

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BEKEMV 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler (IgG_{2/4κ}) Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie hergestellt wird.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Die Lösung enthält 50 mg Sorbitol pro ml. Jede Durchstechflasche enthält 1 500 mg Sorbitol. Jede Durchstechflasche mit 30 ml enthält 3,0 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Lösung, pH-Wert 5,2 und einer Osmolalität von ungefähr 250 - 350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BEKEMV wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit

- Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (siehe Abschnitt 5.1).
- Atypischem Hämolytisch-Urämischem Syndrom (aHUS) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

BEKEMV muss von einer medizinischen Fachkraft und unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und Erkrankungen der Nieren angewendet werden.

Für Patienten, welche die Infusionen im Krankenhaus bzw. in der ambulanten ärztlichen Versorgung gut vertragen haben, kann eine Heiminfusion in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Heiminfusionen erhalten kann, sollte nach entsprechender Prüfung auf Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen. Heiminfusionen müssen von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft angewendet werden.

Dosierung

PNH bei Erwachsenen

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen angewendet wird.
- Erhaltungsphase: 900 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten) in Woche 5 angewendet wird, gefolgt von 900 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1).

aHUS bei Erwachsenen

Das Dosierungsschema zur Behandlung von aHUS bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 900 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen angewendet wird.
- Erhaltungsphase: 1 200 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten) in Woche 5 angewendet wird, gefolgt von 1 200 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS mit einem Körpergewicht von 40 kg und darüber werden mit der empfohlenen Dosierung für Erwachsene behandelt.

BEKEMV ist bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Kindern und Jugendlichen über 2 Jahren mit PNH und aHUS mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird BEKEMV folgendermaßen dosiert:

Körpergewicht des Patienten	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30 bis < 40 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 bis < 30 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 bis < 20 kg	600 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 bis < 10 kg	300 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

Eculizumab wurde bei Patienten mit PNH, die weniger als 40 kg wiegen, nicht untersucht. Die Dosierung für Eculizumab bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und einem Körpergewicht unter 40 kg entspricht der gewichtsbasierten Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche mit aHUS. Auf der Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Daten, die bei mit Eculizumab behandelten Patienten mit aHUS und PNH vorliegen, wird erwartet, dass dieses körpergewichtsbasierte Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen zu einem ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen führt.

Bei gleichzeitiger Plasmapherese (PP), gleichzeitigem Plasmaaustausch (PE) oder gleichzeitiger Infusion mit Fresh Frozen Plasma (PI) ist eine zusätzliche Gabe von BEKEMV erforderlich, wie unten beschrieben:

Art der Plasmaintervention	Letzte BEKEMV-Dosis	Zusätzliche BEKEMV-Dosis nach jeder Intervention mit PP/PE/PI	Zeitpunkt der zusätzlichen BEKEMV-Dosis
Plasmapherese oder Plasmaaustausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung
	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	
Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion	60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion

Abkürzungen: PP/PE/PI = Plasmapherese/Plasmaaustausch/Plasmainfusion

Überwachung der Behandlung

Patienten mit aHUS sollen hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Labormedizinische Überwachung bei aHUS).

Die BEKEMV-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

BEKEMV kann bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter angewendet werden. Es gibt keine Hinweise, die darauf hindeuten, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung älterer Menschen erforderlich sind. Die Erfahrungen mit Eculizumab in dieser Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BEKEMV wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

BEKEMV darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden. BEKEMV sollte nur als intravenöse Infusion angewendet werden, wie nachstehend beschrieben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte BEKEMV-Lösung soll durch intravenöse Infusion über 25-45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) bei erwachsenen und 1-4 Stunden bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe

angewendet werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte BEKEMV-Lösung während der Anwendung am Patienten vor Licht zu schützen.

Die Patienten sollten nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Anwendung von BEKEMV eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen zwei Stunden und bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

Es liegen begrenzte unterstützende Sicherheitsdaten zu Infusionen im häuslichen Umfeld vor. Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen im häuslichen Umfeld, wie z. B. die Verfügbarkeit einer Notfallversorgung bei Infusionsreaktionen oder Anaphylaxie, werden empfohlen.

Infusionsreaktionen werden in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Eculizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

BEKEMV ist kontraindiziert bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI). Vor Beginn der Behandlung muss eine HFI anhand altersgemäßer klinischer Symptome ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

BEKEMV ist bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert, da bei diesen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie mit BEKEMV darf nicht eingeleitet werden bei Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

- mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis*.
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich BEKEMV bei PNH-Patienten auf die aplastische Komponente der Anämie auswirkt.

Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht BEKEMV die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Anwendung von BEKEMV geimpft werden, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der BEKEMV-Therapie überwiegt das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit BEKEMV früher als 2 Wochen nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen alle verfügbaren Serogruppen einschließlich A, C, Y, W 135 und B werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH) und TMA (aHUS). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet. Sepsis ist eine häufige Form von Meningokokkeninfektion bei Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollen auf frühe Anzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollen über diese Anzeichen und Symptome sowie über die einzuleitenden Schritte für eine sofortige ärztliche Behandlung informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der BEKEMV-Behandlung sprechen und ihnen den Leitfaden für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen und die Patientenkarte aushändigen (Beschreibung siehe Packungsbeilage).

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte die Therapie mit BEKEMV bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Patienten könnten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, insbesondere mit *Neisseria* und bekapselten Bakterien, aufweisen. Es wurden schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen berichtet.

Die Patienten sollen auf die Hinweise in der Packungsbeilage aufmerksam gemacht werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwerwiegende Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollen die Patienten dahingehend beraten, wie man einer Gonorrhoe vorbeugen kann.

Infusionsreaktionen

Die Anwendung von BEKEMV kann zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen könnten. In klinischen Studien zu Eculizumab kam es bei 1 (0,9 %) der Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Eculizumab erforderte. Bei keinem der Patienten mit PNH oder aHUS kam es zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Eculizumab erforderte. Bei allen Patienten mit schweren Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion soll die Anwendung von BEKEMV unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Eculizumab können sich Antikörper gegen Eculizumab entwickeln. Es wurde keine offensichtliche Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Immunisierung

Vor Beginn der Therapie mit BEKEMV wird empfohlen, dass Patienten mit PNH und aHUS die gemäß den geltenden Impfrichtlinien empfohlenen Impfungen erhalten. Darüber hinaus müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Anwendung von BEKEMV gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der BEKEMV-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit BEKEMV früher als 2 Wochen nach einer tetavalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaphylaxe erhalten. Impfstoffe gegen alle verfügbaren Serogruppen einschließlich A, C, Y, W 135 und B, werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden (siehe Abschnitt Meningokokkeninfektion).

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden. Dabei müssen die nationalen Impfempfehlungen für die jeweiligen Altersgruppen strikt eingehalten werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH) und TMA (aHUS). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Therapie mit Antikoagulanzen

Die Behandlung mit BEKEMV sollte die Therapie mit Antikoagulanzen nicht verändern.

Labormedizinische Überwachung bei PNH

PNH-Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer intravaskulären Hämolyse einschließlich der Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel im Serum überwacht werden. PNH-Patienten, die mit BEKEMV behandelt werden, sollten durch Messung der LDH-Spiegel auf eine intravaskuläre Hämolyse entsprechend überwacht werden. Gegebenenfalls kann während der Erhaltungsphase eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14 ± 2 Tagen (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Labormedizinische Überwachung bei aHUS

aHUS-Patienten, die mit BEKEMV behandelt werden, sollten durch Messung der Thrombozytenzahl, der Serum-LDH-Spiegel und der Serum-Kreatinin-Spiegel auf Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Gegebenenfalls kann während der Erhaltungsphase eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14 ± 2 Tagen (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn PNH-Patienten die Behandlung mit BEKEMV abbrechen, sollen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist durch Serum-LDH-Werte über dem Ausgangswert zusammen mit Folgendem erkennbar: absolute Abnahme der Größe des PNH-Klons um mehr als 25 % (nicht eingerechnet Verdünnungseffekte aufgrund von Transfusionen) in einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von < 5 g/dl oder eine Abnahme von > 4 g/dl in einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderung des Geisteszustandes; Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegels um 50 % oder Thrombose. Überwachen Sie jeden Patienten, der BEKEMV absetzt, für mindestens 8 Wochen, um eine schwere Hämolyse oder andere Reaktionen zu erkennen.

Wenn nach dem Absetzen von BEKEMV eine schwere Hämolyse auftritt, ziehen Sie folgende Verfahren/Therapien in Erwägung: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat) oder Austauschtransfusion, falls mittels Durchflusszytometrie festgestellt wird, dass die PNH-Erythrozyten > 50 % der Gesamt-Erythrozyten ausmachen; Antikoagulanzen; Corticosteroide oder erneute Anwendung von BEKEMV. In klinischen PNH-Studien brachen 16 Patienten die Behandlung mit Eculizumab ab. Eine schwere Hämolyse wurde nicht beobachtet.

Behandlungsabbruch bei aHUS

Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wurden bei einigen Patienten frühestens nach 4 bis zu 127 Wochen nach Unterbrechung der Eculizumab Therapie beobachtet. Eine Unterbrechung der Therapie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn diese medizinisch begründet ist.

In klinischen Studien bei aHUS unterbrachen 61 Patienten (21 pädiatrische Patienten) die Behandlung mit Eculizumab, mit einer anschließenden Folgeüberwachung von im Median 24 Wochen. Bei 12 Patienten konnten 15 schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. Bei weiteren 2 Patienten, die eine geringere Dosierung außerhalb des zugelassenen Dosierungsschemas erhielten (siehe Abschnitt 4.2), traten 2 schwere TMA-Komplikationen auf. Schwere TMA-Komplikationen traten bei Patienten unabhängig davon auf, ob sie eine identifizierte genetische Mutation, hoch riskante Polymorphismen oder Autoantikörper aufwiesen. Bei diesen Patienten traten weitere schwerwiegende medizinische Komplikationen auf, darunter eine starke Verschlechterung der Nierenfunktion, krankheitsbedingte Krankenhauseinweisungen und das Fortschreiten der Erkrankung bis zum terminalen Nierenversagen mit Dialysepflicht. Trotz Wiederaufnahme der Eculizumab Therapie nach der Unterbrechung kam es bei einem Patienten zum terminalen Nierenversagen.

Wenn aHUS-Patienten die Behandlung mit BEKEMV abbrechen, sollen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Die Überwachung kann zur Prognose oder Verhütung von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie bei aHUS Patienten nach Absetzen von BEKEMV nicht ausreichend sein.

Schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie nach Absetzen sind zu erkennen (i) am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter: Verringerung der Thrombozytenzahl um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor BEKEMV-Behandlung oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der BEKEMV-Behandlung; Anstieg des Serum-Kreatinins um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor BEKEMV-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der BEKEMV-Behandlung; Anstieg der Serum-LDH um $\geq 25\%$ im Vergleich zum Ausgangswert vor BEKEMV-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der BEKEMV-Behandlung oder (ii) am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Veränderung des Geisteszustands oder Krampfanfälle; Angina pectoris oder Dyspnoe oder Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von BEKEMV schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie auftreten, sollen eine Fortsetzung der BEKEMV-Behandlung, unterstützende Maßnahmen durch Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder geeignete organspezifische supportive Maßnahmen wie eine Dialyse zur Unterstützung der Nierenfunktion, eine mechanische Beatmung zur Unterstützung der Atemfunktion oder eine Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

Schulungsmaterialien

Alle Ärzte, die beabsichtigen, BEKEMV zu verschreiben, müssen mit dem Leitfaden für Angehörige der Heilberufe vertraut sein. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken einer BEKEMV-Behandlung mit den Patienten besprechen und ihnen den Leitfaden für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen und die Patientenkarte aushändigen.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie bei Fieber, Kopfschmerzen in Verbindung mit Fieber und/oder Nackensteifigkeit oder Lichtempfindlichkeit ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten, da diese Anzeichen für eine Meningokokkeninfektion sein können.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitol

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 50 mg Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten. Bei Patienten mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, kann sich eine spontane Abneigung gegen Fructose-haltige Lebensmittel entwickeln, die auch mit ersten Symptomen einhergehen kann (Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Apathie, Wachstumsverzögerung und verzögerte Gewichtszunahme). Deshalb ist vor der Anwendung von

BEKEMV für jeden Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome zu erheben. Im Falle einer unbeabsichtigten Anwendung und des Verdachts einer Fructoseintoleranz muss die Infusion umgehend gestoppt werden, ein normaler Blutzuckerspiegel wieder hergestellt und die Organfunktionen intensivmedizinisch stabilisiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) wurde eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten, können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Natrium

BEKEMV-Durchstechflaschen enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Nach Verdünnung mit 5 % Glucoselösung ist das Arzneimittel nahezu „natriumfrei“.

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,34 g Natrium pro 180 ml mit der maximalen Dosis, entsprechend 17,0 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Nach Verdünnung mit 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,18 g Natrium pro 180 ml mit der maximalen Dosis, entsprechend 9,0 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 3,0 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Durchstechflasche (30-ml-Durchstechflasche). Dies entspricht 0,3 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für erwachsene Patienten und pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 10 kg und 0,6 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis < 10 kg. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Eculizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Eculizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern.

Es wurde gezeigt, dass Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) und eine Infusion von Fresh Frozen Plasma (PI) die Eculizumab-Serumspiegel senken. In diesen Fällen ist eine zusätzliche Dosis Eculizumab erforderlich. Siehe Abschnitt 4.2 für Hinweise zur gleichzeitigen Behandlung mit PE, PP oder PI.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) kann zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Eculizumab führen. Es ist genau auf eine verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit neonatalen Fc-Rezeptorblockern (FcRn) kann die systemische Exposition verringern und die Wirksamkeit von Eculizumab reduzieren. Es ist genau auf eine verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode zur Verhinderung einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Eculizumab-Dosis in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine gut kontrollierten Studien bei Schwangeren vor, die mit Eculizumab behandelt wurden. Daten zu einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften, die Eculizumab ausgesetzt waren (Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) deuten darauf hin, dass kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität besteht. Aufgrund des Fehlens gut kontrollierter Studien bestehen jedoch Unsicherheiten. Daher wird vor Beginn und während der Behandlung mit Eculizumab bei Schwangeren eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse empfohlen. Sollte diese Behandlung während einer Schwangerschaft für notwendig erachtet werden, wird eine enge Überwachung von Mutter und Fetus entsprechend den lokalen Leitlinien empfohlen.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke, und demzufolge kann Eculizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Deshalb sollte BEKEMV einer Schwangeren nur dann gegeben werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten, da aus den verfügbaren begrenzten Daten hervorgeht, dass Eculizumab nicht in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Einschränkungen der verfügbaren Daten sollte jedoch der Nutzen des Stillens für Entwicklung und Gesundheit des Kindes zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter für Eculizumab und potenziellen unerwünschten Wirkungen auf das gestillte Kind durch Eculizumab oder die Grunderkrankung der Mutter in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität mit Eculizumab durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BEKEMV hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 33 klinischen Studien erhoben, in denen 1 555 Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), mit Eculizumab behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerz (trat am häufigsten in der Induktionsphase der Behandlung auf). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokken-Infektion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen aus Spontanberichten und abgeschlossenen klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich Studien bei PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD. Nebenwirkungen

von Eculizumab wurden berichtet mit der Häufigkeit: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und sind unter den Systemorganklassen als bevorzugte Bezeichnung gelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die aus den klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, und seit der Markteinführung berichtet wurden

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, oraler Herpes	Meningokokken-Infektion ^b , Sepsis, septischer Schock, Peritonitis, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Virusinfektion, Abszess ^a , Zellulitis, Influenza, Gastrointestinalinfektion, Zystitis, Infektion, Sinusitis, Gingivitis	Aspergillusinfektion ^c , Arthritis bakteriell ^c , Gonokokken-Infektion des Urogenitaltrakts, <i>Haemophilus</i> -Infektion, Impetigo	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				bösartiges Melanom, Myelodysplastisches Syndrom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Anämie	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Hämolyse*, anomaler Gerinnungsfaktor, Erythrozytenagglutination, Koagulopathie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit		
Endokrine Erkrankungen				Grave-Krankheit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert		

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression, Angst, Stimmungsschwankungen, Schlafstörung	Abnorme Träume	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Parästhesie, Tremor, Dysgeusie, Synkope		
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen	Bindehautreizung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		
Herzerkrankungen			Palpitation		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Akzelerierte Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Venenerkrankung	Hämatom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Schmerzen im Oropharynx	Dyspnoe, Epistaxis, Rachenreizung, Nasenverstopfung, Rhinorrhoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz	Obstipation, Dyspepsie, Bauch aufgetrieben	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischschmerz	
Leber- und Gallenerkrankungen			Alaninaminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Ikterus	Leberverletzung ^d
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Pruritus, Alopezie	Urtikaria, Erythem, Petechien, Hyperhidrosis, trockene Haut, Dermatitis	Hautdepigmentierung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität	Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen	Trismus, Gelenkschwellung	

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Dysurie, Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Spontane Peniserektion	Menstruelle Erkrankung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Fieber, Ermüdung/Fatigue, grippeähnliche Erkrankung	Ödeme, Brustkorb-beschwerden, Asthenie, Brustkorbschmerz, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost	Extravasat, Parästhesie an der Infusionsstelle, Wärmegefühl	
Untersuchungen			Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt	Coombs-Test positiv ^c	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			

Einbezogene Studien: Asthma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), refraktäre gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA Version 26.1.

* Siehe „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen“.

^a Abszess umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PTs): Abszess Gliedmaße, Kolonabszess, Nierenabszess, subkutaner Abszess, Zahnabszess, Leberabszess, perirektaler Abszess, Rektalabszess.

^b Meningokokken-Infektion umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PT): Meningokokken-Infektion, Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis.

^c In Berichten nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

^d Häufigkeit auf Grundlage der Daten nach Markteinführung nicht abschätzbar.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung in allen klinischen Studien war das Auftreten einer Meningokokken-Sepsis, welche eine häufige Form einer Meningokokkeninfektion bei Patienten ist, die mit Eculizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Fälle von *Neisseria*-Arten wurden berichtet, einschließlich Sepsis durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, und unspezifizierten *Neisseria spp.*

Bei PNH- und aHUS-Patienten wurden Antikörper gegen Eculizumab nachgewiesen. Wie bei allen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität.

Nach ausgesetzten oder verspäteten Eculizumab-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung der PNH wurden Fälle von Hämolysen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach ausgesetzten oder verspäteten Eculizumab-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung des aHUS wurden Fälle von Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen PNH-Patienten (Alter 11 bis unter 18 Jahre), die an der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen PNH-Patienten. Die häufigste Nebenwirkung bei Kindern und Jugendlichen war Kopfschmerz.

Bei pädiatrischen aHUS-Patienten (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre), die an den aHUS-Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen aHUS-Patienten. Die Sicherheitsprofile der verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen erscheinen vergleichbar.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit zwischen älteren (≥ 65 Jahre) und jüngeren (< 65 Jahre) Patienten mit refraktärer gMG berichtet (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit anderen Erkrankungen

Sicherheitsdaten aus anderen klinischen Studien

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 12 abgeschlossenen klinischen Studien erhoben, in denen 934 Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD mit Eculizumab behandelt wurden. Bei einem ungeimpften Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulonephropathie trat eine Meningokokkenmeningitis auf. Die bei Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD gemeldeten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei Patienten mit PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD (siehe Tabelle 1 oben). Aus diesen klinischen Studien gingen keine spezifischen Nebenwirkungen hervor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In keiner der klinischen Studien wurden Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04AJ01

BEKEMV ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

BEKEMV ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG_{2/4k}-Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Der BEKEMV-Antikörper enthält humane konstante Regionen und murine Komplementaritätsbestimmende Regionen, die auf die variablen Regionen der leichten und schweren Ketten des humanen Gerüsts (Framework) aufgesetzt sind. BEKEMV besteht aus zwei schweren Ketten mit 448 Aminosäuren und zwei leichten Ketten mit 214 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 148 kDa.

BEKEMV wird in einer CHO-Zelllinie hergestellt und wird durch Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Der Herstellungsprozess des Wirkstoffs umfasst ebenfalls spezifische Virusinaktivierungs- und -abreicherungsschritte.

Wirkmechanismus

Ecilizumab, der Wirkstoff in BEKEMV, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Ecilizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Bei PNH-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse durch die Behandlung mit BEKEMV blockiert.

Bei den meisten PNH-Patienten reichen Ecilizumab-Serumkonzentrationen von etwa 35 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse aus.

Die dauerhafte Anwendung von BEKEMV bei PNH führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten hämolytischen Aktivität.

Bei aHUS-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie durch die Behandlung mit Ecilizumab blockiert. Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Ecilizumab behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei allen Patienten mit aHUS reichen Ecilizumab-Serumkonzentrationen von etwa 50 - 100 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität aus.

Die dauerhafte Anwendung von Ecilizumab bei aHUS führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten thrombotischen Mikroangiopathie.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ecilizumab bei PNH-Patienten mit Hämolyse wurden in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (C04-001) untersucht. PNH-Patienten wurden ebenfalls in einer 52-wöchigen einarmigen Studie (C04-002) sowie in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) mit Ecilizumab behandelt. Die Patienten erhielten vor der Anwendung von Ecilizumab eine Meningokokkenimpfung. In allen Studien betrug die Ecilizumab-Dosis 600 mg Studienmedikament alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 900 mg 7 ± 2 Tage später und anschließend 900 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Ecilizumab wurde als intravenöse Infusion über 25 bis 45 Minuten ($35 \text{ Minuten} \pm 10 \text{ Minuten}$) angewendet. Zusätzlich wurde ein nicht-interventionelles Beobachtungsregister (M07-001) bei PNH-Patienten initiiert, um den

natürlichen Verlauf der PNH bei unbehandelten Patienten, sowie die klinischen Ergebnisse unter Eculizumab-Therapie zu charakterisieren.

In die Studie C04-001 (TRIUMPH) wurden PNH-Patienten mit mindestens 4 Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, einem mittels Durchflusszytometrie bestätigten Anteil von mindestens 10 % PNH-Zellen und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100 000/Mikroliter entweder randomisiert einer Eculizumab- (n = 43) oder Placebo-Behandlung (n = 44) zugeordnet. Vor der Randomisierung durchliefen alle Patienten eine anfängliche Beobachtungsphase, um den Bedarf an Erythrozytentransfusion zu bestätigen und die Hämoglobinkonzentration (den „Sollwert“) zu ermitteln, der die Hämoglobinstabilisierung und die Transfusionsergebnisse jedes Patienten definieren würde. Der Hämoglobinsollwert war bei Patienten mit Symptomen ≤ 9 g/dl und bei Patienten ohne Symptome ≤ 7 g/dl. Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren eine Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration (Patienten, die eine über dem Hämoglobinsollwert liegende Hämoglobinkonzentration aufrechterhielten und keine Erythrozytentransfusion während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums benötigten) und der Bedarf an Bluttransfusion. Ermüdung/Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren relevante sekundäre Endpunkte.

Die Hämolyse wurde hauptsächlich durch Messung der LDH-Spiegel im Serum überwacht, der Anteil der PNH-Erythrozyten wurde mittels Durchflusszytometrie kontrolliert. Patienten, die Antikoagulantien und systemische Corticosteroide zu Beginn erhielten, setzten die Einnahme dieser Arzneimittel fort. Die wichtigsten Ausgangsparameter waren ausgeglichen (siehe Tabelle 2).

In der nicht-kontrollierten Studie C04-002 (SHEPHERD) erhielten PNH-Patienten mit mindestens einer Transfusion in den vorausgegangenen 24 Monaten und mindestens 30 000 Thrombozyten/Mikroliter Eculizumab über einen 52-wöchigen Zeitraum. Zu den Begleittherapien gehörten Antithrombotika bei 63 % der Patienten und systemische Corticosteroide bei 40 % der Patienten. Die Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C04-001 und C04-002

	C04-001		C04-002
Parameter	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Mittleres Alter (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geschlecht - weiblich (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastische Anämie oder MDS in der Anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Begleittherapie mit Antikoagulantien (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Begleittherapie mit Steroiden/Immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandlungsabbruch	10	2	1
Erythrozytenkonzentrate in den vorangegangenen 12 Monaten (Median (Q1/Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Mittlerer Hb-Spiegel (g/dl) am Sollwert (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	n.a.
Prätherapeutische LDH-Spiegel (Median, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Freies Hämoglobin zu Beginn der Studie (Median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

In der Studie TRIUMPH war die Hämolyse bei den mit Eculizumab behandelten Patienten signifikant verringert ($p < 0,001$), was Besserungen der Anämie bewirkte, die sich durch erhöhte Hämoglobinstabilisierung und verminderten Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten äußerten (siehe Tabelle 3). Diese Auswirkungen konnten bei den Patienten innerhalb jeder der drei vor der Studie festgelegten Straten bezüglich Erythrozyten-Transfusionen (4-14 Einheiten; 15-25 Einheiten; > 25 Einheiten) festgestellt werden. Nach 3 Wochen Behandlung mit Eculizumab berichteten die Patienten geringere Fatigue und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Aufgrund des Stichprobenumfangs und der Dauer der Studie konnten die Wirkungen von Eculizumab auf thrombotische Ereignisse nicht ermittelt werden. In der SHEPHERD-Studie beendeten 96 der 97 aufgenommenen Patienten die Studie (ein Patient starb nach einem thrombotischen Ereignis). Die Reduktion intravaskulärer Hämolyse, die anhand der LDH-Spiegel im Serum gemessen wurde, hielt während des Behandlungszeitraums an und führte zu einer erhöhten Transfusionsvermeidung, einem verringerten Bedarf an Erythrozyten-Transfusion und zu geringerer Fatigue (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den Studien C04-001 und C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	p-Wert	Eculizumab N = 97	p-Wert
Prozentualer Anteil von Patienten mit stabilisierten Hämoglobinspiegeln am Ende der Studie	0	49	$< 0,001$	n.a.	
Transfundierte Erythrozytenkonserven während der Behandlung (Median)	10	0	$< 0,001$	0	$< 0,001$
Vermeidung von Transfusionen während der Behandlung (%)	0	51	$< 0,001$	51	$< 0,001$
LDH-Spiegel am Ende der Studie (Median, U/l)	2 167	239	$< 0,001$	269	$< 0,001$
LDH-AUC am Ende der Studie (Median, U/l $\times$ Tag)	411 822	58 587	$< 0,001$	-632 264	$< 0,001$
Freies Hämoglobin am Ende der Studie (Median, mg/dl)	62	5	$< 0,001$	5	$< 0,001$
FACIT-Fatigue (Effektgröße)		1,12	$< 0,001$	1,14	$< 0,001$

* Die Ergebnisse aus der Studie C04-002 beziehen sich auf Vergleiche vor und nach der Behandlung.

Von den 195 Patienten aus den Studien C04-001, C04-002 und anderen anfänglichen Studien wurden die mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten in eine Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Reduktion der intravaskulären Hämolyse während der gesamten Dauer der Eculizumab-Exposition von 10 bis zu 54 Monaten aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit Eculizumab traten weniger thrombotische Ereignisse auf als während desselben Zeitraums vor der Behandlung. Dieses Ergebnis wurde jedoch in nicht-kontrollierten klinischen Studien festgestellt.

Das PNH-Register (M07-001) wurde genutzt, um die Wirksamkeit von Eculizumab bei PNH-Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie zu beurteilen. Diese Patienten hatten eine hohe Krankheitsaktivität, die durch eine erhöhte Hämolyse ($\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{ULN}$) und das Vorhandensein eines oder mehrerer der damit verbundenen klinischen Symptome definiert ist:

Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 100 g/l), schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (einschließlich Thrombosen), Dysphagie oder erektile Dysfunktion.

Im PNH-Register wurde bei mit Eculizumab behandelten Patienten eine Reduktion der Hämolyse und der damit verbundenen Symptome beobachtet. Nach 6 Monaten hatten die mit Eculizumab behandelten Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten in der Historie signifikant ($p < 0,001$) reduzierte LDH-Spiegel (medianer LDH-Spiegel von 305 U/l; siehe Tabelle 4). Weiterhin erfuhren 74 % der mit Eculizumab behandelten Patienten ohne Transfusionshistorie klinisch relevante Verbesserungen im FACIT-Fatigue-Score (d. h. Erhöhung um 4 oder mehr Punkte) und 84 % im EORTC-Fatigue-Score (d. h. Abnahme um 10 oder mehr Punkte).

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (LDH-Spiegel und FACIT-Fatigue) bei PNH-Patienten ohne Transfusionshistorie in M07-001

	M07-001
Parameter	Eculizumab Keine Transfusion
LDH-Spiegel zu Beginn der Studie (Median, U/l)	N = 43 1 447
LDH-Spiegel nach 6 Monaten (Median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatigue-Score zu Beginn der Studie (Median)	N = 25 32
FACIT-Fatigue-Score der letzten verfügbaren Auswertung (Median)	N = 31 44

FACIT-Fatigue wird auf einer Skala von 0 - 52 ermittelt, wobei höhere Werte auf weniger Fatigue hinweisen.

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Die Wirksamkeit von Eculizumab bei der Behandlung des aHUS wurde aus den Daten von 100 Patienten in vier prospektiven kontrollierten klinischen Studien, drei bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) und einer bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (C10-003) sowie bei 30 Patienten in einer retrospektiven Studie (C09-001r) ermittelt.

Bei Studie C08-002A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten in der Frühphase eines aHUS mit Anzeichen einer klinisch manifestierten thrombotischen Mikroangiopathie (Thrombozytenzahl von $\leq 150 \times 10^9/l$ trotz Plasmaaustausch/Plasmainfusion und LDH und Serum-Kreatinin oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs) eingeschlossen wurden. Bei Studie C08-003A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten mit länger bestehendem aHUS ohne offensichtliche Hinweise auf eine klinisch manifestierte thrombotische Mikroangiopathie eingeschlossen wurden. Diese Patienten hatten über längere Zeit Plasmaaustausch/Plasmainfusionen (PE/PI) erhalten (≥ 1 PE/PI-Sitzung alle zwei Wochen und nicht mehr als 3 PA/PI-Sitzungen/Woche über mindestens 8 Wochen vor der ersten Dosis). Die Patienten wurden in beiden prospektiven Studien über 26 Wochen mit Eculizumab behandelt, und die meisten dieser Patienten wurden in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen. Alle Patienten, die in die beiden prospektiven Studien aufgenommen wurden, hatten einen ADAMTS-13 Wert über 5 %.

Vor Therapieeinleitung mit Eculizumab wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen mit aHUS 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1 200 mg 7 ± 2 Tage später, dann 1 200 mg alle 14 ± 2 Tage über die gesamte Studiendauer. Eculizumab wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten angewendet. Das Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde

mithilfe einer pharmakokinetischen Simulation festgelegt, mit der die empfohlene Dosis und das Dosierungsschema auf Basis des Körpergewichts ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den primären Endpunkten gehörte in Studie C08-002A/B die Änderung der Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert und in Studie C08-003A/B die Abwesenheit von Ereignissen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Weitere Endpunkte waren TMA-Interventionsrate, Normalisierung hämatologischer Parameter, vollständiges Ansprechen der TMA, Änderungen der LDH, Nierenfunktion und Lebensqualität. Die Abwesenheit von TMA-Ereignissen war definiert als Abwesenheit folgender Ereignisse über mindestens 12 Wochen: Abnahme der Thrombozytenzahl von $> 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert, Plasmaaustausch/Plasmainfusion und neu eingeleitete Dialyse. TMA-Interventionen waren definiert als Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder neu eingeleitete Dialyse. Normalisierung hämatologischer Parameter war definiert als Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH-Spiegel während ≥ 2 aufeinanderfolgender Messungen während ≥ 4 Wochen. Vollständiges Ansprechen der TMA war definiert als Normalisierung hämatologischer Parameter und anhaltende Abnahme des Serumkreatinins um $\geq 25\%$ in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messungen über ≥ 4 Wochen. Die Ausgangsparameter für die jeweiligen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C08-002A/B und C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ecilizumab N = 17	Ecilizumab N = 20
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Zeit von der klinischen Manifestierung der bestehenden TMA bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	< 1 (< 1 ; 4)	9 (1; 45)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion zur Behandlung einer bestehenden TMA, Median (min/max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion innerhalb 7 Tagen vor der ersten Ecilizumab-Anwendung, Median (min/max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Mittelwert (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH Ausgangswert (U/l), Mittelwert (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienten ohne identifizierte Mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patienten in der aHUS-Studie C08-002A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Ecilizumab behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung mit Ecilizumab im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-002A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Ecilizumab annähernd 100 Wochen (Spanne: 2-145 Wochen).

Nach Beginn der Ecilizumab-Behandlung waren eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität sowie ein Anstieg der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu beobachten. Die Abnahme der terminalen Komplementaktivität war bei allen Patienten nach Beginn der Ecilizumab-Behandlung zu beobachten. Daten zur Wirksamkeit in der aHUS-Studie C08-002A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 2 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Senkung

der LDH auf Normalwerte (bei einem Patienten) und durch Abnahme des Serumkreatinins (bei 2 Patienten) erreicht.

Unter Behandlung mit Eculizumab verbesserte sich die Nierenfunktion anhaltend, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Vier der 5 Patienten, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse für die Dauer der Eculizumab-Behandlung unterbrechen. Ein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Patienten berichteten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL).

In der aHUS-Studie C08-002A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Eculizumab.

Patienten in der aHUS-Studie C08-003A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Eculizumab behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung mit Eculizumab im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-003A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Eculizumab annähernd 114 Wochen (Spanne: 26-129 Wochen). Daten zur Wirksamkeit in der aHUS-Studie C08-003A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst. In der aHUS-Studie C08-003A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Eculizumab. Bei allen Patienten wurde nach Beginn der Eculizumab Behandlung eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 6 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Abnahme des Serumkreatinins erreicht. Kein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Nierenfunktion, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), verbesserte sich unter Eculizumab-Behandlung.

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den prospektiven aHUS-Studien C08-002A/B und C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹
Normalisierung der Thrombozytenzahl Alle Patienten, n (%) (95 % KI)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Patienten mit abnormem Ausgangswert, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 % KI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tägliche TMA-Interventionsrate prä-Eculizumab Median (min/max) unter Eculizumab Median (min/max)	0,88 (0,04/1,59) 0 (0/0,31)	0,88 (0,04/1,59) 0 (0/0,31)	0,23 (0,05/1,09) 0	0,23 (0,05/1,09) 0
p-Wert	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001	p < 0,0001
CKD-Verbesserung um ≥ 1 Stadium n (%) (95 % KI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
eGFR Veränderung ml/min/1,73 m ² : Median (Spanne)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ² ; n (%) (95 % KI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren ¹
Veränderung des Hb > 20 g/l, n (%) (95 % KI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalisierung der hämatologischen Parameter, n (%) (95 % KI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) (95 % KI)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

¹ Bei Cut-off (20. April 2012)

² Studie C008-002: 3 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die nach Beginn der Eculizumab-Behandlung abgesetzt wurden.

³ Studie C008-003: 8 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die bei 3 Patienten während der Eculizumab-Behandlung abgesetzt wurden.

In die aHUS-Studie C10-004 wurden 41 Patienten mit Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) eingeschlossen. Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH, und ein Serumkreatinin über dem obersten Wert des Normalbereichs haben, ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mediane Patientenalter war 35 (Bereich: 18-80 Jahre). Alle in die aHUS-Studie C10-004 eingeschlossenen Patienten hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 51 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 35 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Eculizumab. In Tabelle 7 sind die Ausgangsparameter der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Tabelle 7: Ausgangsparameter der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden

Parameter	aHUS-Studie C10-004 N = 41
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden klinischen TMA bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Median (min; max)	125 (16; 332)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	375 (131; 3 318)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m ²), Median (min; max)	10 (6; 53)

Die Patienten der aHUS-Studie C10-004 erhielten Eculizumab über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung.

Nach Behandlungsbeginn mit Eculizumab wurden eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität und eine Zunahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Eculizumab reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme der mittleren Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. In der aHUS-Studie C10-004 stieg der Mittelwert der Thrombozytenzahl ($\pm$ SD) innerhalb einer Woche von $119 \pm 66 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $200 \pm 84 \times 10^9/l$; diese Wirkung

hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl ($\pm$ SD) nach 26 Wochen lag bei $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Die Nierenfunktion, durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Eculizumab-Behandlung. 20 der 24 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse während der Behandlung mit Eculizumab absetzen. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit aus der aHUS-Studie C10-004 zusammengefasst.

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der prospektiven aHUS Studie C10-004

Wirksamkeitsparameter	aHUS-Studie C10-004 (N = 41) nach 26 Wochen
Änderung der Thrombozytenzahl nach 26 Wochen ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Normalisierung hämatologischer Parameter, n (%)	36 (88)
Mediane Dauer der Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne) ¹	46 (10; 74)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	23 (56)
Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne) ¹	42 (6; 74)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%)	37 (90)
95 % KI	77; 97
Tägliche TMA-Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab-Behandlung	0,63 (0; 1,38)
unter Eculizumab-Behandlung	0 (0; 0,58)

¹ Bei Cut-off (4. September 2012), bei medianer Dauer der Eculizumab Therapie von 50 Wochen (Spanne: 13 bis 86 Wochen).

Eine Langzeitbehandlung mit Eculizumab (Median 52 Wochen, Bereich 15 bis 126 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei erwachsenen aHUS Patienten verbunden. Als die Eculizumab Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichten 3 weitere Patienten (63 % der Patienten insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen, und 4 weitere Patienten (98 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 25 der 41 Patienten (61 %) eine Verbesserung der $eGFR \geq 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ im Vergleich zum Ausgangswert.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

In der Studie M07-005 wurden insgesamt 7 pädiatrische Patienten mit PNH mit einem medianen Körpergewicht von 57,2 kg (Spanne 48,6 bis 69,8 kg) und im Alter von 11 bis 17 Jahren (medianes Alter: 15,6 Jahre) mit Eculizumab behandelt.

Die Behandlung mit Eculizumab entsprechend dem Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche führte zu einer Verminderung der intravaskulären Hämolyse, gemessen anhand des Serum-LDH-Spiegels. Die Behandlung führte auch zu einer deutlichen Reduktion oder Elimination des Bedarfes an Bluttransfusionen und tendenziell zu einer generellen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Eculizumab bei pädiatrischen Patienten mit PNH scheint mit der Wirksamkeit bei Erwachsenen mit PNH übereinzustimmen, die in den Zulassungsstudien (C04-001 und C04-002) behandelt wurden (siehe Tabellen 3 und 9).

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PNH in Studie M07-005

	Mittelwert (SD)	p-Wert	
		Wilcoxon- Vorzeichen- Rang-Test	t-Test für verbundene Stichproben
Veränderung LDH-Wert nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (U/l × Tag)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Veränderung freies Hämoglobin im Plasma nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Veränderung Typ-III-Erythrozyten-Klonggröße gegenüber dem Ausgangswert (Prozentanteil veränderter Zellen)	1,80 (358,1)		
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Patienten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Eltern)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters „Fatigue“ nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™) (Patienten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters „Fatigue“ nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™) (Eltern)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

In Studie C09-001r wurden insgesamt 15 pädiatrische Patienten (Alter 2 Monate bis 12 Jahre) mit Eculizumab behandelt. Siebenundvierzig Prozent dieser Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines komplementregulierenden Faktors oder Autoantikörper. Die mediane Zeit von der aHUS-Diagnose bis zur ersten Anwendung von Eculizumab betrug 14 Monate (Spanne < 1 bis 110 Monate). Die mediane Zeit von der Manifestation der bestehenden thrombotischen Mikroangiopathie bis zur ersten Anwendung von Eculizumab betrug 1 Monat (Spanne < 1 bis 16 Monate). Die mediane Dauer der Eculizumab-Behandlung betrug in der Gruppe der Patienten unter 2 Jahren 16 Wochen (Spanne 4 bis 70 Wochen; n = 5) und in der Gruppe der 2 bis < 12-jährigen Patienten 31 Wochen (Spanne 19-63 Wochen; n = 10).

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei diesen pädiatrischen Patienten konsistent mit den Ergebnissen der Patienten in den aHUS Pivot-Studien C008-002 und C008-003 (Tabelle 6). Keiner der pädiatrischen Patienten benötigte während der Behandlung mit Eculizumab eine neue Dialyse.

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie aHUS-C09-001r

Wirksamkeits-Parameter	< 2 Jahre (n = 5)	2 bis < 12 Jahre (n = 10)	<12 Jahre (n = 15)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tägliche TMA-Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab unter Eculizumab	1 (0/2) < 1 (0/< 1)	< 1 (0,07/1,46) 0 (0/< 1)	< 1 (0/2) 0 (0/< 1)
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Bei pädiatrischen Patienten mit einer kürzeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurden eine Kontrolle der TMA und eine Verbesserung der Nierenfunktion unter Eculizumab-Behandlung erreicht (Tabelle 10).

Bei pädiatrischen Patienten mit einer längeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurde eine Kontrolle der TMA unter Eculizumab-Behandlung erreicht. Die Nierenfunktion verbesserte sich jedoch aufgrund der bereits bestehenden irreversiblen Nierenschädigung nicht (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r in Bezug auf die Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)

	Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer TMA	
	< 2 Monate N = 10 (%)	> 2 Monate N = 5 (%)
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl	9 (90)	5 (100)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen	8 (80)	3 (60)
Vollständiges Ansprechen der TMA	7 (70)	0
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

* Ein Patient erreichte eine Verbesserung der eGFR nach Nierentransplantation.

Insgesamt erhielten 22 pädiatrische und jugendliche Patienten (im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren) Eculizumab in der aHUS-Studie C10-003.

In der Studie C10-003 mussten Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH über dem obersten Wert des Normalbereichs und einen Serumkreatininspiegel von ≥ 97 Perzentil für das jeweilige Alter haben ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mittlere Patientenalter betrug 6,5 Jahre (Spanne: 5 Monate bis 17 Jahre). Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 50 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 10 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Eculizumab. In Tabelle 12 sind die Ausgangswerte der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Parameter der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-003 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Tabelle 12: Ausgangsparameter der Kinder und jugendlichen Patienten, die in die aHUS-Studie C10-003 aufgenommen wurden

Parameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18)	Alle Patienten (N = 22)
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden klinischen TMA bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert ($\times 10^9/l$), Median (min; max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (min; max)	1 510 (282; 7 164)	1 244 (282; 7 164)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m ²), Median (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 erhielten Eculizumab über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung. Nach Behandlungsbeginn mit Eculizumab wurde bei allen Patienten eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Eculizumab reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme des Mittelwerts der Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. Der Mittelwert der Thrombozytenzahl ($\pm$ SD) stieg innerhalb einer Woche von $88 \pm 42 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $281 \pm 123 \times 10^9/l$; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl ($\pm$ SD) nach 26 Wochen lag bei $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Eculizumab-Behandlung. Neun der 11 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, waren nach Tag 15 der Studie unter Eculizumab Therapie nicht mehr auf eine Dialyse angewiesen. Das Ansprechen auf die Eculizumab-Behandlung war vergleichbar bei allen Altersgruppen ab 5 Monaten bis 17 Jahren. In der aHUS-Studie C10-003 war das Ansprechen auf die Eculizumab-Behandlung vergleichbar bei Patienten mit und ohne nachgewiesene Mutationen in Genen, die für komplement-regulierende Faktorproteine oder Autoantikörper gegen Faktor H kodieren.

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit in der aHUS-Studie C10-003 zusammengefasst.

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit der prospektiven aHUS Studie C10-003

Wirksamkeitsparameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18) Nach 26 Wochen	Alle Patienten (N = 22) Nach 26 Wochen
Vollständige Normalisierung hämatologischer Parameter, N (%)	14 (78)	18 (82)
Mediane Dauer der vollständigen Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	11 (61)	14 (64)
Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne) ¹	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 % KI)	17 (94) N. z.	21 (96) 77; 99

Wirksamkeitsparameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18) Nach 26 Wochen	Alle Patienten (N = 22) Nach 26 Wochen
Tägliche TMA-Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab-Behandlung, Median unter Eculizumab-Behandlung, Median	N. z. N. z.	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR Verbesserung ≥ 15 ml/min/1,73m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR Veränderung (≥ 15 ml/min/1,73m ²) nach 26 Wochen, Median (Spanne)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Patienten ohne Bedarf für Plasmaaustausch/Plasmainfusion, n (%) für eine neue Dialyse, n (%) (95 % KI)	16 (89) 18 (100) N. z.	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹ Bei Cut-off (12. Oktober 2012), bei medianer Dauer der Eculizumab Therapie von 44 Wochen (Spanne: 1 Dosis bis 88 Wochen).

Eine Langzeitbehandlung mit Eculizumab (Median 55 Wochen, im Bereich von einem Tag bis 107 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Kindern und jugendlichen aHUS Patienten verbunden. Wenn die Eculizumab Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichte 1 weiterer Patient (68 % insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Weitere 2 Patienten (91 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 19 der 22 Patienten (86 %) eine Verbesserung der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m² im Vergleich zum Ausgangswert. Kein Patient benötigte während der Behandlung mit Eculizumab eine neue Dialyse.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Wirkstoffmetabolismus

Biotransformation

Humane Antikörper werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems endozytotisch abgebaut. Eculizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metaboliten. Humane Antikörper werden überwiegend durch lysosomale Enzyme zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert.

Elimination

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der hepatischen, renalen, pulmonalen oder gastrointestinalen Ausscheidungs-/Eliminationswege für Eculizumab durchgeführt. Von gesunden Nieren werden Antikörper nicht ausgeschieden. Sie sind wegen ihrer Größe von der Filtration ausgeschlossen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei 40 Patienten mit PNH wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung mittels eines Ein-Kompartiment-Modells untersucht. Die mittlere Clearance betrug $0,31 \pm 0,12$ ml/h/kg, das mittlere Verteilungsvolumen $110,3 \pm 17,9$ ml/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit $11,3 \pm 3,4$ Tage. Der Steady-State wird bei Anwendung des Dosierungsschemas für erwachsene PNH-Patienten nach 4 Wochen erreicht.

Bei PNH-Patienten korreliert die pharmakodynamische Aktivität direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen, und die Aufrechterhaltung von Talspiegeln über ≥ 35 Mikrogramm/ml führt bei den meisten PNH-Patienten zur praktisch vollständigen Blockade der hämolytischen Aktivität.

Eine zweite populationspharmakokinetische Studie mit einem Standard Ein-Kompartimentmodell wurde auf Basis der pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis bei 37 aHUS-Patienten durchgeführt, die im Rahmen der Studien C08-002A/B und C08-003A/B mit der empfohlenen Eculizumab-Dosis behandelt wurden. In diesem Modell lagen die Eculizumab-Clearance bei einem typischen aHUS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 0,0139 l/Std. und das Verteilungsvolumen bei 5,6 l. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug 297 Stunden (annähernd 12,4 Tage).

Das populationspharmakokinetische Modell der zweiten pharmakokinetischen Studie wurde auf die pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis von 22 pädiatrischen aHUS-Patienten angewendet, die im Rahmen der aHUS-Studie C10-003 mit den empfohlenen Eculizumab-Dosen behandelt wurden. Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Eculizumab sind abhängig vom Körpergewicht, welches die Grundlage für ein kategorisches gewichtsbezogenes Dosierungsschema bei pädiatrischen Patienten bildet (siehe Abschnitt 4.2). Die Clearance-Werte für Eculizumab bei den pädiatrischen aHUS-Patienten lagen bei 10,4; 5,3 und 2,2 ml/Std. jeweils bei einem Körpergewicht von 70, 30 und 10 kg; das jeweils entsprechende Verteilungsvolumen lag bei 5,23; 2,76 und 1,21 l. Die jeweils zugehörige Eliminations-Halbwertszeit blieb nahezu unverändert zwischen 349 und 378 Stunden (annähernd 14,5 bis 15,8 Tage).

Clearance und Halbwertszeit von Eculizumab wurden darüber hinaus im Rahmen von Plasmaaustausch-Maßnahmen untersucht. Plasmaaustausch führte nach einer einstündigen Intervention zu einer annähernd 50%igen Abnahme der Eculizumab-Konzentrationen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eculizumab war auf 52,4 Stunden verringert. Bei aHUS-Patienten wird eine zusätzliche Gabe von Eculizumab empfohlen, wenn sie eine Plasmainfusion oder einen Plasmaaustausch erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei aHUS-Patienten korreliert die pharmakodynamische Wirkung direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen. Das Aufrechterhalten von Talspiegeln von etwa 50-100 Mikrogramm/ml reicht für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität bei allen aHUS-Patienten aus.

Die PK-Parameter in den Patientengruppen mit PNH und aHUS stimmen überein.

Die durch freie C5-Konzentrationen von $< 0,5$ Mikrogramm/ml gemessene pharmakodynamische Aktivität korreliert mit einer im Wesentlichen vollständigen Blockade der terminalen Komplementaktivität bei Patienten mit PNH und aHUS.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Eculizumab bei speziellen Patientenpopulationen durchgeführt, die nach Geschlecht, ethnischer Abstammung, Alter (geriatrische Patienten) oder Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung identifiziert wurden.

Die Populations-PK-Analyse (PopPK-Analyse) von Daten aus Eculizumab-Studien ergab, dass Geschlecht, ethnische Abstammung, Alter (geriatrisch) oder das Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung die PK von Eculizumab nicht beeinflussen.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Eculizumab wurde in der Studie M07-005 bei pädiatrischen Patienten mit PNH (Alter 11 bis unter 18 Jahre) und in den Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 bei pädiatrischen Patienten mit aHUS (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre) untersucht. Die Populations-PK-Analyse zeigte, dass das Körpergewicht bei PNH und aHUS ein signifikanter Einflussfaktor war, der eine auf dem Körpergewicht basierende Dosierung bei pädiatrischen Patienten erforderte.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Spezifität von Eculizumab für C5 in Humanserum wurde in zwei *In-vitro*-Studien beurteilt.

Die Gewebe-Kreuzreaktivität von Eculizumab wurde beurteilt, indem die Bindung an eine Serie von 38 menschlichen Geweben untersucht wurde. Die C5-Expression in der in dieser Studie untersuchten Serie von menschlichen Geweben stimmt mit den Daten über die C5-Expression in veröffentlichten Berichten überein, wonach C5 in der glatten Muskulatur, der quergestreiften Muskulatur und im Epithel der proximalen Nierentubuli auftrat. Es war keine unerwartete Gewebe-Kreuzreaktivität zu beobachten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt, weil bei nicht-menschlichen Spezies keine pharmakologische Aktivität vorliegt.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Mäusen mit einem Ersatzantikörper gegen murines C5 beeinflusste die Behandlung keinen der untersuchten Toxizitätsparameter. Die hämolytische Aktivität wurde im Verlauf der Studie sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Mäusen wirksam blockiert.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit einem Ersatzantikörper zur Hemmung der terminalen Komplementaktivierung, der zur Beurteilung der Sicherheit einer C5-Blockade im Hinblick auf die Reproduktion verwendet wurde, wurden keine eindeutigen behandlungsbedingten Wirkungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Diese Studien umfassten eine Beurteilung der Fertilität und frühembryonalen Entwicklung, der Entwicklungstoxizität sowie der prä- und postnatalen Entwicklung.

Bei Exposition des Muttertiers gegenüber dem Antikörper während der Organbildung wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelbruch unter 230 Nachkommen beobachtet, deren Muttertiere einer höheren Antikörperdosis (etwa das 4-Fache der maximalen empfohlenen humanen Eculizumab-Dosis, auf der Basis eines Körpergewichtsvergleichs) ausgesetzt waren; eine Exposition gegenüber dem Antikörper bewirkte jedoch keinen Anstieg von Fehlgeburten oder neonataler Todesfälle.

Es wurden keine Tierstudien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Eculizumab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure
Natriumhydroxid (E 524)
Natriumedetat (Ph.Eur.)
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nach Verdünnung wurde für Folgendes nachgewiesen:

- Polyolefin-Infusionsbeutel: 14 Tage bei 2 °C bis 8 °C, gefolgt von bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder Raumtemperatur,
- PVC-Infusionsbeutel: 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder Raumtemperatur.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

BEKEMV-Durchstechflaschen in der Originalverpackung können **für eine einmalige Dauer von bis zu 7 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche (Glas Typ-I) mit Elastomer-Stopfen und einer Aluminiumversiegelung mit Schnappdeckel.

Packung mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die BEKEMV-Lösung soll vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden.

Hinweise

Die Verdünnung sollte, insbesondere in Bezug auf Asepsis, entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis durchgeführt werden.

Die gesamte Menge BEKEMV aus der (den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.

Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.

BEKEMV durch Zugabe von 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser als Verdünnungsmittel zum Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnen.

Das Endvolumen einer verdünnten Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg-Dosen, 120 ml für 600 mg-Dosen, 180 ml für 900 mg-Dosen und 240 ml für 1 200 mg-Dosen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.

Die verdünnte Lösung vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmen lassen.

Nicht verbrauchter Inhalt der Durchstechflasche muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1727/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 2023

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen,

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat in Abstimmung mit den zuständigen nationalen Behörden die Einzelheiten zu behördlich genehmigtem Schulungsmaterial inklusive Patientenkarte festzulegen und ein solches Programm auf nationaler Ebene durchzuführen, um sicherzustellen, dass:

1. alle behandelnden Ärzte, die Eculizumab verschreiben, geeignetes Schulungsmaterial erhalten.
2. alle Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden, eine Patientenkarte erhalten.
3. Impferinnerungen an die behandelnden Ärzte oder Apotheker verschickt werden, von denen angenommen wird, dass sie BEKEMV verschreiben/abgeben.

Das Schulungsmaterial muss mit der zuständigen nationalen Behörde abgestimmt sein und folgende Dokumente enthalten:

- Fachinformation
- Gebrauchsinformation
- Leitfaden für Angehörige der Heilberufe
- Leitfaden für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen
- Patientenkarte
- Impferinnerungen werden an die behandelnden Ärzte oder Apotheker verschickt, von denen angenommen wird, dass sie BEKEMV verschreiben/abgeben

Das Schulungsmaterial für Ärzte soll enthalten:

- Die Fachinformation
- Den Leitfaden für Angehörige der Heilberufe

Der Leitfaden für Angehörige der Heilberufe sollte folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Die Behandlung mit Eculizumab erhöht das Risiko einer schweren Infektion und Sepsis, insbesondere durch *Neisseria meningitidis* oder andere *Neisseria-Spezies*, einschließlich disseminierter Gonorrhoe.
- Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht werden.
- Alle Patienten müssen zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Eculizumab gegen *Neisseria meningitidis* geimpft werden und/oder eine Antibiotikaprophylaxe erhalten. Die Patienten müssen entsprechend den national geltenden Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden.
- Einen Warnhinweis zum Sorbitolgehalt und die Risiken für Patienten mit HFI bei intravenöser Sorbitolexposition.
- Kontraindikation von BEKEMV für Patienten mit HFI (altersunabhängig) und für Kinder unter 2 Jahren, bei denen eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde.
- Die Notwendigkeit zur Aufklärung und Sicherstellung des Verstehens seitens der Patienten/Eltern/Betreuungspersonen:
 - der Risiken der Behandlung mit Eculizumab
 - der Anzeichen und Symptome einer Sepsis/schweren Infektion und wie unmittelbar gehandelt werden muss
 - des Leitfadens für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen und dessen Inhalte

- der Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem Angehörigen der Heilberufe mitzuteilen, dass er/sie mit Eculizumab behandelt wird
- der erforderlichen Impfung/Antibiotikaphylaxe und der Nachimpfung entsprechend den national geltenden Impfempfehlungen
- der Risiken von schwerwiegenden metabolischen Schäden aufgrund der Behandlung mit BEKEMV, wenn bei Patienten auch eine HFI diagnostiziert ist

Das Schulungsmaterial für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen soll enthalten:

- Gebrauchsinformation
- Leitfaden für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen
- Patientenkarte

Der Leitfaden für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen sollte die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Die Behandlung mit Eculizumab erhöht das Risiko einer schweren Infektion, insbesondere durch *Neisseria meningitidis* oder andere *Neisseria-Spezies*, einschließlich disseminierter Gonorrhoe.
- Anzeichen und Symptome einer schweren Infektion und die Notwendigkeit einer unmittelbaren medizinischen Behandlung.
- Die Patientenkarte und die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem Angehörigen der Heilberufe mitzuteilen, dass er/sie mit Eculizumab behandelt wird.
- Die Wichtigkeit einer Impfung gegen Meningokokken vor Beginn der Behandlung mit Eculizumab und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Die Patienten müssen entsprechend den national geltenden Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden.
- Die Notwendigkeit, dass Kinder vor Beginn der Behandlung mit Eculizumab gegen Pneumokokken und *Haemophilus influenzae* geimpft werden müssen.
- Das Risiko, dass bei aHUS-Patienten schwerwiegende thrombotische mikroangiopathische Komplikationen auftreten können, wenn die Behandlung mit Eculizumab unterbrochen wird/die Gabe verschoben wird sowie deren Anzeichen und Symptome und die Empfehlung, den behandelnden Arzt vor Abbruch/Verschieben einer Gabe von Eculizumab zu konsultieren.
- Die (möglicherweise lebensbedrohlichen) Risiken von schwerwiegenden metabolischen Schäden aufgrund der Behandlung mit BEKEMV, wenn bei Patienten auch eine HFI diagnostiziert ist.
- Kontraindikation von BEKEMV für Patienten mit HFI (altersunabhängig) und für Säuglinge und Kinder unter 2 Jahren, bei denen eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde.

Die Patientenkarte sollte enthalten:

- Anzeichen und Symptome von Infektion und Sepsis.
- Die Information, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten.
- Die Information, dass der Patient mit Eculizumab behandelt wird.
- Die Information, dass der Patient entsprechend den national geltenden Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden muss.
- Die Impfdaten und Daten der Nachimpfung sollten auf der Patientenkarte eingetragen werden.
- Warnhinweis zum Sorbitolgehalt und zu möglicherweise lebensbedrohlichen Risiken für Patienten mit einer HFI, bei denen die Sorbitol-haltigen Arzneimittel angewendet werden.
- Kontraindikation von BEKEMV für Patienten mit HFI (altersunabhängig) und für Säuglinge und Kinder unter 2 Jahren, bei denen eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde.
- Kontaktdaten und Einzelheiten, wo der Angehörige der Heilberufe weitere Informationen erhalten kann.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährlich Erinnerungsschreiben an die Verordner oder Apotheker, die BEKEMV verschreiben bzw. abgeben, verschicken, damit diese die Notwendigkeit einer (Nach-) Impfung gegen *Neisseria meningitidis* ihrer mit BEKEMV behandelten Patienten überprüfen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BEKEMV 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Eculizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure, Natriumhydroxid, Natriumedetat (Ph.Eur.), Sorbitol, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 30 ml (10 mg/ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nach der Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) und Kinder unter 2 Jahren dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten, da es Sorbitol enthält.
Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1727/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BEKEMV 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Eculizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Essigsäure, Natriumhydroxid, Natriumedetat (Ph.Eur.), Sorbitol, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.
Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 30 ml (10 mg/ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nach der Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1727/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

BEKEMV 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Eculizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist BEKEMV und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BEKEMV beachten?
3. Wie ist BEKEMV anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist BEKEMV aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist BEKEMV und wofür wird es angewendet?

Was ist BEKEMV?

BEKEMV enthält den Wirkstoff Eculizumab und gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als monoklonale Antikörper bezeichnet werden. Eculizumab bindet im Körper an ein bestimmtes Protein, das Entzündungen verursacht, und hemmt dieses. Dadurch wird verhindert, dass das Immunsystem des Körpers verletzte Blutzellen oder die Nieren angreift und zerstört.

Wofür wird BEKEMV angewendet?

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

BEKEMV wird zur Behandlung von Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems angewendet, die als Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bezeichnet wird. Bei PNH-Patienten können die roten Blutkörperchen zerstört werden, was eine erniedrigte Anzahl von Blutzellen (Anämie), Müdigkeit, eingeschränkte Funktionsfähigkeit, Schmerzen, dunklen Urin, Kurzatmigkeit und Blutgerinnsel zur Folge haben kann. Eculizumab kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und damit auch seine Fähigkeit, die eigenen verletzlichen PNH-Blutzellen anzugreifen und zu zerstören.

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

BEKEMV wird auch zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems und der Nieren angewendet, die als atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom (aHUS) bezeichnet wird. Bei aHUS-Patienten können Nieren und Blutzellen,

einschließlich der Blutplättchen, durch Entzündungsprozesse beeinträchtigt sein. Dies kann zur Erniedrigung der Zahl der Blutzellen (Thrombozytopenie, Anämie), Einschränkung oder Verlust der Nierenfunktion, Blutgerinnseln, Müdigkeit und Funktionsstörungen führen. Eculizumab kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und damit auch seine Fähigkeit, die eigenen verletzlichen Blut- und Nierenzellen anzugreifen und zu zerstören.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von BEKEMV beachten?

BEKEMV darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Eculizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine Fructoseintoleranz haben, eine sehr seltene genetische Erkrankung, bei der die zum Abbau von Fructose notwendigen Enzyme nicht gebildet werden.
- bei Kindern unter 2 Jahren. Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol, und Sorbitol kann bei hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) tödlich sein. Bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren ist eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert worden (siehe den Warnhinweis am Ende dieses Kapitels unter der Überschrift „BEKEMV enthält Sorbitol“).
- wenn Sie nicht gegen eine Meningokokkeninfektion geimpft wurden, es sei denn, Sie nehmen zur Verringerung des Infektionsrisikos Antibiotika bis 2 Wochen nach Ihrer Impfung ein.
- wenn Sie an einer Meningokokkeninfektion leiden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Warnung zu Meningokokken- und anderen *Neisseria*-Infektionen

Die Behandlung mit BEKEMV kann Ihre natürliche Abwehrkraft gegen Infektionen, vor allem gegen bestimmte Erreger einer Meningokokkeninfektion (schwere Hirnhautentzündung und Sepsis) und andere *Neisseria*-Infektionen, einschließlich disseminierter Gonorrhoe, herabsetzen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie BEKEMV anwenden, um sicherzustellen, dass Sie mindestens 2 Wochen vor Beginn Ihrer Therapie gegen *Neisseria meningitidis*, einen Erreger, der eine Meningokokkeninfektion hervorrufen kann, geimpft werden oder dass Sie zur Verringerung des Infektionsrisikos bis 2 Wochen nach Ihrer Impfung Antibiotika einnehmen.

Stellen Sie sicher, dass Ihr derzeitiger Impfschutz gegen eine Meningokokkeninfektion aktuell ist. Außerdem sollten Sie sich darüber im Klaren sein, dass eine Impfung unter Umständen diese Art von Infektion nicht verhindern kann. Unter Berücksichtigung nationaler Empfehlungen könnte Ihr Arzt der Ansicht sein, dass Sie zusätzliche Maßnahmen zur Verhinderung einer Infektion benötigen.

Wenn bei Ihnen ein Risiko besteht, sich mit Gonorrhoe zu infizieren, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Symptome einer Meningokokkeninfektion

Da es wichtig ist, dass bestimmte Arten von Infektionen bei Patienten, die BEKEMV erhalten, rasch erkannt und behandelt werden, wird Ihnen eine Karte ausgehändigt, die Sie stets bei sich tragen sollten, auf der typische Anfangssymptome aufgelistet sind. Dies ist die sogenannte „Patientenkarte“.

Falls eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren:

- Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder Rücken
- Fieber
- Hautausschlag
- Verwirrtheit
- starke Muskelschmerzen in Verbindung mit grippeartigen Symptomen
- Lichtempfindlichkeit

Behandlung einer Meningokokkeninfektion auf Reisen

Wenn Sie in eine abgelegene Gegend reisen, wo Sie Ihren Arzt nicht erreichen können oder es vorübergehend keine Möglichkeit einer ärztlichen Behandlung gibt, kann Ihnen Ihr Arzt als vorbeugende Maßnahme ein Rezept für ein Antibiotikum gegen *Neisseria meningitidis* verschreiben, das Sie dann bei sich haben. Falls eines der oben aufgeführten Symptome bei Ihnen auftritt, nehmen Sie das Antibiotikum wie verschrieben ein. Denken Sie daran, dass Sie möglichst bald einen Arzt aufsuchen, auch wenn Sie sich nach Einnahme des Antibiotikums besser fühlen.

Infektionen

Informieren Sie vor Beginn der Behandlung mit BEKEMV Ihren Arzt, wenn Sie an Infektionen leiden.

Allergische Reaktionen

BEKEMV enthält ein Protein, und Proteine können bei einigen Menschen allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen Infektionen durch *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden.

Ältere Menschen

Es sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen nötig bei der Behandlung von Patienten, die 65 Jahre und älter sind.

Anwendung von BEKEMV zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bei Frauen, die schwanger werden können, ist während der Behandlung und bis zu 5 Monate danach die Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode in Betracht zu ziehen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BEKEMV hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

BEKEMV enthält Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 50 mg Sorbitol pro ml.

Sorbitol ist eine Quelle für Fructose. Wenn Sie (oder Ihr Kind) an hereditärer Fructoseintoleranz (HFI), einer seltenen angeborenen Erkrankung, leiden, dürfen Sie (oder Ihr Kind) dieses Arzneimittel

nicht erhalten. Patienten mit HFI können Fructose nicht abbauen, wodurch es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann.

Bevor Sie dieses Arzneimittel erhalten, müssen Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie (oder Ihr Kind) an HFI leiden oder Ihr Kind nicht länger süße Nahrungsmittel oder Getränke zu sich nehmen kann, weil ihm übel wird, es erbrechen muss oder unangenehme Wirkungen wie Blähungen, Magenkrämpfe oder Durchfall auftreten.

Natrium

BEKEMV enthält Natrium, wenn es mit Natriumchlorid verdünnt wird.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,34 g Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 180 ml mit der maximalen Dosis. Dies entspricht 17,0 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Sie sollten dies berücksichtigen, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

Nach Verdünnung mit 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,18 g Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 180 ml mit der maximalen Dosis. Dies entspricht 9,0 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Sie sollten dies berücksichtigen, wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

Wenn das medizinische Fachpersonal BEKEMV mit 5 % Glucoselösung verdünnt hat, ist es nahezu „natriumfrei“.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 3,0 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Durchstechflasche (30-ml-Durchstechflasche). Dies entspricht 0,3 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für erwachsene Patienten und pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 10 kg und 0,6 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis < 10 kg. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen bzw. Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie ist BEKEMV anzuwenden?

Mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit BEKEMV wird Ihr Arzt bei Ihnen einen Impfstoff gegen eine Meningokokkeninfektion anwenden, falls Sie noch nicht geimpft wurden oder Ihr Impfschutz aufgefrischt werden muss. Falls Ihr Kind für eine Impfung noch nicht alt genug ist oder Sie nicht mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn mit BEKEMV geimpft wurden, wird Ihr Arzt zur Verringerung des Infektionsrisikos Antibiotika verschreiben, die bis 2 Wochen nach der Impfung eingenommen werden müssen.

Ihr Arzt wird Ihr Kind, wenn es unter 18 Jahre ist, entsprechend den nationalen Impfempfehlungen für die verschiedenen Altersgruppen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen impfen.

Hinweise zur richtigen Anwendung

Die Behandlung wird von Ihrem Arzt oder einer anderen medizinischen Fachkraft durchgeführt. Sie erhalten eine Verdünnung von BEKEMV aus einem Infusionsbeutel über einen Schlauch direkt in eine Ihrer Venen infundiert. Es wird empfohlen, dass sich der Anfang Ihrer Behandlungen, die sogenannte Induktionsphase, über einen Zeitraum von 4 Wochen erstreckt, an den sich eine Erhaltungsphase anschließt.

Wenn Sie dieses Arzneimittel zur Behandlung einer PNH anwenden:

Bei Erwachsenen:

- Induktionsphase:

Sie erhalten von Ihrem Arzt in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion mit verdünntem BEKEMV. Jede Infusion besteht aus einer Dosis von 600 mg (2 Durchstechflaschen mit je 30 ml) und dauert etwa 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten).

- Erhaltungsphase:
 - In der fünften Woche erhalten Sie von Ihrem Arzt eine intravenöse Infusion mit verdünntem BEKEMV mit einer Dosis von 900 mg (3 Durchstechflaschen zu je 30 ml) über einen Zeitraum von 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten).
 - Nach der fünften Woche erhalten Sie von Ihrem Arzt alle zwei Wochen 900 mg verdünntes BEKEMV als Langzeitbehandlung.

Wenn Sie dieses Arzneimittel zur Behandlung von aHUS anwenden:

Bei Erwachsenen:

- Induktionsphase:

Sie erhalten von Ihrem Arzt in den ersten vier Wochen einmal wöchentlich eine intravenöse Infusion mit verdünntem BEKEMV. Jede Infusion besteht aus einer Dosis von 900 mg (3 Durchstechflaschen mit je 30 ml) und dauert etwa 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten).

- Erhaltungsphase:
 - In der fünften Woche erhalten Sie von Ihrem Arzt eine intravenöse Infusion mit verdünntem BEKEMV mit einer Dosis von 1 200 mg (4 Durchstechflaschen mit je 30 ml) über einen Zeitraum von 25-45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten).
 - Nach der fünften Woche erhalten Sie von Ihrem Arzt alle zwei Wochen 1 200 mg verdünntes BEKEMV als Langzeitbehandlung.

Für Kinder und Jugendliche:

- Kinder und Jugendliche mit PNH oder aHUS und mit einem Körpergewicht von 40 kg oder darüber werden mit der entsprechenden Dosis für Erwachsene behandelt.
- Kinder und Jugendliche mit PNH oder aHUS und mit einem Körpergewicht unter 40 kg benötigen in Abhängigkeit vom Körpergewicht eine geringere Dosierung, die Ihr Arzt entsprechend berechnen wird.

Bei Kindern und Jugendlichen mit PNH oder aHUS im Alter von über 2 Jahren und mit einem Körpergewicht unter 40 kg:

Körpergewicht des Patienten	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30 bis < 40 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 bis < 30 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 bis < 20 kg	600 mg, als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 bis < 10 kg	300 mg, als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

Patienten, bei denen ein Plasmaaustausch durchgeführt wird, benötigen eventuell zusätzliche Dosen BEKEMV.

Nach jeder Infusion werden Sie etwa eine Stunde lang überwacht. Sie sollten die Anweisungen Ihres Arztes genau einhalten.

Wenn Sie eine größere Menge von BEKEMV erhalten haben, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass Sie versehentlich eine höhere Dosis von BEKEMV als verordnet erhalten haben, sprechen Sie bitte sofort mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie einen Termin für die Behandlung mit BEKEMV vergessen haben

Falls Sie einen Behandlungstermin versäumt haben, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt und beachten Sie den folgenden Abschnitt „Wenn Sie die Anwendung von BEKEMV abbrechen“.

Wenn Sie die Anwendung von BEKEMV bei PNH abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit BEKEMV kann dazu führen, dass Ihre PNH-Symptome bald erneut und heftiger auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Nebenwirkungen sprechen und Ihnen die Risiken erläutern. Ihr Arzt wird Sie für weitere 8 Wochen sorgfältig überwachen wollen.

Zu den Risiken des Absetzens von BEKEMV zählt unter anderem eine vermehrte Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen, die Folgendes verursachen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Brustschmerzen oder Angina pectoris,
- ein Anstieg Ihres Serumkreatininspiegels (Probleme mit den Nieren) oder
- Thrombose (Blutgerinnsel).

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von BEKEMV bei aHUS abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit BEKEMV kann dazu führen, dass Ihre aHUS-Symptome erneut auftreten. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die möglichen Nebenwirkungen sprechen und Ihnen die Risiken erläutern. Ihr Arzt wird Sie sorgfältig überwachen wollen.

Zu den Risiken des Absetzens von BEKEMV zählt unter anderem eine verstärkte Beeinträchtigung Ihrer Blutplättchen durch Entzündungsprozesse, die Folgendes verursachen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine deutliche Zunahme der Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen,
- Verringerung Ihres Harnflusses (Probleme mit den Nieren),
- eine Erhöhung Ihres Serumkreatininspiegels (Probleme mit den Nieren),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Brustschmerzen oder Angina pectoris,
- Kurzatmigkeit, oder
- Thrombose (Blutgerinnsel).

Wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Vor der Behandlung wird Ihr Arzt mit Ihnen über die möglichen Nebenwirkungen sprechen und Ihnen den Nutzen und die Risiken von BEKEMV erläutern.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokkensepsis. Wenn Sie eines der Symptome einer Meningokokkeninfektion haben (siehe Abschnitt 2 „Warnung zu Meningokokken- und anderen *Neisseria*-Infektionen“), informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Wenn Ihnen die Bedeutung einer der folgenden Nebenwirkungen unklar ist, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Lungeninfektion (Pneumonie), Erkältung (Nasopharyngitis), Harnwegsinfektion
- geringe Zahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Abnahme der roten Blutkörperchen mit der Folge des Auftretens blasser Haut sowie von Schwächegefühl oder Atemlosigkeit
- Schlaflosigkeit
- Schwindelgefühl, Bluthochdruck
- Infektion der oberen Atemwege, Husten, Halsschmerzen (Schmerzen im Oropharynx), Bronchitis, Fieberbläschen (Herpes simplex)
- Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Ausschlag, Haarausfall (Alopezie), Hautjucken (Pruritus)
- Schmerzen in den Gelenken oder Gliedmaßen (Arme und Beine)
- Fieber, Ermüdung (Fatigue), grippeähnliche Erkrankung
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwere Infektion (Meningokokkeninfektion), Sepsis, septischer Schock, Virusinfektion, Infektion der unteren Atemwege, Magen-Darm-Infektion (Magen-Darm-Grippe), Blasenentzündung
- Infektion, Pilzinfektion, Ansammlung von Eiter (Abszess), entzündlicher Prozess der Haut (Zellulitis), Grippe (Influenza), Nasennebenhöhlenentzündung, Infektion der Zähne (Abszess), Zahnfleischentzündung
- Relativ geringe Zahl an Blutplättchen im Blut (Thrombozytopenie), niedrige Lymphozytenspiegel, eine spezielle Art weißer Blutkörperchen (Lymphopenie), Herzklopfen
- Schwerwiegende allergische Reaktion mit Atemnot oder Schwindelgefühl (anaphylaktische Reaktion), Überempfindlichkeit (Hypersensitivität)
- Appetitlosigkeit
- Depression, Ängstlichkeit, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen
- Kribbeln in verschiedenen Körperteilen (Parästhesie), Zittern, verändertes Geschmacksempfinden (Dysgeusie), Ohnmacht
- Verschwommenes Sehen
- Ohrgeräusche, Schwindel
- plötzliche und schnelle Entwicklung eines extrem hohen Blutdrucks, niedriger Blutdruck, Hitzewallung, Venenerkrankung
- Dyspnoe (Atemnot), Nasenbluten, Nasenverstopfung, Rachenreizung, laufende Nase (Rhinorrhoe)
- Bauchfellentzündung (Entzündung des Gewebes, das die meisten inneren Organe umgibt), Verstopfung, Magenbeschwerden nach einer Mahlzeit (Dyspepsie), aufgetriebener Bauch
- Anstieg von Leberenzymen
- Nesselausschlag, Hautrötung, trockene Haut, punktförmige Einblutungen in die Haut, verstärktes Schwitzen, Entzündung der Haut
- Muskelkrampf, Muskelschmerzen, Rücken- und Nackenschmerzen, Knochenschmerzen
- Nierenfunktionsstörung, Schwierigkeiten oder Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie), Blut im Urin
- Spontane Peniserektion

- Schwellung (Ödem), Beschwerden im Brustkorb, Schwächegefühl (Asthenie), Schmerzen im Brustkorb, Schmerz an der Infusionsstelle, Schüttelfrost
- Verringerung des Hämatokrits (der v.a. aus den roten Blutkörperchen bestehende feste Anteil des Blutes), Verringerung des Hämoglobins (Eiweiß, das in den roten Blutkörperchen für den Sauerstofftransport zuständig ist)

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- Pilzinfektion (Aspergillus-Infektion), Gelenkinfektion (bakterielle Arthritis), *Haemophilus*-Infektion, Impetigo, bakterielle Geschlechtskrankheit (Gonorrhoe)
- Hauttumor (Melanom), Knochenmarkerkrankung
- Zerstörung von roten Blutkörperchen (Hämolyse), Zellverklumpung, abnormaler Gerinnungsfaktor, abnormale Blutgerinnung
- Grave-Krankheit (mit einer Schilddrüsenüberfunktion einhergehende Krankheit)
- Abnorme Träume
- Augenreizung
- Bluterguss
- Saures Aufstoßen, schmerzendes Zahnfleisch
- Gelbfärbung der Haut und/oder der Augen (Ikterus)
- Pigmentstörung der Haut
- Krämpfe der Mundmuskulatur, Schwellung der Gelenke
- Menstruelle Erkrankung
- Anormales Austreten des infundierten Arzneimittels aus der Vene ins Gewebe, Missempfindungen an der Infusionsstelle, Wärmegefühl

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Leberverletzung

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist BEKEMV aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

BEKEMV-Durchstechflaschen können in der Originalverpackung **für eine einmalige Dauer von bis zu 7 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel innerhalb von 24 Stunden verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was BEKEMV enthält

- Der Wirkstoff ist Eculizumab (300 mg/30 ml in einer Durchstechflasche entspricht 10 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Essigsäure
 - Natriumhydroxid (E 524)
 - Natriumedetat (Ph.Eur.)
 - Sorbitol (E 420, siehe Abschnitt 2 „BEKEMV enthält Sorbitol“)
 - Polysorbat 80 (E 433) (pflanzlichen Ursprungs)
 - Wasser für Injektionszwecke

BEKEMV enthält Sorbitol, Natrium und Polysorbat 80. Siehe Abschnitt 2.

Wie BEKEMV aussieht und Inhalt der Packung

BEKEMV wird dargereicht als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (30 ml in einer Durchstechflasche – Packungsgröße: 1).

BEKEMV ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsanweisung für medizinisches Fachpersonal - Handhabung von BEKEMV

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

1. Wie wird BEKEMV abgegeben?

Jede Durchstechflasche BEKEMV enthält 300 mg Wirkstoff in 30 ml Arzneimittellösung.

2. Vor der Anwendung

Die Verdünnung sollte insbesondere in Bezug auf Asepsis entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis erfolgen.

BEKEMV muss von qualifiziertem Fachpersonal unter aseptischen Kautelen für die Anwendung zubereitet werden.

- BEKEMV-Lösung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüfen.
- Die benötigte Menge BEKEMV aus der (den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.
- Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.
- BEKEMV durch Zugabe der entsprechenden Menge Verdünnungsmittel in den Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml (Anfangskonzentration geteilt durch 2) verdünnen.
 - Für 300 mg-Dosen 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) verwenden und 30 ml Verdünnungsmittel zugeben.
 - Für 600 mg-Dosen 60 ml BEKEMV verwenden und 60 ml Verdünnungsmittel zugeben.
 - Für 900 mg-Dosen 90 ml BEKEMV verwenden und 90 ml Verdünnungsmittel zugeben.
 - Für 1 200 mg-Dosen 120 ml BEKEMV verwenden und 120 ml Verdünnungsmittel zugeben.

Das Endvolumen einer verdünnten BEKEMV-Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg-Dosen, 120 ml für 600 mg-Dosen, 180 ml für 900 mg-Dosen oder 240 ml für 1 200 mg-Dosen.

- Verdünnungsmittel: 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung, 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5 % Glucose in Wasser.
- Den Infusionsbeutel mit der verdünnten BEKEMV-Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.
- Die verdünnte Lösung vor der Anwendung an der Umgebungstemperatur auf Raumtemperatur [18 °C - 25 °C] erwärmen lassen.
- Die verdünnte Lösung darf nicht im Mikrowellengerät oder mit einer anderen Wärmequelle als der Umgebungstemperatur erwärmt werden.

- Nicht verbrauchten Rest in der Durchstechflasche verwerfen.
- Die verdünnte BEKEMV-Lösung kann vor der Anwendung am Patienten bis zu 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C gelagert werden.

3. Anwendung

- BEKEMV darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden.
- BEKEMV darf nur durch intravenöse Infusion angewendet werden.
- Die verdünnte BEKEMV-Lösung sollte durch intravenöse Infusion, über 25 bis 45 Minuten (35 Minuten $\pm$ 10 Minuten) bei Erwachsenen und über 1 bis 4 Stunden bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren, mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe angewendet werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte BEKEMV-Lösung während der Anwendung vor Licht zu schützen.

Der Patient soll nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Anwendung von BEKEMV eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen zwei Stunden und bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

4. Besondere Handhabungs- und Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Das originalverpackte Arzneimittel kann **für eine einmalige Dauer von bis zu 7 Tagen** außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.