasa, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina	Test de Coombs positivoc
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Reacciones relacionadas con la perfusión	

Estudios incluidos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiositis (C99-006), MGg (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302), trastorno del espectro de neuromielitis óptica (TENMO) (ECU-NMO-301), glomerulonefritis membranosa idiopática (GNMI) (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), artritis reumatoide (AR) (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU por E. coli productora de la toxina tipo Shiga (STEC-SHU) (C11-001), lupus eritematoso sistémico (LES) (C97-002). MedDRA versión 21.0.

*Ver “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

^a Absceso incluye el siguiente grupo de términos preferentes (PT): absceso en extremidad, absceso colónico, absceso renal, absceso subcutáneo, absceso dental, absceso hepatoesplénico, absceso perirrectal, absceso rectal.

^b Infección meningocócica incluye el siguiente grupo de PT: infección meningocócica, sepsis meningocócica, meningitis meningocócica, infección por *Neisseria*.

^c Reacciones adversas al medicamento (RAM) identificadas en los informes poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En todos los ensayos clínicos, la reacción adversa más grave fue la sepsis meningocócica que se presenta con frecuencia en las infecciones meningocócicas de pacientes tratados con eculizumab (ver sección 4.4).

Se han notificado otros casos de especies de *Neisseria*, incluida la sepsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava* y *Neisseria* spp sin especificar.

Se detectaron anticuerpos a eculizumab en pacientes con HPN. Como ocurre con todas las proteínas, existe un potencial de inmunogenicidad.

En los ensayos clínicos de HPN, los casos de hemólisis han sido notificados en el contexto de olvido o retraso de la administración de la dosis de eculizumab (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos de SHUa, los casos de complicaciones por microangiopatía trombótica han sido notificados en el contexto de la omisión o retraso de la dosis de eculizumab.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos y adolescentes con HPN (de 11 a menores de 18 años de edad) incluidos en el estudio M07-005 de población pediátrica con HPN, el perfil de seguridad fue similar al perfil observado en la población de pacientes adultos con HPN. La reacción adversa reportada más frecuente en la población pediátrica fue dolor de cabeza.

Otra población especial

Población de edad avanzada

No se notificaron diferencias globales de seguridad entre los pacientes con MGg refractaria de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes (< 65 años) (ver sección 5.1).

Pacientes con otras enfermedades

Datos de seguridad obtenidos de otros ensayos clínicos

Se han obtenido datos de seguridad suplementarios de 12 estudios clínicos completados en los que 934 pacientes con otras enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron expuestos a eculizumab. Un paciente no vacunado al que se diagnosticó glomerulonefropatía membranosa idiopática desarrolló meningitis meningocócica. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedades distintas de la HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO fueron similares a las que se notificaron en pacientes con HPN, SHUa, MGg refractaria o TENMO (ver tabla 1 arriba). No han aparecido reacciones adversas específicas de estos estudios clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes inmunosupresores selectivos, código ATC: L04AA25

BEKEMV es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos; www.ema.europa.eu.

BEKEMV es un anticuerpo monoclonal IgG_{2/4κ} humanizado recombinante que se une a la proteína del complemento C5 humana e inhibe la activación del complemento terminal. El anticuerpo de BEKEMV se compone de regiones constantes humanas y de regiones determinantes de complementariedad murinas injertadas en una estructura marco humana en los segmentos variables de las cadenas pesada y ligera. BEKEMV se compone de dos cadenas pesadas de 448 aminoácidos y dos cadenas ligeras de 214 aminoácidos, y tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

BEKEMV se produce en la estirpe celular CHO y se purifica por cromatografía de intercambio iónico y de afinidad. El proceso de fabricación del principio activo a granel también incluye pasos de inactivación y eliminación de virus específicos.

Mecanismo de acción

Eculizumab, el principio activo de BEKEMV, es un inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5 con gran afinidad, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9 del complemento terminal. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos.

En pacientes con HPN, la activación incontrolada del complemento terminal y la consecuente hemólisis intravascular mediada por el complemento quedan bloqueadas mediante el tratamiento con BEKEMV.

En la mayoría de pacientes con HPN, son suficientes concentraciones séricas de eculizumab de aproximadamente 35 µg/ml para lograr una inhibición prácticamente completa de la hemólisis intravascular.

En la HPN, la administración crónica de BEKEMV produjo una reducción rápida y sostenida de la actividad hemolítica mediada por el complemento.

Eficacia clínica y seguridad

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La seguridad y la eficacia de eculizumab en pacientes con HPN con hemólisis se evaluaron en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración (C04-001). Los

pacientes con HPN también fueron tratados con eculizumab en un estudio de 52 semanas de un único brazo (C04-002) y en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Los pacientes recibieron vacunación meningocócica antes de la administración de eculizumab. En todos los estudios, la dosis de eculizumab fue de 600 mg cada 7 ± 2 días durante 4 semanas; a continuación, 900 mg administrados 7 ± 2 días y, después, 900 mg cada 14 ± 2 días durante el resto del estudio. Eculizumab se administró mediante perfusión intravenosa durante 25 - 45 minutos (35 minutos \pm 10 minutos). También se inició un registro observacional no intervencionista en pacientes con HPN (M07-001) para caracterizar la historia natural de la HPN en pacientes no tratados y los resultados clínicos durante el tratamiento con eculizumab.

En el estudio C04-001 (TRIUMPH), pacientes con HPN que habían recibido al menos 4 transfusiones en los 12 meses anteriores, con confirmación mediante citometría de flujo de por lo menos un 10 % de células HPN y con un recuento de plaquetas de, como mínimo, 100 000/ μ l, se distribuyeron aleatoriamente al grupo de eculizumab (n = 43) o al grupo de placebo (n = 44). Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a un período de observación inicial para confirmar la necesidad de una transfusión de eritrocitos y para identificar la concentración de hemoglobina (el "nivel predefinido") que definiría los resultados de transfusión y estabilización de hemoglobina de cada paciente. El nivel predefinido de la hemoglobina fue inferior o igual a 9 g/dl en pacientes con síntomas e inferior o igual a 7 g/dl en pacientes sin síntomas. Las principales variables de eficacia fueron la estabilización de la hemoglobina (pacientes que mantuvieron una concentración de hemoglobina por encima del nivel predefinido y evitaron transfusiones de eritrocitos durante todo el período de 26 semanas) y la necesidad de transfusión sanguínea. La fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud fueron variables secundarias relevantes.

La hemólisis se monitorizó principalmente mediante la medición de la concentración sérica de LDH, y la proporción de eritrocitos HPN se controló mediante mediciones por citometría de flujo. Los pacientes que recibían anticoagulantes y corticoesteroides sistémicos antes de participar en el estudio, continuaron el tratamiento con estos medicamentos. Las características basales principales fueron homogéneas en ambos grupos (ver tabla 2).

En el estudio no controlado C04-002 (SHEPHERD), los pacientes con HPN que habían recibido al menos una transfusión en los 24 meses anteriores y que tenían al menos unos valores mínimos de 30 000 plaquetas/ μ l recibieron eculizumab durante un período de 52 semanas. Los tratamientos concomitantes fueron agentes antitrombóticos en un 63 % de los pacientes y corticoesteroides sistémicos en un 40 % de los pacientes. Las características basales se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Datos demográficos y características de los pacientes en C04-001 y C04-002

Parámetro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	Ecuzumab N = 97
Media de edad (DE)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexo, mujeres (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antecedentes de anemia aplásica o SMD (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Tratamiento concomitante con esteroides o inmunodepresores (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Interrupción del tratamiento	10	2	1
Concentrado de eritrocitos en los 12 meses anteriores (mediana [trimestres 1 y 3])	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Hb media (g/dl) en el nivel predefinido (DE)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/D
LDH antes del tratamiento (mediana, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0

Parámetro	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Hemoglobina libre basal (antes de iniciar el estudio) (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

En el estudio TRIUMPH, los pacientes tratados con eculizumab presentaron una hemólisis significativamente reducida ($p < 0,001$) que dio lugar a mejoras en la anemia a juzgar por una mayor estabilización de la hemoglobina y por una menor necesidad de transfusiones de eritrocitos en comparación con los pacientes tratados con placebo (ver tabla 3). Estos efectos se observaron entre pacientes de cada uno de los tres estratos de transfusión de eritrocitos previos al estudio (4 - 14 unidades; 15 - 25 unidades; > 25 unidades). Después de 3 semanas de tratamiento con eculizumab, los pacientes notificaron menor fatiga y mayor calidad de vida relacionada con la salud. Debido al tamaño de la muestra y la duración del estudio, no pudieron determinarse los efectos de eculizumab sobre episodios trombóticos. En el estudio SHEPHERD, 96 de los 97 pacientes participantes completaron el estudio (un paciente murió tras un episodio trombótico). Una reducción en la hemólisis intravascular, medida por la concentración sérica de LDH, se mantuvo durante el período de tratamiento y permitió evitar un mayor número de transfusiones, así como una menor necesidad de transfusiones de eritrocitos y menor fatiga (ver tabla 3).

Tabla 3. Resultados de eficacia en C04-001 y C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Valor <i>p</i>	Eculizumab N = 97	Valor <i>p</i>
Porcentaje de pacientes con concentraciones de hemoglobina estabilizadas al final del estudio	0	49	< 0,001	N/D	
Concentrados de eritrocitos transfundidos durante el tratamiento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Sin necesidad de transfusiones durante el tratamiento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Concentración de LDH al final del estudio (mediana, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC del LDH al final del estudio (mediana, U/l por día)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Hemoglobina libre al final del estudio (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fatiga (magnitud del efecto)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Los resultados del estudio C04-002 hacen referencia a comparaciones de los valores previos al tratamiento frente a los posteriores al tratamiento.

De los 195 pacientes procedentes de los estudios C04-001, C04-002 y otros estudios iniciales, los pacientes con HPN tratados con eculizumab se incluyeron en un estudio de extensión a largo plazo (E05-001). Todos los pacientes experimentaron una reducción de la hemólisis intravascular a lo largo de todo el tiempo de exposición a eculizumab que duró de 10 a 54 meses. Se observaron menos episodios trombóticos con el tratamiento con eculizumab que durante el mismo período de tiempo previo al tratamiento. Sin embargo, este hallazgo se observó en ensayos clínicos no controlados.

El registro de HPN (M07-001) se utilizó para evaluar la eficacia de eculizumab en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusiones de hematíes. Estos pacientes tuvieron una alta actividad de la enfermedad definida como hemólisis elevada ($LDH \geq 1,5 \times LSN$) y la presencia de uno o más síntomas clínicos relacionados; fatiga, hemoglobinuria, dolor abdominal, falta de aliento (disnea), anemia (hemoglobina < 100 g/l), acontecimiento adverso vascular grave (incluyendo trombosis), disfagia o disfunción eréctil.

En el registro de HPN, se observó que los pacientes tratados con eculizumab tuvieron una reducción en la hemólisis y síntomas asociados. A los 6 meses, los pacientes tratados con eculizumab sin antecedentes de transfusiones de hematíes tuvieron una reducción significativa ($p < 0,001$) de los niveles de LDH (mediana de LDH de 305 U/l; ver tabla 4). Además, el 74 % de los pacientes sin antecedentes de transfusiones y tratados con eculizumab experimentó mejoras clínicamente significativas en la escala de fatiga-FACIT (por ejemplo, incremento de 4 puntos o más) y el 84 % en la escala de fatiga-EORTC (por ejemplo, disminución de 10 puntos o más).

Tabla 4. Resultados de eficacia (concentraciones de LDH y FACIT-fatiga) en pacientes con HPN sin antecedentes de transfusión en M07-001

Parámetro	M07-001
	Eculizumab Sin transfusión
Concentración basal de LDH (mediana, U/l)	N = 43 1 447
Concentración de LDH a los 6 meses (mediana, U/l)	N = 36 305
FACIT-fatiga, puntuación basal (mediana)	N = 25 32
FACIT-fatiga, puntuación disponible en la última valoración	N = 31 44

FACIT-fatiga se mide en una escala de 0 a 52, los valores más altos indican menos fatiga

Población pediátrica

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Un total de 7 pacientes pediátricos, con un peso medio de 57,2 kg (rango de 48,6 a 69,8 kg) y edad de entre 11 a 17 años (media de edad de 15,6 años) de HPN recibieron eculizumab en el estudio M07-005.

El tratamiento con eculizumab en el régimen de dosificación propuesto en la población pediátrica fue asociado a una reducción de la hemólisis intravascular, medida por la reducción de los niveles séricos de LDH. En los resultados también se encontró una marcada reducción de las transfusiones sanguíneas y una tendencia a la mejora del estado general. La eficacia del tratamiento con eculizumab en pacientes pediátricos con HPN pareció ser consistente con la observada en los pacientes con HPN adultos incluidos en los estudios pivotaes de HPN (C04-001 y C04-002) (ver tablas 3 y 5).

Tabla 5. Resultados de eficacia en la población pediátrica con HPN en el estudio M07-005

	Media (DE)	Valor p	
		Rango con signo de Wilcoxon	Prueba t pareada
Cambio del valor basal a las 12 semanas del valor LDH (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336

	Media (DE)	Valor p	
		Rango con signo de Wilcoxon	Prueba t pareada
LDH AUC (U/l × Día)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Cambio del valor basal a las 12 semanas de la hemoglobina libre en plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Cambio del valor basal del tamaño de clona Tipo III RBC (porcentaje de células afectadas)	1,80 (358,1)		
Cambio del valor basal a las 12 semanas del valor PedsQL™4.0 escala genérica (pacientes)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™4.0 escala genérica (padres)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™ fatiga multidimensional (pacientes)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Cambio del valor basal a las 12 semanas del PedsQL™ fatiga multidimensional (padres)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética y metabolismo del principio activo

Biotransformación

Los anticuerpos humanos sufren digestión endocítica en las células del sistema reticuloendotelial. Eculizumab contiene solo aminoácidos naturales y no tiene metabolitos activos conocidos. Los anticuerpos humanos se catabolizan principalmente por enzimas lisosómicas formando aminoácidos y péptidos pequeños.

Eliminación

No se han realizado ensayos específicos para evaluar las vías de excreción/eliminación hepática, renal, pulmonar ni gastrointestinal de eculizumab. En el riñón normal, los anticuerpos no se excretan y no se filtran debido a su tamaño.

Parámetros farmacocinéticos

Se ha utilizado un modelo monocompartimental para estimar los parámetros farmacocinéticos tras múltiples dosis en 40 pacientes con HPN. El aclaramiento medio fue de $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, el volumen medio de distribución fue de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, y la semivida media de eliminación fue de $11,3 \pm 3,4$ días. El estado de equilibrio se alcanza en 4 semanas con la pauta de administración para HPN en adultos.

En pacientes con HPN la actividad farmacodinámica presenta correlación directa con las concentraciones séricas de eculizumab, y el mantenimiento de las concentraciones mínimas iguales o superiores a 35 µg/ml provoca un bloqueo prácticamente completo de la actividad hemolítica en la mayoría de los pacientes con HPN.

El aclaramiento y la vida media de eculizumab también fueron evaluados durante las intervenciones de intercambio plasmático. El intercambio de plasma dio lugar a una disminución de aproximadamente el 50 % de las concentraciones de eculizumab después de una intervención de 1 hora y la vida media de eliminación de eculizumab se redujo a 1,3 horas.

La actividad farmacodinámica medida utilizando concentraciones de C5 libre de $< 0,5 \mu\text{g/ml}$ se correlaciona con un bloqueo prácticamente completo de la actividad del complemento terminal en los pacientes con HPN.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos específicos para evaluar la farmacocinética de eculizumab en poblaciones especiales de pacientes identificadas por el sexo, la raza, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática.

Un análisis farmacocinético de la población con los datos obtenidos de los estudios de eculizumab mostró que el sexo, la raza, la edad (ancianos) o la presencia de insuficiencia renal o hepática no afectan a la FC de eculizumab. El peso corporal fue una covariable significativa que se tradujo en una menor eliminación de eculizumab en los pacientes pediátricos que requerían una dosificación basada en el peso corporal para los pacientes pediátricos.

Población pediátrica

La farmacocinética de eculizumab en pacientes pediátricos con HPN (de edades comprendidas entre 11 a menores de 18 años) con pautas posológicas basadas en el peso corporal fue evaluada en el estudio M07-005.

El peso fue una covariable significativa que se tradujo en una menor eliminación de eculizumab de $0,0105 \text{ l/h}$ en los pacientes adolescentes con HPN.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La especificidad de eculizumab por C5 en el suero humano se evaluó en dos estudios *in vitro*.

La reactividad cruzada tisular de eculizumab se evaluó determinando la unión a una serie de 38 tejidos humanos. Los resultados de la expresión de C5 en la serie de tejidos humanos examinada en este estudio coinciden con los datos publicados, ya que se ha notificado la expresión de C5 en el músculo liso, el músculo estriado y el epitelio del túbulo proximal renal. No se observó reactividad tisular cruzada inesperada.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con eculizumab debido a la ausencia de actividad farmacológica en animales.

En un estudio de toxicidad de 26 semanas realizado en ratones que tenían un anticuerpo sustitutivo dirigido contra el C5 murino, el tratamiento no afectó a ninguno de los parámetros de toxicidad examinados. Durante el estudio se observó un bloqueo eficaz de la actividad hemolítica tanto en ratones hembra como en machos.

No se han observado acontecimientos ni efectos adversos relacionados de forma clara con el tratamiento en los estudios de toxicidad para la reproducción realizados en ratones utilizando un anticuerpo subrogado, inhibidor del complemento terminal, que es usado para evaluar la seguridad del bloqueo C5 en la reproducción. Estos estudios incluyeron una evaluación de la fertilidad, del desarrollo embrionario en las primeras fases y de la toxicidad para el desarrollo prenatal y posnatal.

Cuando la exposición materna al anticuerpo se produjo durante la organogénesis, se observaron dos casos de displasia retiniana y un caso de hernia umbilical entre 230 crías de madres expuestas a la dosis más alta de anticuerpo (unas 4 veces la dosis máxima de eculizumab recomendada en humanos, sobre la base de una comparación del peso corporal). Sin embargo, la exposición no aumentó la pérdida fetal o la muerte neonatal.

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinogénico y la genotoxicidad de eculizumab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético
Hidróxido sódico
Ácido edético (EDTA)
Sorbitol (E 420)
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

3 años

Tras la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física en las siguientes condiciones:

- Bolsas IV de poliolefina: 14 días entre 2 °C y 8 °C, seguidos de hasta 48 horas entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente
- Bolsas IV de PVC: 48 horas entre 2 °C y 8 °C o a temperatura ambiente

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento son responsabilidad del usuario y, normalmente, no deben exceder las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los viales de BEKEMV pueden mantenerse en el envase original fuera de la nevera durante un único periodo de tiempo de hasta 7 días. Al final de este periodo, el producto se puede volver a guardar en la nevera.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial (vidrio de tipo I) con un tapón de elastómero y un precinto de aluminio con tapa levadiza.

Tamaño de envase de un vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la administración, hay que inspeccionar visualmente la solución de BEKEMV para comprobar que no presente partículas o cambios de color.

Instrucciones

La dilución debe realizarse de acuerdo con las normas de buenas prácticas, especialmente en lo referente a la asepsia.

Extraiga del vial o los viales la cantidad total de BEKEMV utilizando una jeringa estéril.

Transfiera la dosis recomendada a una bolsa de perfusión.

Diluya BEKEMV hasta alcanzar una concentración final de 5 mg/ml mediante la adición a la bolsa de perfusión utilizando como diluyente cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) solución para inyección, cloruro sódico 4,5 mg/ml (0,45 %) solución para inyección o solución glucosada al 5 %, en agua como diluyente.

El volumen final de una solución diluida de 5 mg/ml es de 60 ml para las dosis de 300 mg, 120 ml para las dosis de 600 mg y 180 ml para las dosis de 900 mg. La solución debe ser transparente e incolora.

Agite suavemente la bolsa de perfusión con la solución diluida para asegurarse de que el producto y el disolvente quedan bien mezclados.

Deje que la solución diluida se atempere antes de administrarla, dejándola a temperatura ambiente.

Deseche el medicamento que haya quedado en el vial, ya que no contiene conservantes.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/23/1727/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 19 abril 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.