

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEKEMV 300 mg solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L'eculizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG_{2/4k}) produit dans une lignée cellulaire CHO par la technique de l'ADN recombinant.

Un flacon de 30 mL contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/mL).

Excipients à effet notoire :

Chaque mL de solution contient 50 mg de sorbitol. Chaque flacon contient 1 500 mg de sorbitol. Chaque flacon contient 3,0 mg de polysorbate 80 (flacon de 30 mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, de pH 5.2.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BEKEMV est indiqué chez les adultes et les enfants pour le traitement de :

- Hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).

Les preuves du bénéfice clinique ont été démontrées chez les patients qui présentent une hémolyse avec un ou des symptôme(s) clinique(s) indiquant une forte activité de la maladie, indépendamment des antécédents transfusionnels (voir rubrique 5.1).

- Syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

BEKEMV doit être administré par un professionnel de santé et sous surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients atteints de troubles hématologiques et rénaux.

La perfusion à domicile peut être envisagée pour les patients ayant bien toléré les perfusions administrées en milieu hospitalier. La décision d'un patient de recevoir les perfusions à domicile doit être prise après une évaluation par le médecin traitant et sur recommandation de celui-ci. Les perfusions à domicile doivent être administrées par un professionnel de santé qualifié.

Posologie

HPN chez les adultes

La posologie dans l'HPN chez les patients adultes (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines, suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 600 mg de BEKEMV administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines.
- Phase d'entretien : 900 mg de BEKEMV administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 900 mg de BEKEMV administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) tous les 14 jours \pm 2 jours (voir rubrique 5.1).

SHU atypique chez les adultes

La posologie dans le SHU atypique chez l'adulte (≥ 18 ans) comporte une phase initiale de 4 semaines suivie d'une phase d'entretien :

- Phase initiale : 900 mg de BEKEMV administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) chaque semaine pendant les 4 premières semaines.
- Phase d'entretien : 1 200 mg de BEKEMV administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) à la cinquième semaine, suivie de 1 200 mg de BEKEMV administrés par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) tous les 14 jours \pm 2 jours (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique, dans l'HPN et le SHU atypique

Les patients pédiatriques atteints d'HPN et de SHU atypique, avec un poids corporel ≥ 40 kg, sont traités aux posologies respectivement recommandées chez l'adulte.

BEKEMV est contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans (voir rubrique 4.3).

Pour les patients pédiatriques atteints d'HPN et de SHU atypique de plus de 2 ans et avec un poids corporel inférieur à 40 kg, le schéma posologique de BEKEMV est :

| Poids du patient | Phase initiale | Phase d'entretien |
|------------------|--|--|
| 30 à < 40 kg | 600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines | 900 mg à la 3 ^e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines |
| 20 à < 30 kg | 600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines | 600 mg à la 3 ^e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines |
| 10 à < 20 kg | 600 mg, dose unique à la 1 ^{re} semaine | 300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines |
| 5 à < 10 kg | 300 mg, dose unique à la 1 ^{re} semaine | 300 mg à la 2 ^e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines |

Ecuzumab n'a pas été étudié chez les patients atteints d'HPN dont le poids est inférieur à 40 kg. La posologie d'ecuzumab à utiliser chez les patients pédiatriques atteints d'HPN pesant moins de 40 kg est identique à la posologie déterminée en fonction du poids recommandée chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique. Selon les données pharmacocinétiques (PK) / pharmacodynamiques (PD) disponibles chez les patients atteints de SHU atypique et d'HPN traités par ecuzumab, ce schéma posologique en fonction du poids chez les patients pédiatriques devrait induire un profil d'efficacité et de sécurité comparable à celui observé chez les adultes.

Des doses supplémentaires de BEKEMV sont nécessaires en cas de PP/d'EP/PFC (plasmaphérèse ou échange plasmatique, ou transfusion de plasma frais congelé) concomitants, comme indiqué ci-dessous.

| Type d'intervention | Dernière dose de BEKEMV | Dose supplémentaire de BEKEMV lors de chaque intervention (PP/EP/PFC) | Délai pour l'administration de la dose supplémentaire de BEKEMV |
|--------------------------------------|-------------------------|---|---|
| Plasmaphérèse ou échange plasmatique | 300 mg | 300 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique | Dans les 60 minutes suivant chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique |
| | ≥ 600 mg | 600 mg après chaque séance de plasmaphérèse ou d'échange plasmatique | |
| Transfusion de plasma frais congelé | ≥ 300 mg | 300 mg par perfusion de plasma frais congelé | 60 minutes avant chaque perfusion de plasma frais congelé |

Abréviations : PP/EP/PFC = plasmaphérèse/échange plasmatique/transfusion de plasma frais congelé.

Surveillance du traitement

La surveillance des signes et symptômes de microangiopathie thrombotique (MAT) doit être réalisée chez les patients atteints de SHU atypique (voir rubrique 4.4 Surveillance biologique dans le SHU atypique).

Il est recommandé de poursuivre le traitement par BEKEMV durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de BEKEMV ne soit cliniquement justifiée (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Sujets âgés

BEKEMV peut être administré à des patients de 65 ans ou plus. Aucun élément n'indique que des précautions particulières soient nécessaires lors de l'administration du traitement aux personnes âgées, bien que l'expérience avec l'eculizumab chez ce type de patients soit encore limitée.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de BEKEMV n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

BEKEMV ne doit pas être administré en injection intraveineuse directe ou en bolus. BEKEMV ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse, comme décrit ci-dessous.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La solution diluée de BEKEMV doit être administrée par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes ± 10 minutes) chez les adultes et de 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans en utilisant une perfusion par gravité, un pousse-seringue ou une pompe volumétrique. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de BEKEMV de la lumière pendant son administration au patient.

Les patients doivent être surveillés pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un effet indésirable se produit pendant l'administration de BEKEMV, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

Les données de sécurité concernant les perfusions à domicile sont limitées. Des précautions supplémentaires au domicile sont recommandées, comme la disponibilité d'un traitement d'urgence pour les réactions à la perfusion ou l'anaphylaxie.

Les réactions à la perfusion sont décrites dans les rubriques 4.4 et 4.8.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'eculizumab ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

BEKEMV est contre-indiqué chez les sujets présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF). Avant d'initier le traitement, il convient d'exclure la présence d'une IHF sur la base de critères cliniques adaptés à l'âge (voir rubrique 4.4).

BEKEMV est contre-indiqué chez les bébés et les enfants de moins de 2 ans en raison d'une possible intolérance héréditaire au fructose (IHF) non diagnostiquée (voir rubrique 4.4).

Le traitement par BEKEMV ne doit pas être commencé chez les patients (voir rubrique 4.4) :

- présentant une infection par *Neisseria meningitidis* non résolue ;
- sans vaccination à jour contre *Neisseria meningitidis* à moins de recevoir une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

BEKEMV ne devrait pas affecter la composante aplasique de l'anémie des patients atteints d'HPN.

Infection à méningocoque

Du fait de son mécanisme d'action, l'utilisation de BEKEMV augmente la prédisposition du patient à une infection à méningocoque (*Neisseria meningitidis*). Une infection à méningocoque de tout sérotype peut survenir. Pour réduire le risque d'infection, tous les patients doivent être vaccinés au moins 2 semaines avant l'administration de BEKEMV à moins que le risque de retarder le traitement par BEKEMV soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par BEKEMV a été initié dans un délai inférieur à 2 semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée pendant 2 semaines après la vaccination. Les vaccins contre les sérotypes A, C, Y et W 135 sont recommandés dans la prévention contre les sérotypes méningococciques pathogènes les plus courants. Le vaccin contre le sérotype B, lorsque disponible, est également recommandé. Les patients doivent recevoir une vaccination conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients souffrant de maladies médiées par le complément, dont l'HPN et le SHU atypique, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN) ou une MAT (SHU atypique). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

La vaccination peut ne pas suffire à éviter une infection à méningocoque. Les recommandations officielles relatives à l'utilisation appropriée d'antibactériens doivent être prises en compte. Des cas d'infections à méningocoque, graves ou d'évolution fatale, ont été rapportés chez des patients traités par eculizumab. La septicémie est fréquente lors des infections à méningocoque chez les patients traités par eculizumab (voir rubrique 4.8). Tous les patients doivent être surveillés afin de dépister tout

signe précoce d'infection à méningocoque, examinés immédiatement en cas de suspicion d'infection et traités par une antibiothérapie appropriée si nécessaire. Les patients doivent être informés des signes et symptômes, ainsi que de la conduite à tenir pour obtenir une prise en charge médicale immédiate. Les médecins doivent informer les patients des bénéfices et des risques liés au traitement par BEKEMV et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient (voir détails dans la notice).

Autres infections systémiques

Du fait de son mécanisme d'action, le traitement par BEKEMV doit être administré avec précaution chez les patients présentant des infections systémiques actives. La sensibilité des patients aux infections, en particulier par *Neisseria* et des bactéries encapsulées, peut être augmentée. Des infections graves à *Neisseria sp.* (autres que *Neisseria meningitidis*), y compris des infections à gonocoque disséminées, ont été rapportées.

Les patients doivent être informés des mentions figurant sur la notice qui leur est destinée pour améliorer leur connaissance des infections potentiellement graves, ainsi que de leurs signes et symptômes. Les médecins doivent informer les patients à propos de la prévention des infections à gonocoque.

Réactions à la perfusion

L'administration de BEKEMV peut entraîner des réactions lors de la perfusion ou une immunogénicité susceptible de provoquer des réactions allergiques ou d'hypersensibilité (y compris une anaphylaxie). Dans les études cliniques, 1 patient (0,9 %) atteint de Myasthénie acquise généralisée (MAG) a présenté une réaction à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par eculizumab. Aucun patient atteint d'HPN ou de SHU atypique n'a présenté de réaction à la perfusion ayant nécessité l'arrêt du traitement par eculizumab. L'administration de BEKEMV doit être interrompue chez tous les patients présentant des réactions sévères à la perfusion ; ceux-ci doivent alors recevoir un traitement médical approprié.

Immunogénicité

Des anticorps anti-eculizumab peuvent se développer pendant le traitement par eculizumab. Aucune corrélation apparente entre le développement d'anticorps et la réponse clinique ou les événements indésirables n'a été observée.

Vaccination

Avant de débiter un traitement par BEKEMV, il est recommandé que les patients atteints d'HPN et de SHU atypique soient vaccinés conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. De plus, tous les patients doivent être vaccinés contre les infections à méningocoque au moins 2 semaines avant d'administrer le traitement par BEKEMV à moins que le risque dû au fait de retarder le traitement par BEKEMV soit supérieur à celui de développer une infection à méningocoque. Les patients pour lesquels le traitement par BEKEMV a été initié dans un délai inférieur à 2 semaines après l'administration d'un vaccin antiméningococcique tétravalent doivent recevoir une antibioprophylaxie appropriée, jusqu'à 2 semaines après la vaccination.

Les vaccins contre les sérogroupes A, C, Y et W 135 sont recommandés dans la prévention contre les sérogroupes méningococciques les plus souvent pathogènes. Le vaccin contre le séro groupe B, lorsque disponible, est également recommandé (voir infection à méningocoque).

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque, et conformément aux recommandations vaccinales nationales valables pour chaque tranche d'âge.

La vaccination peut suractiver le complément. Par conséquent, les patients souffrant de maladies médiées par le complément, dont l'HPN et le SHU atypique, peuvent présenter une augmentation des signes et des symptômes de leur pathologie sous-jacente, tels qu'une hémolyse (HPN) et une MAT (SHU atypique). Les patients doivent donc être étroitement suivis, après avoir reçu la vaccination recommandée, pour surveiller les symptômes de leur maladie.

Traitement anticoagulant

Le traitement par BEKEMV ne devrait pas modifier le traitement par anticoagulant.

Surveillance biologique dans l'HPN

Les patients atteints d'HPN doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire, y compris un suivi des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH). Les patients atteints d'HPN sous BEKEMV doivent être surveillés de la même manière afin de dépister toute hémolyse intravasculaire par le dosage des taux de LDH ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours \pm 2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

Surveillance biologique dans le SHU atypique

La surveillance de la MAT des patients atteints de SHU atypique traités par BEKEMV doit être réalisée par la numération plaquettaire, le dosage des taux sériques de LDH et de créatinine ; un ajustement de la dose peut alors s'avérer nécessaire dans les limites du schéma posologique recommandé de 14 jours \pm 2 jours lors de la phase d'entretien (jusqu'à 12 jours).

Interruption du traitement chez les patients atteints d'HPN

Si les patients atteints d'HPN interrompent le traitement par BEKEMV, ils doivent être étroitement suivis afin de dépister tout signe ou symptôme d'hémolyse intravasculaire grave. Une hémolyse grave est mise en évidence par des taux sériques de LDH supérieurs au taux de LDH avant traitement, associés à l'un des signes suivants : baisse absolue de la taille du clone HPN supérieure à 25 % en une semaine ou moins (en l'absence de dilution due à la transfusion), taux d'hémoglobine < 5 g/dL ou baisse du taux d'hémoglobine > 4 g/dL en une semaine ou moins ; angor, modification de l'état mental, augmentation de 50 % du taux sérique de créatinine ou thrombose. La surveillance de tout patient interrompant le traitement par BEKEMV doit se poursuivre pendant au moins 8 semaines pour détecter toute hémolyse grave et toute autre réaction.

En cas d'apparition d'une hémolyse grave après l'arrêt du traitement par BEKEMV, les procédures/traitements suivants doivent être envisagés : transfusion sanguine (concentrés érythrocytaires) ou exsanguinotransfusion si le clone HPN érythrocytaire est > 50 % des érythrocytes totaux, en cytométrie en flux, traitements anticoagulants, corticostéroïdes ou reprise du traitement par BEKEMV. Dans les études cliniques portant sur des patients atteints d'HPN, 16 patients ont interrompu le traitement par eculizumab. Aucune hémolyse grave n'a été observée.

Interruption du traitement chez les patients atteints de SHU atypique

Des complications de MAT ont été observées chez certains patients à partir de 4 semaines après l'interruption du traitement par eculizumab et jusqu'à 127 semaines. L'interruption du traitement doit être envisagée uniquement si elle est médicalement justifiée.

Au cours des études cliniques dans le SHU atypique, 61 patients (21 patients pédiatriques) ont interrompu le traitement par eculizumab avec une période de suivi médiane de 24 semaines. Quinze (15) complications sévères de MAT ont été observées chez 12 patients après l'interruption du traitement, et 2 autres complications sévères de MAT ont été observées chez 2 autres patients qui avaient reçu une posologie réduite d'eculizumab non conforme au schéma posologique approuvé (voir rubrique 4.2). Les complications sévères de MAT sont survenues chez les patients indépendamment

du fait qu'ils présentaient ou non une mutation génétique identifiée, un risque élevé de polymorphisme ou des auto-anticorps. D'autres complications médicales sévères sont survenues chez ces patients incluant : altération importante de la fonction rénale, hospitalisation liée à la maladie et progression au stade terminal de l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse. Malgré la reprise du traitement par eculizumab, 1 patient a progressé vers l'insuffisance rénale terminale.

Si les patients atteints de SHU atypique interrompent le traitement par BEKEMV, ils doivent être étroitement surveillés afin de dépister tout signe ou symptôme de complications sévères de MAT. Après l'interruption du traitement par BEKEMV, la surveillance peut s'avérer insuffisante pour prévoir ou prévenir les complications sévères de MAT chez les patients atteints du SHU atypique.

Les complications sévères de MAT après interruption du traitement peuvent être identifiées par (i) deux des mesures suivantes ou la répétition d'une de ces mesures : diminution du nombre de plaquettes d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou à la valeur la plus élevée sous BEKEMV ; augmentation de la créatininémie d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous BEKEMV ; ou augmentation du taux de LDH sérique d'au moins 25 % par rapport à la valeur avant traitement ou au nadir sous BEKEMV ; ou (ii) l'un des signes suivants : modification de l'état mental ou convulsions, angor ou dyspnée, ou thrombose.

En cas d'apparition de complications sévères de MAT après l'interruption du traitement par BEKEMV, il doit être envisagé : une reprise du traitement par BEKEMV, un traitement symptomatique avec EP/PP, ou des mesures thérapeutiques appropriées selon l'organe concerné telles qu'une assistance rénale par dialyse, une assistance respiratoire par ventilation mécanique ou un traitement anticoagulant.

Éléments d'information

Tous les médecins ayant l'intention de prescrire BEKEMV doivent s'assurer qu'ils ont pris connaissance du guide de prescription médecin. Les médecins doivent discuter avec les patients des bénéfices et des risques du traitement par BEKEMV, et leur remettre le guide d'information patient et la carte de surveillance patient. Les patients devront être informés qu'en cas de fièvre, maux de tête accompagnés de fièvre et/ou de raideur de la nuque ou de sensibilité à la lumière, ils doivent solliciter immédiatement des soins médicaux car ces signes peuvent être évocateurs d'une infection à méningocoque.

Excipients à effet notoire

Sorbitol

Chaque mL de ce médicament contient 50 mg de sorbitol (E420). Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (HFI) ne doivent pas prendre ce médicament. Chez les patients HFI de plus de 2 ans, une aversion spontanée pour les aliments contenant du fructose se développe et peut être associée à l'apparition de symptômes (vomissements, troubles gastro-intestinaux, apathie, retard de taille et de poids). Par conséquent, un historique détaillé des symptômes de l'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant l'administration de BEKEMV. En cas d'administration accidentelle chez un patient pour lequel il existe une suspicion d'intolérance au fructose, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. Une surveillance en soins intensifs doit être mise en place jusqu'à stabilisation du patient et normalisation de la glycémie (voir section 4.3).

Le diagnostic d'IHF n'est pas systématique chez les bébés et les enfants (de moins de 2 ans). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent être mortels et sont contre-indiqués dans cette population (voir sections 4.2 et 4.3).

Sodium

Les flacons BEKEMV contiennent moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c.-à-d. qu'ils sont essentiellement « sans sodium ». Lors de la dilution avec une solution de glucose à 5 %, le médicament est essentiellement « sans sodium ».

Lorsqu'il est dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,34 g de sodium pour 180 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 17,0 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Lorsqu'il est dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium 4,5 mg/mL (0,45 %), ce médicament contient 0,18 g de sodium pour 180 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 9,0 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Polysorbate 80

Ce médicament contient 3,0 mg de polysorbate 80 par flacon (flacon de 30 mL) ce qui équivaut à 0,3 mg/kg ou moins à la dose maximale pour les patients adultes et les patients pédiatriques dont le poids corporel est supérieur à 10 kg, et équivaut à 0,6 mg/kg ou moins à la dose maximale pour les patients pédiatriques dont le poids corporel est compris entre 5 et < 10 kg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Du fait de l'effet inhibiteur potentiel de l'eculizumab sur la cytotoxicité dépendante du complément induite par le rituximab, l'eculizumab peut diminuer les effets pharmacodynamiques attendus du rituximab.

Il a été démontré que le traitement par échange plasmatique (EP), plasmaphérèse (PP) ou transfusion de plasma frais congelé (PFC) diminue les concentrations sériques de l'eculizumab. Une dose supplémentaire d'eculizumab est nécessaire dans ce contexte. Pour les recommandations en cas de traitement concomitant par EP, PP ou PFC, voir la rubrique 4.2.

L'utilisation concomitante d'eculizumab et d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) peut réduire l'efficacité de l'eculizumab. Les patients doivent être étroitement surveillés afin que toute diminution de l'efficacité de l'eculizumab puisse être détectée.

L'administration concomitante d'eculizumab et d'inhibiteurs du récepteur FcRn (*neonatal Fc receptor* - récepteur néonatal du fragment Fc des immunoglobulines) peut entraîner une diminution des expositions systémiques et diminuer l'efficacité de l'eculizumab. Les patients doivent être étroitement surveillés afin que toute diminution de l'efficacité de l'eculizumab puisse être détectée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

L'utilisation d'une contraception adéquate pour prévenir une grossesse pendant le traitement et pendant au moins 5 mois après la dernière administration d'eculizumab doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Il n'existe pas d'études bien contrôlées menées chez des femmes enceintes traitées par l'eculizumab. Les données limitées sur l'exposition à l'eculizumab pendant la grossesse (moins de 300 grossesses) indiquent qu'il n'y a pas de risque accru de malformations fœtales ou de toxicité fœtale/néonatale.

Cependant, du fait de l'absence d'études bien contrôlées, des incertitudes persistent. Par conséquent, chez la femme enceinte, il est recommandé d'évaluer les bénéfices et risques individuels avant le début du traitement par l'eculizumab et pendant le traitement. Si ce traitement est considéré comme nécessaire pendant la grossesse, une surveillance étroite de la mère et du fœtus conformément aux recommandations locales est recommandée.

Aucune étude de reproduction chez l'animal n'a été réalisée avec l'eculizumab (voir rubrique 5.3).

Comme les IgG humaines traversent la barrière placentaire maternelle, l'eculizumab peut provoquer une inhibition de la voie terminale du complément dans la circulation du fœtus. Par conséquent, BEKEMV ne doit être administré à une femme enceinte que si son utilisation est clairement nécessaire.

Allaitement

Aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu car les données limitées disponibles suggèrent que l'eculizumab n'est pas excrété dans le lait maternel. Cependant, compte tenu des limites des données disponibles, les bénéfices de l'allaitement pour le développement et la santé doivent être évalués au regard du besoin clinique du traitement par l'eculizumab de la mère et des éventuels effets indésirables de l'eculizumab ou de la maladie sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune étude spécifique des effets de l'eculizumab sur la fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BEKEMV n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les données de sécurité ont été obtenues à partir de 33 études cliniques qui ont inclus 1 555 patients exposés à l'eculizumab dans des populations de patients atteints de différentes pathologies médiées par le complément, dont l'HPN, le SHU atypique, la myasthénie acquise généralisée (MAG) réfractaire et la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD). La céphalée était l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté (survenant principalement pendant la phase initiale du traitement) et les infections à méningocoque étaient l'effet indésirable le plus grave.

Tableau des effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés dans le cadre de la notification spontanée et dans les études cliniques terminées menées avec l'eculizumab, incluant des études dans l'HPN, le SHU atypique, la MAG réfractaire et la NMOSD. Les effets indésirables rapportés comme très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) sous eculizumab sont répertoriés par classe de système d'organe et terme préférentiel (TP). Pour chaque fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés dans les études cliniques menées avec l'eulizumab, incluant des patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire et de NMOSD, ainsi qu'après la commercialisation

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu Fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--|------------------------|--|--|--|
| Infections et infestations | | Pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, bronchite, rhinopharyngite, infection des voies urinaires, herpès buccal | Infection méningococcique ^b , sepsis, choc septique, péritonite, infection des voies respiratoires inférieures, infection fongique, infection virale, abcès ^a , cellulite, grippe, infection gastro-intestinale, cystite, infection, sinusite, gingivite | Infection à <i>Aspergillus</i> ^c , arthrite bactérienne ^c , infection gonococcique des voies génito-urinaires, infection à <i>Haemophilus</i> , impétigo |
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) | | | | Mélanome malin, syndrome myélodysplasique |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Leucopénie, anémie | Thrombocytopénie, lymphopénie | Hémolyse*, facteur de coagulation anormal, agglutination des globules rouges, coagulopathie |
| Affections du système immunitaire | | | Réaction anaphylactique, hypersensibilité | |
| Affections endocriniennes | | | | Maladie de Graves |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | | Diminution de l'appétit | |

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu Fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|---|-------------------------------|---|--|---|
| Affections psychiatriques | | Insomnie | Dépression, anxiété, troubles de l'humeur, troubles du sommeil | Rêves anormaux |
| Affections du système nerveux | Céphalée | Sensation vertigineuse | Paresthésies, tremblement, dysgueusie, syncope | |
| Affections oculaires | | | Vision trouble | Irritation conjonctivale |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | Acouphènes, vertige | |
| Affections cardiaques | | | Palpitations | |
| Affections vasculaires | | Hypertension | Hypertension artérielle accélérée, hypotension, bouffées de chaleur, trouble veineux | Hématome |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | Toux, douleur oropharyngée | Dyspnée, épistaxis, irritation de la gorge congestion nasale, rhinorrhée | |
| Affections gastro-intestinales | | Diarrhée, vomissement, nausée, douleur abdominale | Constipation, dyspepsie, distension abdominale | Reflux gastro-œsophagien, douleur gingivale |
| Affections hépatobiliaires | | | | Ictère |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Rash, prurit, alopecie | Urticaire, érythème, pétéchies, hyperhidrose, peau sèche, dermatite | Dépigmentation cutanée |

| Classe de systèmes d'organes MedDRA | Très fréquent (≥ 1/10) | Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) | Peu Fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) | Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|---|-------------------------------|---|---|---|
| Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif | | Arthralgie, myalgie, douleur des extrémités | Spasmes musculaires, douleur osseuse, dorsalgie, cervicalgie | Trismus, gonflement articulaire |
| Affections du rein et des voies urinaires | | | Atteinte de la fonction rénale, dysurie, hématurie | |
| Affections des organes de reproduction et du sein | | | Érection spontanée | Dysménorrhée |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | | Fièvre, fatigue, syndrome grippal | Œdème, gêne thoracique, asthénie, douleur thoracique, douleur au site d'injection, frissons | Extravasation, paresthésie au site de perfusion, sensation de chaleur |
| Investigations | | | Augmentation de l'ALAT (alanine aminotransférase), de l'ASAT (aspartate aminotransférase), des gamma-GT (gamma-glutamyltransférases), hématicrite diminué, hémoglobine diminuée | Test de Coombs positif ^c |
| Lésions, intoxications et complications liées aux procédures | | Réaction à la perfusion | | |

Études incluses : asthme (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyosite (C99-006), MAg réfractaire (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), maladie du spectre de la neuromyélie optique (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), PR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU à STEC (C11-001), LED (C97-002).

MedDRA version 26.1.

* Voir « Description de certains effets indésirables ».

^a Le terme « abcès » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : abcès de membre, abcès du côlon, abcès rénal, abcès sous-cutané, abcès dentaire, abcès hépatique, abcès pérectal, abcès rectal.

^b Le terme « infection méningococcique » inclut le groupe de termes préférentiels (TP) suivants : infection méningococcique, sepsis méningococcique, méningite méningococcique.

^c Effets indésirables identifiés après la commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Dans toutes les études cliniques, l'effet indésirable le plus grave était le sepsis à méningococcique, qui est une forme fréquente des infections méningococciques chez les patients traités par eculizumab (voir rubrique 4.4). D'autres cas d'infections par *Neisseria sp.* ont été rapportés, y compris des cas de sepsis à *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria sp.* (espèce non précisée).

Des anticorps dirigés contre l'eculizumab ont été détectés chez des patients atteints d'HPN et de SHU atypique. Comme avec toutes les protéines, il existe un risque d'immunogénicité.

Des cas d'hémolyse ont été rapportés lors d'omission ou de retard de dose d'eculizumab dans les études cliniques dans l'HPN (voir rubrique 4.4).

Des cas de complications de microangiopathie thrombotique (MAT) ont été rapportés lors d'omission ou de retard de la perfusion d'eculizumab dans les études cliniques dans le SHU atypique (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Chez les enfants et les adolescents atteints d'HPN (âgés de 11 ans à moins de 18 ans) inclus dans l'étude pédiatrique M07-005, le profil de sécurité apparaît similaire à celui observé chez les patients adultes atteints d'HPN. L'effet indésirable le plus fréquent reporté dans la population pédiatrique était la céphalée.

Chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans) inclus dans les études SHU atypique C08-002, C08-003, C09-001r et C10-003, le profil de sécurité a semblé similaire à celui observé chez les patients adultes atteints de SHU atypique. Le profil de sécurité dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques semble similaire.

Autres populations particulières

Population âgée

Dans l'ensemble, il n'a pas été rapporté de différences en termes de sécurité entre les patients atteints de MAg réfractaire âgés (≥ 65 ans) et plus jeunes (< 65 ans) (voir rubrique 5.1).

Patients atteints d'autres pathologies

Données de sécurité provenant d'autres études cliniques

Des données de sécurité supplémentaires ont été obtenues au cours de 12 études cliniques achevées incluant 934 patients exposés à l'eculizumab et qui ont été menées dans d'autres pathologies que l'HPN, le SHU atypique, la MAg réfractaire ou la NMOSD. Un patient non vacciné ayant un diagnostic de glomérulonéphropathie membraneuse idiopathique a présenté une méningite à méningocoque. Les effets indésirables rapportés chez les patients atteints de pathologies autres que l'HPN, le SHU atypique, la MAg réfractaire ou la NMOSD étaient similaires à ceux rapportés chez les patients atteints d'HPN, de SHU atypique, de MAg réfractaire ou de NMOSD (voir tableau 1 au-dessus). Aucun effet indésirable spécifique n'a été mis en évidence à partir de ces études cliniques.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté dans les études cliniques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs du complément, Code ATC : L04AJ01

BEKEMV est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments ; www.ema.europa.eu.

BEKEMV est un anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG_{2/4k} qui se lie à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la voie terminale du complément. L'anticorps BEKEMV contient des régions constantes humaines et des régions murines déterminant la complémentarité greffées sur les régions variables humaines des chaînes légères et lourdes. BEKEMV est composé de deux chaînes lourdes de 448 acides aminés et de deux chaînes légères de 214 acides aminés ; son poids moléculaire est d'environ 148 kDa.

BEKEMV est produit dans une lignée cellulaire CHO et purifié par chromatographie d'affinité et d'échanges d'ions. Le procédé de fabrication de la substance active vrac comprend également des étapes spécifiques d'inactivation et de suppression virale.

Mécanisme d'action

L'eculizumab, la substance active de BEKEMV, est un inhibiteur de la voie terminale du complément qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément avec une affinité élevée, inhibant ainsi son clivage en C5a et C5b et empêchant la formation du complexe terminal du complément C5b-9. L'eculizumab préserve les protéines de la voie proximale du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns.

Chez les patients atteints d'HPN, BEKEMV inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et l'hémolyse intravasculaire induite.

Chez la majorité des patients atteints d'HPN, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 35 microgrammes/mL suffisent à une inhibition presque complète de l'hémolyse intravasculaire induite par la voie terminale du complément.

Dans l'HPN, l'administration chronique de BEKEMV a conduit à une réduction rapide et durable de l'activité hémolytique induite par le complément.

Chez les patients atteints de SHU atypique, l'eculizumab inhibe l'activation non contrôlée de la voie terminale du complément et la MAT induite. Tous les patients traités par eculizumab à la posologie recommandée ont présenté une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez tous les patients atteints de SHU atypique, des concentrations sériques d'eculizumab d'environ 50 à 100 microgrammes/mL suffisent à une inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément.

Dans le SHU atypique, l'administration chronique d'eculizumab conduit à une réduction rapide et durable de la MAT induite par le complément.

Efficacité et sécurité cliniques

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

La sécurité et l'efficacité de l'eculizumab chez les patients atteints d'HPN présentant une hémolyse ont été évaluées au cours d'une étude de 26 semaines en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo (C04-001). Les patients atteints d'HPN ont été également traités par eculizumab dans le cadre d'une étude de 52 semaines à un seul bras (C04-002) et dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Les patients avaient reçu une vaccination antiméningococcique avant le début du traitement par eculizumab. Dans toutes les études, la dose d'eculizumab était de 600 mg tous les 7 jours \pm 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 900 mg 7 jours \pm 2 jours plus tard, puis 900 mg tous les 14 jours \pm 2 jours pendant la durée de l'étude. L'eculizumab a été administré par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes). Un registre observationnel non interventionnel des patients atteints d'HPN (M07-001) a également été mis en place pour caractériser l'histoire naturelle de l'HPN chez les patients non traités par eculizumab et pour caractériser l'évolution clinique des patients traités par eculizumab. Dans l'étude C04-001 (TRIUMPH), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins 4 transfusions au cours des 12 mois précédents, avec au moins 10 % de cellules HPN confirmé par une cytométrie en flux et dont le nombre de plaquettes était d'au moins 100 000/microlitre, ont été randomisés soit dans le groupe eculizumab (n = 43) soit dans le groupe placebo (n = 44). Avant la randomisation, tous les patients ont participé à une période d'observation initiale pour confirmer le besoin d'une transfusion de globules rouges et identifier la concentration d'hémoglobine (le point de référence) qui définirait les résultats de stabilisation de l'hémoglobine et de transfusion de chaque patient. Le point de référence de l'hémoglobine était inférieur ou égal à 9 g/dL chez les patients symptomatiques et inférieur ou égal à 7 g/dL chez les patients asymptomatiques. Les critères principaux d'efficacité étaient la stabilisation de l'hémoglobine (patients conservant une concentration en hémoglobine supérieure au point de référence de l'hémoglobine et n'ayant eu recours à aucune transfusion pendant les 26 semaines) et le recours à une transfusion sanguine. Les critères secondaires pertinents étaient la fatigue et la qualité de vie liée à l'état de santé.

L'hémolyse était contrôlée principalement par la mesure des taux sériques de LDH et le pourcentage de globules rouges HPN était contrôlé par cytométrie en flux. Les patients recevant des anticoagulants et des corticostéroïdes systémiques à l'état basal ont poursuivi ces médicaments. Les principales caractéristiques initiales étaient comparables (voir tableau 2).

Dans l'étude non contrôlée C04-002 (SHEPHERD), des patients atteints d'HPN ayant reçu au moins une transfusion au cours des 24 mois précédents et dont la numération plaquettaire était d'au moins 30 000/microlitre ont reçu de l'eculizumab pendant 52 semaines. Les médicaments concomitants comportaient des agents antithrombotiques chez 63 % des patients et des corticostéroïdes systémiques chez 40 % des patients. Les caractéristiques démographiques initiales sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2. Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C04-001 et C04-002

| Paramètre | C04-001 | | C04-002 |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|
| | Placebo N = 44 | Ecuzumab N = 43 | Ecuzumab N = 97 |
| Âge moyen (ET) | 38,4 (13,4) | 42,1 (15,5) | 41,1 (14,4) |
| Sexe - féminin (%) | 29 (65,9) | 23 (53,5) | 49 (50,5) |
| Antécédent d'aplasie médullaire ou de SMD (%) | 12 (27,3) | 8 (18,7) | 29 (29,9) |
| Anticoagulants concomitants (%) | 20 (45,5) | 24 (55,8) | 59 (61) |
| Traitements concomitants par corticoïdes/immunosuppresseurs (%) | 16 (36,4) | 14 (32,6) | 46 (47,4) |

| Paramètre | C04-001 | | C04-002 |
|--|-------------------|----------------------|----------------------|
| | Placebo N = 44 | Eculizumab N = 43 | Eculizumab N = 97 |
| Arrêt de traitement | 10 | 2 | 1 |
| Concentrés érythrocytaires au cours des 12 mois précédents [médiane (1 ^{er} trim., 3 ^e trim.)] | 17,0 (13,5 25,0) | 18,0 (12,0 24,0) | 8,0 (4,0 24,0) |
| Taux moyen de Hb (g/dL) au point de référence (ET) | 7,7 (0,75) | 7,8 (0,79) | S/O |
| Taux de LDH avant traitement (médiane, UI/L) | 2 234,5 | 2 032,0 | 2 051,0 |
| Hémoglobine libre à l'inclusion (médiane, mg/dL) | 46,2 | 40,5 | 34,9 |

Dans l'étude TRIUMPH, les patients traités par eculizumab ont présenté une réduction significative ($p < 0,001$) de l'hémolyse, donnant lieu à une amélioration de l'anémie comme l'indique l'augmentation de la stabilisation de l'hémoglobine et la baisse du besoin en transfusions de globules rouges par rapport aux patients traités par placebo (voir tableau 3). Ces effets ont été observés chez des patients de chacune des trois strates de transfusions de concentrés érythrocytaires avant l'étude (4 à 14 unités ; 15 à 25 unités ; > 25 unités). Après 3 semaines de traitement par eculizumab, les patients ont signalé moins de fatigue et une amélioration de la qualité de vie liée à l'état de santé. En raison de la taille de l'échantillon et de la durée de l'étude, les effets de l'eculizumab sur les événements thromboemboliques n'ont pas pu être déterminés. Dans l'étude SHEPHERD, 96 patients sur les 97 inclus ont terminé l'étude (un patient est décédé des suites d'un événement thromboembolique). La baisse de l'hémolyse intravasculaire, mesurée par les taux sériques de LDH, s'est maintenue pendant toute la durée du traitement et a entraîné une augmentation de l'épargne transfusionnelle, une diminution du besoin de transfusion de globules rouges et une baisse de la fatigue (voir tableau 3).

Tableau 3. Résultats d'efficacité dans les études C04-001 et C04-002

| | C04-001 | | | C04-002* | |
|--|-------------------|----------------------|----------|----------------------|----------|
| | Placebo N = 44 | Eculizumab N = 43 | Valeur p | Eculizumab N = 97 | Valeur p |
| Pourcentage de patients dont les taux d'hémoglobine étaient stabilisés à la fin de l'étude | 0 | 49 | < 0,001 | S/O | |
| Concentrés érythrocytaires transfusés pendant le traitement (médiane) | 10 | 0 | < 0,001 | 0 | < 0,001 |
| Absence de recours à la transfusion pendant le traitement (%) | 0 | 51 | < 0,001 | 51 | < 0,001 |
| Taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/L) | 2 167 | 239 | < 0,001 | 269 | < 0,001 |
| Aire sous la courbe du taux de LDH à la fin du traitement (médiane, UI/L × jour) | 411 822 | 58 587 | < 0,001 | -632 264 | < 0,001 |
| Hémoglobine libre à la fin du traitement (médiane, mg/dL) | 62 | 5 | < 0,001 | 5 | < 0,001 |
| FACIT-fatigue (taille de l'effet) | | 1,12 | < 0,001 | 1,14 | < 0,001 |

* Les résultats de l'étude C04-002 font référence à des comparaisons avant et après traitement.

Des 195 patients provenant des études C04-001, C04-002 et des autres études initiales, les patients atteints d'HPN traités par eculizumab ont été inclus dans une étude d'extension à long terme (E05-001). Tous les patients ont conservé une baisse de l'hémolyse intravasculaire pendant toute la durée de l'exposition à l'eculizumab comprise entre 10 et 54 mois. Le traitement par eculizumab a entraîné une réduction du taux d'événements thromboemboliques par rapport à la même période de temps précédant le traitement. Toutefois, ce résultat a été observé dans des essais cliniques non contrôlés.

Les données du registre HPN (M07-001) ont été utilisées afin d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab chez les patients atteints d'HPN sans antécédents transfusionnels de culots globulaires. Ces patients manifestaient une forte activité de la maladie définie par une hémolyse élevée ($LDH \geq 1,5 \times LSN$) et la présence d'un ou plusieurs des symptôme(s) clinique(s) associé(s) à savoir : fatigue, hémoglobinurie, douleurs abdominales, essoufflement (dyspnée), anémie (hémoglobine < 100 g/L), évènement vasculaire majeur (incluant les thromboses), dysphagie, ou dysfonction érectile.

Dans le registre HPN, une réduction de l'hémolyse et des symptômes associés a été observée chez les patients traités par eculizumab. À 6 mois, les patients sans antécédent transfusionnel de globules rouges et traités par l'eculizumab avaient des taux de LDH significativement ($p < 0,001$) réduits par rapport à l'inclusion (taux de LDH médian de 305 UI/L ; voir tableau 4). De plus, 74 % des patients sans antécédents de transfusion et traités par eculizumab ont présenté des améliorations cliniques significatives du score FACIT-fatigue (soit une augmentation de 4 points ou plus) et 84 % ont présenté des améliorations cliniques significatives du score de fatigue EORTC (soit une diminution de 10 points ou plus).

Tableau 4. Résultats d'efficacité (Taux de LDH et score FACIT-fatigue) chez les patients atteints d'HPN sans antécédents transfusionnels dans l'étude M07-001

| | M07-001 |
|---|--|
| Paramètres | Traités par eculizumab Aucune transfusion |
| Taux de LDH à l'inclusion (médiane, UI/L) | N = 43 1 447 |
| Taux de LDH à 6 mois (médiane, UI/L) | N = 36 305 |
| Score FACIT-fatigue à l'inclusion (médiane) | N = 25 32 |
| Score FACIT-fatigue à la dernière évaluation disponible (médiane) | N = 31 44 |

Le score FACIT-fatigue a été mesuré sur une échelle de 0 à 52, les valeurs supérieures indiquant moins de fatigue.

Syndrome hémolytique et urémique atypique

L'efficacité de l'eculizumab dans le traitement du SHU atypique a été évaluée au cours de quatre études prospectives contrôlées portant sur 100 patients (trois études chez les patients adultes et adolescents (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), une étude chez les patients pédiatriques et adolescents (C10-003) et une étude rétrospective (C09-001r) portant sur 30 patients.

L'étude C08-002A/B, prospective contrôlée, en ouvert, a inclus des patients à un stade précoce du SHU atypique présentant des manifestations de MAT avec un nombre de plaquettes $\leq 150 \times 10^9/L$ malgré une PP ou un EP/une transfusion de PFC, et une augmentation des LDH et de la créatininémie au-dessus des limites supérieures de la normale.

L'étude C08-003A/B, prospective, contrôlée, en ouvert a inclus des patients présentant un SHU atypique évoluant depuis plusieurs années sans manifestation clinique apparente de MAT et recevant de façon chronique une PP ou un EP/ou une transfusion de PFC (≥ 1 PP ou EP/transfusion de PFC,

toutes les deux semaines et sans dépasser trois PP ou EP/transfusions de PFC, par semaine, pendant au moins 8 semaines avant l'administration de la première dose). La durée de traitement par eculizumab dans les deux études prospectives était de 26 semaines ; la majorité de ces patients a été incluse dans l'étude d'extension à long terme, en ouvert. Tous les patients inclus dans les deux études prospectives avaient un taux d'ADAMTS-13 supérieur à 5 %.

Les patients étaient vaccinés contre les infections à méningocoque avant le traitement par eculizumab ou ont reçu une antibioprophylaxie appropriée jusqu'à deux semaines après la vaccination. Dans toutes les études, la dose d'eculizumab chez l'adulte et l'adolescent atteints de SHU atypique a été de 900 mg tous les 7 jours \pm 2 jours pendant 4 semaines, suivie de 1 200 mg 7 jours \pm 2 jours plus tard, puis 1 200 mg tous les 14 jours \pm 2 jours pour la durée de l'étude. L'eculizumab a été administré en perfusion intraveineuse pendant 35 minutes. Le schéma posologique chez les patients pédiatriques et les adolescents de moins de 40 kg a été défini sur la base d'une modélisation pharmacocinétique qui a permis de déterminer les doses recommandées et le rythme d'administration en fonction du poids corporel (voir rubrique 4.2).

Les critères d'évaluation principaux portaient sur l'évolution des plaquettes par rapport à l'inclusion dans l'étude C08-002A/B et l'absence de signe de MAT dans l'étude C08-003A/B. Les critères d'évaluation supplémentaires portaient sur le nombre d'interventions relatives à la MAT, la normalisation hématologique, la réponse complète de la MAT, les modifications des taux de LDH, de la fonction rénale et de la qualité de vie. L'absence de signe de MAT a été définie par l'absence pendant au moins 12 semaines des critères suivants : diminution $>$ 25 % du nombre de plaquettes par rapport à l'inclusion ; PP ou EP/transfusion de PFC ; mise sous dialyse. Les interventions relatives à une MAT ont été définies par la nécessité d'une PP ou d'un EP/d'une transfusion de PFC ou de la mise sous dialyse. La normalisation hématologique a été définie par la normalisation du nombre de plaquettes et des taux de LDH, maintenue lors d'au moins deux mesures consécutives et pendant au moins quatre semaines. La réponse complète de la MAT a été définie par la normalisation hématologique et la réduction d'au moins 25 % du taux sérique de créatinine, maintenues lors d'au moins deux mesures consécutives et pendant au moins quatre semaines. Les caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Données démographiques et caractéristiques des patients dans les études C08-002A/B et C08-003A/B

| Paramètre | C08-002A/B | C08-003A/B |
|--|----------------------|----------------------|
| | Eculizumab N = 17 | Eculizumab N = 20 |
| Délai entre le 1 ^{er} diagnostic et la sélection, médiane en mois (min, max) | 10 (0,26, 236) | 48 (0,66, 286) |
| Délai entre les manifestations cliniques de la MAT en cours et la sélection, médiane en mois (min, max) | < 1 (< 1, 4) | 9 (1, 45) |
| Nombre de PP ou d'EP/transfusions de PFC pour les manifestations cliniques de la MAT en cours, médiane (min, max) | 17 (2, 37) | 62 (20, 230) |
| Nombre de PP ou d'EP/transfusions de PFC dans les 7 jours avant la 1 ^{re} dose d'eculizumab, médiane (min, max) | 6 (0, 7) | 2 (1, 3) |
| Nombre de plaquettes à l'inclusion ($\times 10^9/L$), moyenne (ET) | 109 (32) | 228 (78) |
| Taux de LDH à l'inclusion (UI/L) moyenne (ET) | 323 (138) | 223 (70) |
| Patients sans mutation identifiée, n (%) | 4 (24) | 6 (30) |

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-002A/B ont reçu de l'eculizumab pendant au moins 26 semaines. À l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir de l'eculizumab dans l'étude d'extension. Dans l'étude SHU atypique C08-002A/B la durée médiane de traitement par eculizumab était d'environ 100 semaines (entre 2 et 145 semaines).

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation du nombre de plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après l'instauration du traitement par eculizumab. La réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après le début du traitement par eculizumab. Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité dans l'étude SHU atypique C08-002A/B. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les deux années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, deux patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à la normalisation du taux de LDH (1 patient) et à une diminution de la créatininémie (2 patients). La fonction rénale, mesurée par le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), a été améliorée et maintenue pendant le traitement par eculizumab. Pour 4 des 5 patients qui avaient besoin de dialyse à l'entrée dans l'étude, il a été possible d'arrêter la dialyse pendant toute la durée du traitement par eculizumab, et la mise sous dialyse a été nécessaire chez un patient. Une amélioration de la qualité de vie liée à l'état de santé a été observée chez les patients.

Dans l'étude SHU atypique C08-002A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont présenté une réponse équivalente au traitement par eculizumab.

Les patients atteints de SHU atypique de l'étude C08-003A/B ont reçu de l'eculizumab pendant au moins 26 semaines. À l'issue de la période initiale de traitement de 26 semaines, la majorité des patients a continué à recevoir de l'eculizumab dans l'étude d'extension. Dans l'étude SHU atypique C08-003A/B la durée médiane de traitement par eculizumab était d'environ 114 semaines (entre 26 et 129 semaines). Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité dans l'étude SHU atypique C08-003A/B. Dans l'étude SHU atypique C08-003A/B, les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines des facteurs de régulation du complément ont présenté une réponse équivalente au traitement par eculizumab. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après le début du traitement par eculizumab. Tous les paramètres évaluant l'efficacité se sont améliorés ou maintenus pendant les deux années de traitement. La réponse complète de la MAT a été maintenue chez tous les répondeurs. Chez les patients ayant poursuivi le traitement pendant plus de 26 semaines, 6 patients supplémentaires ont obtenu et maintenu une réponse complète de la MAT due à une diminution de la créatinine sérique. Aucun des patients n'a nécessité de mise sous dialyse pendant le traitement par eculizumab. La fonction rénale, mesurée par le DFGe médian, a été améliorée pendant le traitement par eculizumab.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité des études prospectives dans le SHU atypique C08-002A/B et C08-003A/B

| | C08-002A/B N = 17 | | C08-003A/B N = 20 | |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | À 26 semaines | À 2 ans ¹ | À 26 semaines | À 2 ans ¹ |
| Normalisation des plaquettes Tous les patients, n (%) (IC à 95 %) | 14 (82) (57 ; 96) | 15 (88) (64 ; 99) | 18 (90) (68 ; 99) | 18 (90) (68 ; 99) |
| Patients ayant un taux anormal à l'inclusion, n/n (%) | 13/15 (87) | 13/15 (87) | 1/3 (33) | 1/3 (33) |
| Absence de signe de MAT, n (%) (IC à 95 %) | 15 (88) (64 ; 99) | 15 (88) (64 ; 99) | 16 (80) (56 ; 94) | 19 (95) (75 ; 99) |

| | C08-002A/B N = 17 | | C08-003A/B N = 20 | |
|---|-----------------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|
| | À 26 semaines | À 2 ans ¹ | À 26 semaines | À 2 ans ¹ |
| Nombre d'interventions relatives à la MAT | | | | |
| Nombre par jour avant traitement, médiane (min, max) | 0,88 (0,04, 1,59) | 0,88 (0,04, 1,59) | 0,23 (0,05, 1,09) | 0,23 (0,05, 1,09) |
| Nombre par jour sous traitement, médiane (min, max) | 0 (0, 0,31) | 0 (0, 0,31) | 0 | 0 |
| Valeur p | <i>P</i> < 0,0001 | <i>P</i> < 0,0001 | <i>P</i> < 0,0001 | <i>P</i> < 0,0001 |
| Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%) (IC à 95 %) | 10 (59) (33 ; 82) | 12 (71) (44 ; 90) | 7 (35) (15 ; 59) | 12 (60) (36 ; 81) |
| Modification du DFGe, mL/minute/1,73 m ² : médiane (limites) | 20 (-1, 98) | 28 (3, 82) | 5 (-1, 20) | 11 (-42, 30) |
| Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/minute/1,73 m ² , n (%) (IC à 95 %) | 8 (47) (23 ; 72) | 10 (59) (33 ; 82) | 1 (5) (0 ; 25) | 8 (40) (19 ; 64) |
| Modification du taux d'Hb > 20 g/L, n (%) (IC à 95 %) | 11 (65) (38 ; 86) ² | 13 (76) (50 ; 93) | 9 (45) (23 ; 68) ³ | 13 (65) (41 ; 85) |
| Normalisation hématologique, n (%) (IC à 95 %) | 13 (76) (50 ; 93) | 15 (88) (64 ; 99) | 18 (90) (68 ; 99) | 18 (90) (68 ; 99) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) (IC à 95 %) | 11 (65) (38 ; 86) | 13 (76) (50 ; 93) | 5 (25) (9 ; 49) | 11 (55) (32 ; 77) |

¹ Jusqu'à la date de gel des données (20 avril 2012)

² Étude C08-002 : 3 patients ont reçu des agents stimulant l'érythropoïèse qui ont été arrêtés après l'instauration du traitement par eculizumab

³ Étude C08-003 : 8 patients ont reçu des agents stimulant l'érythropoïèse qui ont été arrêtés chez 3 d'entre eux pendant le traitement par eculizumab.

L'étude SHU atypique C10-004 a inclus 41 patients qui présentaient des signes de microangiopathie thrombotique (MAT). Pour être inclus, les patients devaient avoir un nombre de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), présenter des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique et une créatininémie au-dessus de la limite supérieure de la normale sans avoir besoin de dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 35 ans (entre 18 et 80 ans). Tous les patients inclus dans l'étude SHU atypique C10-004 avaient un taux d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. Cinquante-et-un pour cent (51 %) des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Au total, 35 patients ont reçu une PP ou un EP ou une transfusion de PFC avant l'instauration du traitement par eculizumab. Le tableau 7 résume les principales caractéristiques cliniques et caractéristiques liées à la maladie des patients à l'inclusion dans l'étude SHU atypique C10-004.

Tableau 7 : Caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude clinique C10-004 dans le SHU atypique

| Paramètre | Étude C10-004 dans le SHU atypique N = 41 |
|---|---|
| Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max) | 0,79 (0,03, 311) |
| Délai entre les manifestations cliniques de la MAT en cours et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max) | 0,52 (0,03, 19) |

| Paramètre | Étude C10-004 dans le SHU atypique N = 41 |
|--|--|
| Nombre de plaquettes à l'inclusion ($\times 10^9/L$), médiane (min, max) | 125 (16, 332) |
| Taux des LDH à l'inclusion (U/L), médiane (min, max) | 375 (131, 3 318) |
| DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m ²), médiane (min, max) | 10 (6, 53) |

Les patients de l'étude C10-004 dans le SHU atypique, ont reçu de l'eculizumab pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique.

Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément et une augmentation du nombre de plaquettes par rapport à l'inclusion ont été observées après la mise sous eculizumab. L'eculizumab a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du nombre moyen de plaquettes entre l'inclusion et la 26^e semaine. Dans l'étude C10-004, le nombre moyen (\pm ET) de plaquettes a augmenté de $119 \pm 66 \times 10^9/L$ à l'inclusion à $200 \pm 84 \times 10^9/L$ à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur 26 semaines (taux moyen (\pm ET) de plaquettes à la semaine 26 : $252 \pm 70 \times 10^9/L$). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, a été améliorée lors du traitement par eculizumab. Vingt (20) des 24 patients qui avaient besoin d'un traitement par dialyse à l'inclusion ont pu arrêter la dialyse pendant la durée du traitement par eculizumab. Le tableau 8 résume les résultats d'efficacité de l'étude C10-004 dans le SHU atypique.

Tableau 8 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-004 dans le SHU atypique

| Paramètre d'efficacité | Étude C10-004 dans le SHU atypique (N = 41) À 26 semaines |
|--|---|
| Variation du nombre de plaquettes entre l'inclusion et la 26 ^e semaine ($10^9/L$) | 111 (-122, 362) |
| Normalisation hématologique, n (%) | 36 (88) |
| Durée médiane de la normalisation hématologique, en semaines (min, max) ¹ | 46 (10, 74) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) | 23 (56) |
| Durée médiane de la réponse complète de la MAT, en semaines (min, max) ¹ | 42 (6, 74) |
| Absence de signe de MAT, n (%) | 37 (90) |
| IC à 95 % | 77 ; 97 |
| Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (min, max) | |
| Avant le traitement par eculizumab | 0,63 (0, 1,38) |
| Pendant le traitement par eculizumab | 0 (0, 0,58) |

¹ Jusqu'à la date du gel des données (4 septembre 2012), avec une période médiane de traitement par eculizumab de 50 semaines (intervalle : de 13 à 86 semaines).

Un traitement à plus long terme par eculizumab (médiane de 52 semaines, intervalle de 15 à 126 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients adultes atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par eculizumab au-delà de 26 semaines, 3 patients supplémentaires (63 % des patients au total) ont obtenu une réponse complète de la MAT et 4 patients supplémentaires (98 % des patients au total) ont obtenu une normalisation hématologique. Lors de la dernière évaluation, 25 des 41 patients (61 %) avaient obtenu une amélioration du DFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² par rapport à l'inclusion.

Population pédiatrique

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

Dans l'étude M07-005, un total de 7 patients pédiatriques atteints d'HPN, avec un poids médian de 57,2 kg (entre 48,6 et 69,8 kg) et âgés de 11 à 17 ans (âge médian : 15,6 ans), ont été traités par eculizumab.

Le traitement par eculizumab à la posologie recommandée pour la population pédiatrique a été associé à une réduction de l'hémolyse intravasculaire mesurée par les taux sériques de LDH. Une diminution significative ou une élimination du besoin en transfusion sanguine ont aussi été constatées, ainsi qu'une tendance à une amélioration globale de l'état général. L'efficacité du traitement par eculizumab chez les patients pédiatriques atteints d'HPN apparaît cohérente avec celle observée chez les patients adultes atteints d'HPN inclus dans les études pivots (C04-001 et C04-002) (voir tableaux 3 et 9).

Tableau 9. Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique HPN de l'étude M07-005

| | Moyenne (DS) | Valeur p | |
|--|------------------|-----------------------------------|----------------|
| | | Test des rangs signés de Wilcoxon | t-test apparié |
| Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines du taux de LDH (UI/L) | -771 (914) | 0,0156 | 0,0336 |
| Aire sous la courbe du taux de LDH (ASC LDH) (UI/L × jour) | -60 634 (72 916) | 0,0156 | 0,0350 |
| Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'hémoglobine libre plasmatique (mg/dL) | -10,3 (21,13) | 0,2188 | 0,1232 |
| Variation à partir de la valeur de base de la taille du clone des globules rouges de type III (pourcentage des cellules anormales) | 1,80 (358,1) | | |
| Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™ 4.0 (patients) | 10,5 (6,66) | 0,1250 | 0,0256 |
| Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle générique du PedsQL™ 4.0 (parents) | 11,3 (8,5) | 0,2500 | 0,0737 |
| Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (patients) | 0,8 (21,39) | 0,6250 | 0,4687 |
| Variation entre la valeur de base et la valeur à 12 semaines de l'échelle multidimensionnelle de fatigue du PedsQL™ (parents) | 5,5 (0,71) | 0,5000 | 0,0289 |

Syndrome hémolytique et urémique atypique

Dans l'étude C09-001r, un total de 15 patients pédiatriques (âgés de 2 mois à 12 ans) atteints de SHU atypique ont été traités par eculizumab. Quarante-sept pour cent (47 %) des patients avaient une mutation identifiée de facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. La durée médiane entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose d'eculizumab était de 14 mois (de < 1 à 110 mois). La durée médiane entre l'épisode en cours de la MAT et la première dose d'eculizumab était d'1 mois (de < 1 à 16 mois). La durée médiane de traitement par eculizumab était de 16 semaines (de 4 à 70 semaines) pour les enfants de moins de 2 ans (n = 5) et de 31 semaines (de 19 à 63 semaines) pour les enfants de 2 ans à moins de 12 ans (n = 10).

Dans l'ensemble, les résultats d'efficacité pour ces patients pédiatriques étaient en accord avec ceux observés chez les patients inclus dans les études pivots SHU atypique C08-002 et C08-003 (tableau 6). Aucun des patients pédiatriques n'a nécessité une nouvelle dialyse pendant le traitement par eculizumab.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r dans le SHU atypique

| Paramètre d'efficacité | < 2 ans (n = 5) | 2 à < 12 ans (n = 10) | < 12 ans (n = 15) |
|--|-----------------|-----------------------|-------------------|
| Patients ayant une normalisation des plaquettes, n (%) | 4 (80) | 10 (100) | 14 (93) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) | 2 (40) | 5 (50) | 7 (50) |
| Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (intervalle) | | | |
| avant le traitement par eculizumab | 1 (0, 2) | < 1 (0,07, 1,46) | < 1 (0, 2) |
| pendant le traitement par eculizumab | < 1 (0, < 1) | 0 (0, < 1) | 0 (0, < 1) |
| Patients avec une amélioration du DFG _e ≥ 15 mL/min/1,73 m ² , n (%) | 2 (40) | 6 (60) | 8 (53) |

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations sévères de la MAT en cours de durée plus courte avant l'instauration du traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT et une amélioration de la fonction rénale (tableau 10).

Chez les patients pédiatriques présentant des manifestations sévères de la MAT en cours de durée plus longue avant l'instauration du traitement, l'eculizumab a permis le contrôle de la MAT. Toutefois, la fonction rénale est restée inchangée en raison de l'atteinte rénale irréversible préalable (tableau 11).

Tableau 11 : Résultats d'efficacité dans la population pédiatrique de l'étude C09-001r en fonction de la durée des manifestations sévères de la MAT

| | Durée des manifestations sévères de la MAT | |
|---|--|--------------------|
| | < 2 mois N = 10 (%) | > 2 mois N = 5 (%) |
| Normalisation des plaquettes, n (%) | 9 (90) | 5 (100) |
| Absence de signe de MAT, n (%) | 8 (80) | 3 (60) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) | 7 (70) | 0 |
| Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m ² , n (%) | 7 (70) | 0* |

* Un patient a présenté une amélioration du DFGe après transplantation rénale.

Au total, 22 enfants et adolescents (âgés de 5 mois à 17 ans) ont reçu un traitement par eculizumab dans l'étude SHU atypique C10-003.

Dans l'étude C10-003, les patients inclus devaient avoir un nombre de plaquette au-dessous de la limite inférieure de la normale (LIN), des signes d'hémolyse comme une élévation du taux de LDH sérique au-dessus de la limite supérieure de la normale et une créatininémie $\geq 97^e$ percentile par rapport à l'âge sans avoir recours à la dialyse chronique. L'âge médian des patients était de 6,5 ans (entre 5 mois et 17 ans). Les patients inclus dans l'étude C10-003 avaient un taux d'ADAMTS-13 au-dessus de 5 %. Cinquante pour cent (50 %) des patients avaient une mutation identifiée d'un facteur de régulation du complément ou des auto-anticorps. Un total de 10 patients a reçu une PP ou un EP, ou une transfusion de PFC avant l'instauration du traitement par eculizumab. Le tableau 12 résume les principales caractéristiques cliniques et liées à la maladie chez les patients à l'inclusion dans l'étude SHU atypique C10-003.

Tableau 12 : Caractéristiques à l'inclusion des patients pédiatriques et adolescents inclus dans l'étude C10-003 dans le SHU atypique

| Paramètre | 1 mois à < 12 ans (N = 18) | Tous les patients (N = 22) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Délai entre le diagnostic de SHU atypique et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max) | 0,51 (0,03, 58) | 0,56 (0,03, 191) |
| Délai entre la manifestation clinique actuelle de la MAT et la première dose administrée dans l'étude (mois), médiane (min, max) | 0,23 (0,03, 4) | 0,20 (0,03, 4) |
| Nombre de plaquettes à l'inclusion ($\times 10^9/L$), médiane (min, max) | 110 (19, 146) | 91 (19, 146) |
| Taux des LDH à l'inclusion (U/L), médiane (min, max) | 1 510 (282, 7 164) | 1 244 (282, 7 164) |
| DFGe à l'inclusion (mL/min/1,73 m ²), médiane (min, max) | 22 (10, 105) | 22 (10, 105) |

Les patients de l'étude SHU atypique C10-003 ont reçu de l'eculizumab pendant au minimum 26 semaines. Après la fin de la période initiale de traitement de 26 semaines, la plupart des patients ont choisi de poursuivre le traitement de façon chronique. Une réduction de l'activité de la voie terminale du complément a été observée chez tous les patients après le début du traitement par eculizumab. L'eculizumab a réduit les signes de MAT médiée par le complément comme le montre l'augmentation du nombre moyen de plaquettes entre l'inclusion et la 26^e semaine. Le nombre moyen (\pm ET) de plaquettes a augmenté de $88 \pm 42 \times 10^9/L$ à l'inclusion à $281 \pm 123 \times 10^9/L$ à 1 semaine ; cet effet a été maintenu sur les 26 semaines (taux moyen (\pm ET) de plaquette à la semaine 26 : $293 \pm 106 \times 10^9/L$). La fonction rénale, évaluée par le DFGe, a été améliorée lors du traitement par

eculizumab. Neuf (9) des 11 patients qui avaient recours à la dialyse à l'inclusion n'en avaient plus besoin au cours du traitement par eculizumab à partir du Jour 15 de l'étude. Les réponses étaient similaires quel que soit l'âge des patients allant de 5 mois à 17 ans. Dans l'étude SHU atypique C10-003, les réponses au traitement par eculizumab étaient similaires chez les patients avec ou sans mutation identifiée des gènes codant pour les protéines régulatrices du complément ou des auto-anticorps dirigés contre le facteur H.

Le tableau 13 résume les résultats d'efficacité de l'étude C10-003 menée chez des patients atteints de SHU atypique.

Tableau 13 : Résultats d'efficacité de l'étude prospective C10-003 dans le SHU atypique

| Paramètre d'efficacité | 1 mois à < 12 ans (N = 18) À 26 semaines | Tous les patients (N = 22) À 26 semaines |
|---|--|--|
| Normalisation hématologique complète, n (%) Durée médiane de la normalisation hématologique complète, semaines (min, max) ¹ | 14 (78) 35 (13, 78) | 18 (82) 35 (13, 78) |
| Réponse complète de la MAT, n (%) Durée médiane de la réponse complète de la MAT, semaines (min, max) ¹ | 11 (61) 40 (13, 78) | 14 (64) 37 (13, 78) |
| Absence de signe de MAT, n (%) IC à 95 % | 17 (94) NA | 21 (96) 77 ; 99 |
| Nombre d'interventions relatives à la MAT par jour, médiane (min, max) avant le traitement par eculizumab, pendant le traitement par eculizumab | NA NA | 0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01) |
| Amélioration du DFGe ≥ 15 mL/minute/1,73 m ² , n (%) | 16 (89) | 19 (86) |
| Modification du DFGe (≥ 15 mL/min/1,73 m ²) à la semaine 26, médiane (min, max) | 64 (0 146) | 58 (0, 146) |
| Amélioration de l'IRC ≥ 1 stade, n (%) | 14/16 (88) | 17/20 (85) |
| Absence de PP, EP ou transfusion de PFC, n (%) Absence de mise sous dialyse, n (%) IC à 95 % | 16 (89) 18 (100) NA | 20 (91) 22 (100) 85 ; 100 |

¹ Jusqu'à la date du gel des données (12 octobre 2012), avec une durée médiane de traitement par eculizumab de 44 semaines (intervalle de 1 dose à 88 semaines).

Un traitement à plus long terme par eculizumab (médiane de 55 semaines, intervalle de 1 jour à 107 semaines) a été associé à un taux plus important d'améliorations cliniques significatives chez les patients pédiatriques et adolescents atteints de SHU atypique. Lors de la poursuite du traitement par eculizumab au-delà de 26 semaines, 1 patient supplémentaire (68 % des patients au total) a obtenu une réponse complète de la MAT et 2 patients supplémentaires (91 % des patients au total) ont obtenu une normalisation hématologique. Lors de la dernière évaluation, 19 des 22 patients (86 %) avaient obtenu une amélioration du DFGe ≥ 15 mL/min/1,73 m² par rapport à l'inclusion. Aucun patient n'a eu besoin d'une nouvelle dialyse sous eculizumab.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Pharmacocinétique et métabolisme de la substance active

Biotransformation

Les anticorps humains subissent une digestion endocytaire au niveau des cellules du système réticuloendothélial. L'eculizumab contient uniquement des acides aminés naturellement présents et n'a pas de métabolites actifs connus. Les anticorps humains sont majoritairement catabolisés par des enzymes lysosomales en petits peptides et acides aminés.

Élimination

Aucune étude spécifique n'a été réalisée afin d'évaluer les voies d'excrétion/élimination hépatique, rénale, pulmonaire ou gastro-intestinale de l'eculizumab. Dans le rein sain, les anticorps ne sont pas excrétés et sont exclus de la filtration par leur taille.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Chez 40 patients atteints d'HPN, une analyse basée sur un modèle à un compartiment a été effectuée pour estimer les paramètres pharmacocinétiques après des doses multiples. La clairance moyenne était de $0,31 \pm 0,12$ mL/h/kg, le volume de distribution moyen était de $110,3 \pm 17,9$ mL/kg, et la demi-vie d'élimination moyenne était de $11,3 \pm 3,4$ jours. L'état d'équilibre est atteint en 4 semaines avec le schéma posologique recommandé pour le traitement de l'HPN dans la population adulte.

Chez les patients atteints d'HPN, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab et le maintien de taux minimal ≥ 35 microgrammes/mL entraîne une inhibition quasi complète de l'activité hémolytique chez la majorité des patients atteints d'HPN.

Une deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite avec un modèle standard à un compartiment sur les données pharmacocinétiques à doses répétées chez 37 patients atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée d'eculizumab dans les études C08-002 A/B et C08-003 A/B. Dans ce modèle, pour un patient atteint de SHU atypique pesant 70 kg, la clairance de l'eculizumab était de 0,0139 L/h et le volume de distribution de 5,6 L. La demi-vie d'élimination était de 297 heures (approximativement 12,4 jours).

La deuxième analyse pharmacocinétique de population a été conduite sur les données pharmacocinétiques à doses répétées chez 22 patients pédiatriques atteints de SHU atypique recevant la posologie recommandée d'eculizumab dans l'étude SHU atypique C10-003. La clairance et le volume de distribution de l'eculizumab étaient dépendants du poids, ce qui conforte le schéma posologique par catégorie de poids chez les patients pédiatriques (voir rubrique 4.2). Les valeurs de clairance de l'eculizumab chez les patients pédiatriques atteints de SHU atypique étaient de 10,4, 5,3 et 2,2 mL/heure pour un poids de respectivement 70, 30 et 10 kg ; le volume de distribution correspondant était respectivement de 5,23, 2,76 et 1,21 L. La demi-vie d'élimination était presque inchangée, allant de 349 à 378 heures (approximativement 14,5 à 15,8 jours).

La clairance et la demi-vie de l'eculizumab ont été également évaluées lors d'échanges plasmatiques. Un échange plasmatique de 1 heure entraîne une réduction d'environ 50 % des concentrations d'eculizumab et la demi-vie d'élimination de l'eculizumab a été réduite à 52,4 heures. Des doses supplémentaires sont recommandées quand l'eculizumab est administré à des patients atteints de SHU atypique recevant une PP ou un EP ou une transfusion de PFC (voir rubrique 4.2).

Tous les patients atteints de SHU atypique traités par eculizumab, administré à la posologie recommandée, ont présenté une diminution rapide et durable de l'activité de la voie terminale du complément. Chez les patients atteints de SHU atypique, l'activité pharmacodynamique est directement corrélée aux concentrations sériques d'eculizumab ; le maintien d'une concentration

résiduelle d'environ 50 à 100 microgrammes/mL entraîne une inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément chez tous les patients atteints de SHU atypique.

Les paramètres pharmacocinétiques sont concordants dans les populations de patients atteints d'HPN et de SHU atypique.

L'activité pharmacodynamique, mesurée par des taux de protéine C5 libre $< 0,5$ microgramme/mL, est corrélée à l'inhibition quasi complète de l'activité de la voie terminale du complément chez les patients atteints d'HPN et de SHU atypique.

Populations particulières

Aucune étude dédiée n'a été menée afin d'évaluer la pharmacocinétique de l'eculizumab chez des populations particulières de patients identifiées en fonction du sexe, de la race, de l'âge (gériatrique) ou par la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique.

Les analyses pharmacocinétiques (PK) de population effectuées sur les données collectées dans les études sur l'eculizumab ont montré que le sexe, l'origine ethnique, l'âge (gériatrique) ou la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique n'ont pas d'effet sur la pharmacocinétique de l'eculizumab.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'eculizumab a été évaluée dans l'étude M07-005 menée chez des patients pédiatriques atteints d'HPN (âgés de 11 à moins de 18 ans) et dans les études C0-8002, C08-003, C09-001r et C10-003 menées chez des patients pédiatriques atteints de SHU atypique (âgés de 2 mois à moins de 18 ans). L'analyse PK de population a montré que dans l'HPN et le SHU atypique, le poids est une covariable significative, qui nécessite une adaptation de la posologie en fonction du poids chez les patients pédiatriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

La spécificité de l'eculizumab pour la protéine C5 dans le sérum humain a été évaluée au cours de deux études *in vitro*.

La réactivité croisée tissulaire de l'eculizumab a été évaluée en examinant la liaison sur un panel de 38 tissus humains. L'expression de la protéine C5 dans le panel de tissus humains examiné au cours de cette étude correspond aux rapports publiés sur l'expression de cette protéine, la protéine C5 ayant été identifiée dans le muscle lisse, le muscle strié et l'épithélium tubulaire proximal rénal. Aucune réactivité croisée tissulaire inattendue n'a été observée.

Il n'a pas été réalisé d'études de reproduction chez l'animal avec l'eculizumab en raison de l'absence d'activité pharmacologique chez les espèces non humaines.

Dans une étude de toxicité de 26 semaines réalisée chez la souris à l'aide d'un anticorps analogue dirigé contre la protéine C5 murine, le traitement n'a affecté aucun des paramètres de toxicité examinés. L'activité hémolytique pendant la durée de l'étude était bloquée efficacement chez les souris mâle et femelle.

Aucun effet clairement lié au traitement, ni aucun effet indésirable n'a été observé lors des études de toxicité sur la reproduction chez la souris utilisant un anticorps analogue inhibiteur de la voie terminale du complément, qui était utilisé pour évaluer l'absence d'effets reprotoxiques suite à l'inhibition de la protéine C5. Ces études incluaient une évaluation de la fertilité et du développement embryonnaire précoce, de la toxicité sur le développement et du développement pré- et postnatal.

Lors d'une exposition maternelle à l'anticorps au cours de l'organogenèse, deux cas de dysplasie rétinienne et un cas de hernie ombilicale ont été observés parmi les 230 descendants de mères exposées à la plus forte dose d'anticorps (environ 4 fois la dose maximale recommandée de

l'eculizumab chez l'homme, selon une comparaison de poids corporel) ; en revanche l'exposition n'a pas augmenté la perte de fœtus, ni le décès néonatal.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel génotoxique et cancérigène de l'eculizumab.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide acétique
Hydroxyde de sodium
Édétate disodique (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après dilution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée dans les conditions suivantes :

- Poches en polyoléfine pour perfusion IV : 14 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, puis jusqu'à 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante
- Poches en PVC pour perfusion IV : 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ou à température ambiante

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si ce n'est pas le cas, les délais et conditions de conservation avant administration relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à moins que la dilution ait été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Les flacons de BEKEMV dans leur emballage extérieur d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 7 jours au maximum**. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre de type I) muni d'un bouchon en élastomère et d'un capuchon, de type flip-off, avec opercule en aluminium.

Boîte d'un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant administration, la solution BEKEMV doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules étrangères et un changement de coloration.

Instructions

La dilution doit être réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques notamment pour le respect de l'asepsie.

Prélever la quantité totale de BEKEMV du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.

Transférer la dose recommandée dans une poche pour perfusion.

Diluer BEKEMV à la concentration finale de 5 mg/mL en ajoutant comme diluant dans la poche pour perfusion : une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou une solution aqueuse de glucose à 5 %.

Le volume final de la solution diluée à 5 mg/mL est de 60 mL pour des doses de 300 mg, 120 mL pour des doses de 600 mg, 180 mL pour des doses de 900 mg et 240 mL pour des doses de 1 200 mg. La solution doit être limpide et incolore.

Agiter doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée afin de s'assurer que le produit et le diluant sont bien mélangés.

Laisser la solution diluée atteindre la température ambiante avant administration en l'exposant à température ambiante.

Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1727/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19 avril 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapour 637026

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Mesures additionnelles de réduction du risque

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir des détails d'un système de distribution contrôlée du médicament et des éléments d'information, incluant la carte de surveillance patient, avec chaque autorité nationale compétente et doit mettre en place ces programmes au niveau national afin de garantir que :

1. Tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire de l'eculizumab reçoivent les éléments d'information appropriés.
2. Tous les patients traités par eculizumab reçoivent une carte de surveillance patient.
3. La distribution du médicament ne sera possible qu'après confirmation écrite que le patient a reçu ou va recevoir une vaccination antiméningococcique et/ou une antibioprofylaxie.
4. Les rappels de vaccination sont envoyés aux prescripteurs.

Les éléments d'information doivent être validés par l'autorité nationale compétente et doivent contenir les éléments suivants :

- Résumé des Caractéristiques du Produit
- Guide de prescription pour les médecins
- Notice
- Guides d'information pour les patients/les parents
- Carte de surveillance patient

Le guide de prescription pour les médecins doit être spécifique par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave et de septicémie, en particulier à *Neisseria meningitidis* et à d'autres *Neisseria sp.*, y compris à gonocoque disséminés.
- Tous les patients doivent être surveillés pour dépister tout signe d'infection à méningocoque.
- La nécessité pour les patients d'être vaccinés contre *Neisseria meningitidis* deux semaines avant d'être traité par eculizumab et/ou de recevoir une antibioprofylaxie.
- L'obligation de vacciner les enfants contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab.
- Il existe un risque important d'infection à *Aspergillus* chez les patients traités par eculizumab. Il est recommandé aux professionnels de santé de rechercher les facteurs de risque ainsi que les signes et symptômes d'infection à *Aspergillus*. Des conseils pratiques doivent être apportés pour minimiser ce risque.
- Le risque de réactions à la perfusion, y compris une anaphylaxie, et des conseils sur la surveillance après la perfusion.
- Le risque de développement d'anticorps anti-eculizumab.
- Le risque d'hémolyse grave après l'interruption du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, la nécessité de surveillance post-traitement et sa prise en charge proposée (HPN uniquement).
- Le risque de complications sévères de microangiopathie thrombotique après l'interruption du traitement par eculizumab ou le report d'une administration, ses signes, symptômes, surveillance et prise en charge (SHU atypique uniquement).
- Un avertissement concernant la présence de sorbitol et les risques chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) en cas d'exposition intraveineuse au sorbitol.
- La contre-indication de BEKEMV chez les patients atteints d'IHF (quel que soit leur âge) et chez les bébés et les enfants de moins de 2 ans, en raison du risque d'une IHF non diagnostiquée.
- La nécessité d'expliquer et de s'assurer de la compréhension par les patients/les aidants :
 - des risques du traitement par eculizumab
 - des signes et symptômes de septicémie/infection grave et les mesures à prendre
 - des guides destinés aux patients/aux aidants, et de leurs contenus
 - de la nécessité de conserver sur eux la carte de surveillance patient et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab

- de l'obligation des vaccinations/d'une antibioprophylaxie
- des risques de troubles métaboliques graves dus au traitement par BEKEMV chez les patients présentant également une IHF

Les guides destinés aux patients/aux parents doivent être spécifiques par indication et contenir les messages clés suivants :

- Le traitement par eculizumab augmente le risque d'infection grave, en particulier à *Neisseria meningitidis* et à d'autres *Neisseria sp.*, y compris à gonocoque disséminées.
- Les signes et symptômes d'infection sévère et la nécessité de solliciter immédiatement des soins médicaux.
- La carte de surveillance patient et la nécessité de la conserver sur eux et d'informer tout professionnel de santé consulté qu'ils reçoivent un traitement par eculizumab.
- L'importance de la vaccination antiméningococcique avant le traitement par eculizumab et/ou de recevoir une antibioprophylaxie.
- La nécessité pour les enfants d'être vaccinés contre les infections à pneumocoque et à *Haemophilus influenzae* avant le traitement par eculizumab.
- Le risque de réactions à la perfusion avec eculizumab, y compris une anaphylaxie, et la nécessité d'une surveillance clinique après la perfusion.
- Le risque d'hémolyse grave (dans l'HPN) après l'interruption/le report des administrations d'eculizumab, leurs signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre/de reporter les administrations d'eculizumab.
- Le risque de complications sévères de microangiopathie thrombotique (dans le SHU atypique) après l'interruption/le report des administrations d'eculizumab, leurs signes et symptômes et la recommandation de consulter le prescripteur avant d'interrompre/de reporter les administrations d'eculizumab.
- Les risques de troubles métaboliques graves (potentiellement mortels) dus au traitement par BEKEMV chez les patients présentant également une IHF.
- La contre-indication de BEKEMV chez les patients atteints d'IHF (quel que soit leur âge) et chez les bébés et les enfants de moins de 2 ans, en raison du risque d'une IHF non diagnostiquée.

La carte de surveillance patient doit contenir :

- Les signes et symptômes d'infection et de septicémie.
- Une mise en garde incitant à solliciter immédiatement des soins médicaux en présence des signes ci-dessus.
- La mention indiquant que le patient est traité par eculizumab.
- Un avertissement concernant la présence de sorbitol et les risques potentiellement mortels chez les patients atteints d'une IHF en cas d'exposition intraveineuse à des médicaments contenant du sorbitol.
- La contre-indication de BEKEMV chez les patients atteints d'IHF (quel que soit leur âge) et chez les bébés et les enfants de moins de 2 ans, en raison du risque d'une IHF non diagnostiquée.
- Les coordonnées auxquelles un professionnel de santé peut obtenir de plus amples informations.

Le titulaire de l'AMM doit envoyer annuellement aux prescripteurs ou aux pharmaciens qui ont prescrit/dispensé l'eculizumab un rappel afin que ceux-ci vérifient si une (re-)vaccination contre *Neisseria meningitidis* est nécessaire pour leurs patients traités par BEKEMV

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEKEMV 300 mg solution à diluer pour perfusion
eculizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 30 mL contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, hydroxyde de sodium, édétate disodique (EDTA), sorbitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 30 mL (10 mg/mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie intraveineuse après dilution.
Après dilution, la concentration finale de la solution à perfuser est de 5 mg/mL.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) et les enfants de moins de 2 ans ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de sa teneur en sorbitol.
Voir la notice pour plus d'informations.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1727/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BEKEMV 300 mg solution à diluer pour perfusion
eculizumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de 30 mL contient 300 mg d'eculizumab (10 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide acétique, hydroxyde de sodium, édétate disodique (EDTA), sorbitol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion
1 flacon de 30 mL (10 mg/mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Administration par voie intraveineuse après dilution.

Après dilution, la concentration finale de solution à perfuser est de 5 mg/mL.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1727/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

BEKEMV 300 mg solution à diluer pour perfusion eculizumab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BEKEMV et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BEKEMV
3. Comment utiliser BEKEMV
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver BEKEMV
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BEKEMV et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que BEKEMV ?

BEKEMV contient la substance active, eculizumab, qui appartient à une classe de médicaments appelée anticorps monoclonaux. L'eculizumab se lie et inhibe une protéine spécifique de l'organisme qui provoque une inflammation et empêche les systèmes de l'organisme d'attaquer et de détruire les cellules sanguines vulnérables et d'endommager les reins.

Dans quels cas BEKEMV est-il utilisé ?

Hémoglobinurie paroxystique nocturne

BEKEMV est utilisé pour traiter les adultes et enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin appelée hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN). Les globules rouges des patients atteints d'HPN peuvent être détruits, ce qui est la cause d'une baisse du nombre de globules rouges (anémie), de fatigue, de difficultés fonctionnelles, de douleurs, d'urines foncées, d'essoufflement et de caillots sanguins. L'eculizumab peut bloquer la réponse inflammatoire de l'organisme et sa capacité à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines HPN vulnérables.

Syndrome hémolytique et urémique atypique

BEKEMV est également utilisé pour traiter les patients adultes et les enfants atteints d'une maladie affectant le système sanguin et le rein appelée syndrome hémolytique et urémique atypique (SHU atypique). Le rein et les cellules sanguines, y compris les plaquettes, des patients atteints de SHU atypique peuvent subir une inflammation ce qui est la cause d'une baisse du nombre de cellules sanguines (thrombocytopénie et anémie), d'une fonction rénale altérée ou une insuffisance rénale terminale, de caillots sanguins, de fatigue et de difficultés fonctionnelles. L'eculizumab peut bloquer

la réponse inflammatoire de l'organisme et la capacité de celui-ci à attaquer et à détruire ses propres cellules sanguines et rénales vulnérables.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser BEKEMV

N'utilisez jamais BEKEMV

- Si vous êtes allergique à l'eculizumab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous avez une intolérance au fructose, une maladie génétique rare dans laquelle l'enzyme permettant de décomposer le fructose n'est pas produite.
- Les enfants âgés de moins de 2 ans ne doivent pas recevoir ce médicament. Ce médicament contient du sorbitol qui peut être fatal en cas d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Chez les bébés et les enfants de moins de 2 ans, l'IHF peut ne pas avoir été diagnostiquée (voir Avertissements et précautions « BEKEMV contient du sorbitol »).
- Si vous n'êtes pas vacciné(e) contre l'infection à méningocoque à moins de prendre des antibiotiques jusqu'à 2 semaines après la vaccination, afin de réduire le risque d'infection.
- Si vous avez une infection à méningocoque.

Avertissements et précautions

Avertissement concernant les infections à méningocoque et à d'autres *Neisseria*

Le traitement par BEKEMV peut réduire votre résistance naturelle aux infections, en particulier contre certains microorganismes responsables de l'infection à méningocoque (inflammation sévère des membranes qui enveloppent le cerveau et septicémie) et d'autres infections à *Neisseria*, y compris l'infection gonococcique (« gonorrhée ») disséminée.

Consultez votre médecin avant de recevoir BEKEMV afin de vous assurer de recevoir une vaccination contre *Neisseria meningitidis* (un microorganisme responsable de l'infection à méningocoque) au moins 2 semaines avant de commencer le traitement, ou de prendre des antibiotiques jusqu'à 2 semaines après votre vaccination, afin de réduire le risque d'infection.

Assurez-vous que votre vaccination contre le méningocoque est à jour. Vous devez également être conscient(e) du fait que la vaccination peut ne pas empêcher ce type d'infection. Conformément aux recommandations nationales, votre médecin peut estimer que des mesures supplémentaires sont nécessaires pour prévenir l'infection.

Si vous présentez un risque de gonorrhée, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

Symptômes de l'infection à méningocoque

Étant donné l'importance d'identifier et de traiter rapidement certains types d'infection chez les patients sous BEKEMV, vous devrez conserver sur vous une carte qui vous sera remise et qui comportera la liste des symptômes spécifiques. Cette carte est appelée « Carte de surveillance patient ».

Si vous présentez l'un des symptômes suivants, vous devez immédiatement avertir votre médecin :

- maux de tête accompagnés de nausées ou de vomissements,
- maux de tête accompagnés de raideur du cou ou du dos,
- fièvre,
- éruption cutanée,
- confusion,
- douleurs musculaires sévères associées à des symptômes grippaux,
- sensibilité à la lumière.

Traitement de l'infection à méningocoque pendant un voyage

Si vous voyagez dans une région lointaine où vous ne pouvez pas contacter votre médecin ou dans laquelle vous vous trouvez momentanément dans l'incapacité de recevoir un traitement médical, votre médecin peut vous prescrire, comme mesure préventive, un antibiotique dirigé contre *Neisseria meningitidis* que vous conserverez avec vous. Si vous présentez l'un des symptômes parmi ceux cités ci-dessus, vous devez prendre l'antibiotique tel que prescrit. Vous devez garder à l'esprit qu'il est nécessaire de consulter un médecin dès que possible, même si vous vous sentez mieux après avoir pris l'antibiotique.

Infections

Avant de commencer le traitement par BEKEMV, indiquez à votre médecin si vous présentez une quelconque infection.

Réactions allergiques

BEKEMV contient une protéine et les protéines peuvent provoquer des réactions allergiques chez certaines personnes.

Enfants et adolescents

Les patients âgés de moins de 18 ans doivent être vaccinés contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque.

Personnes âgées

Il n'y a pas de précautions particulières nécessaires lors du traitement des patients âgés de 65 ans et plus.

Autres médicaments et BEKEMV

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 5 mois après le traitement doit être envisagée chez les femmes en âge de procréer.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BEKEMV n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

BEKEMV contient du sorbitol

Ce médicament contient 50 mg de sorbitol par mL.

Le sorbitol est une source de fructose. Si vous (ou votre enfant) présentez une intolérance héréditaire au fructose (IHF), une maladie génétique rare, vous (ou votre enfant) ne devez pas recevoir ce

médicament. Les patients atteints d'IHF ne peuvent pas décomposer le fructose et ne doivent pas recevoir ce médicament en raison de risque d'effets indésirables graves.

Vous devez en informer votre médecin avant de recevoir ce médicament si vous (ou votre enfant) présentez une IHF ou si votre enfant ne peut plus prendre d'aliments ou de boissons sucrées du fait de nausées, de vomissements ou d'effets désagréables tels que des ballonnements, des crampes d'estomac ou la diarrhée.

BEKEMV contient du sodium

BEKEMV contient du sodium lorsque dilué avec du chlorure de sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Lorsqu'il est dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), ce médicament contient 0,34 g de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) pour 180 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 17,0 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Vous devez en tenir compte si vous suivez un régime faible en sodium.

Lorsqu'il est dilué avec une solution injectable de chlorure de sodium 4,5 mg/mL (0,45 %), ce médicament contient 0,18 g de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) pour 180 mL à la dose maximale, ce qui équivaut à 9,0 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. Vous devez en tenir compte si vous suivez un régime faible en sodium.

Si votre professionnel de santé dilue BEKEMV avec une solution de glucose à 5 %, le médicament est essentiellement « sans sodium ».

BEKEMV contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 3,0 mg de polysorbate 80 par flacon (flacon de 30 mL), ce qui est équivalent à 0,3 mg/kg ou moins à la dose maximale chez les patients adultes et les enfants pesant plus de 10 kg et équivalent à 0,6 mg/kg ou moins à la dose maximale chez les enfants pesant de 5 à moins de 10 kg. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté/si votre enfant a déjà présenté une allergie.

3. Comment utiliser BEKEMV

Au moins 2 semaines avant le début du traitement par BEKEMV, votre médecin vous vaccinera contre l'infection à méningocoque si cela n'a pas déjà été fait ou si votre vaccination n'est plus à jour. Si votre enfant est en dessous de l'âge requis pour la vaccination ou si vous n'êtes pas vacciné(e) depuis au moins 2 semaines avant le début du traitement par BEKEMV, votre médecin prescrira des antibiotiques afin de réduire le risque d'infection, pendant 2 semaines après la vaccination.

Votre médecin vaccinera votre enfant s'il est âgé de moins de 18 ans contre les infections à *Haemophilus influenzae* et à pneumocoque conformément aux recommandations vaccinales nationales en vigueur pour chaque tranche d'âge.

Instructions d'utilisation

Le traitement vous sera administré par votre médecin ou par un professionnel de santé par perfusion d'une solution de BEKEMV dilué, placée dans une poche et qui s'écoule dans l'une de vos veines via un tube. Le début de votre traitement, appelé phase initiale, doit s'étendre sur 4 semaines, puis être suivi d'une phase d'entretien.

Si vous recevez ce médicament pour le traitement de l'HPN

Chez l'adulte :

- Phase initiale :

Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de BEKEMV dilué. Chaque perfusion comprendra une dose de 600 mg (2 flacons de 30 mL) et durera 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes).

- Phase d'entretien :

- Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de BEKEMV dilué à une dose de 900 mg (3 flacons de 30 mL) en 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes).
- Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 900 mg de BEKEMV dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

Si vous recevez ce médicament pour le traitement du SHU atypique

Chez l'adulte :

- Phase initiale :

Une fois par semaine pendant les quatre premières semaines, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de BEKEMV dilué. Chaque perfusion comprendra une dose de 900 mg (3 flacons de 30 mL) et durera 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes).

- Phase d'entretien :

- Au cours de la cinquième semaine, votre médecin vous administrera une perfusion intraveineuse de BEKEMV dilué à une dose de 1 200 mg (4 flacons de 30 mL) en 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes).
- Après la cinquième semaine, votre médecin vous administrera 1 200 mg de BEKEMV dilué toutes les 2 semaines comme traitement à long terme.

Pour les enfants et les adolescents

- Les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique, avec un poids de 40 kg et plus, sont traités selon les posologies de l'adulte.
- Les enfants et adolescents atteints d'HPN ou de SHU atypique avec un poids inférieur à 40 kg nécessitent une adaptation de la dose en fonction de leur poids. Votre médecin la calculera.

Chez les enfants et les adolescents âgés de plus de 2 ans atteints d'HPN ou de SHU atypique et de poids de moins de 40 kg :

| Poids du patient | Phase initiale | Phase d'entretien |
|-------------------------|---|--|
| 30 - < 40 kg | 600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines | 900 mg à la 3e semaine puis 900 mg toutes les 2 semaines |
| 20 - < 30 kg | 600 mg/semaine pendant les 2 premières semaines | 600 mg à la 3e semaine puis 600 mg toutes les 2 semaines |
| 10 - < 20 kg | 600 mg, dose unique à la première semaine | 300 mg à la 2e semaine puis 300 mg toutes les 2 semaines |
| 5 - < 10 kg | 300 mg, dose unique à la première semaine | 300 mg à la 2e semaine puis 300 mg toutes les 3 semaines |

Les patients ayant des échanges plasmatiques devront recevoir des doses supplémentaires de BEKEMV.

Après chaque perfusion, vous serez surveillé pendant environ une heure. Vous devrez respecter scrupuleusement les instructions de votre médecin.

Si vous avez reçu plus de BEKEMV que vous n'auriez dû

Si vous avez l'impression d'avoir reçu accidentellement une dose de BEKEMV plus élevée que la dose prescrite, demandez conseil à votre médecin.

Si vous oubliez un rendez-vous lors de votre traitement par BEKEMV

Si vous oubliez un rendez-vous, consultez immédiatement votre médecin et lisez la rubrique ci-dessous intitulée « Si vous arrêtez d'utiliser BEKEMV ».

Si vous arrêtez d'utiliser BEKEMV lors du traitement de l'HPN

L'interruption ou l'arrêt du traitement par BEKEMV peut entraîner rapidement la réapparition des symptômes de l'HPN de façon plus marquée. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement pendant au moins 8 semaines.

Les risques liés à l'arrêt du traitement par BEKEMV incluent une augmentation de la destruction de vos globules rouges, qui peut entraîner :

- une baisse significative du nombre de globules rouges (anémie),
- une confusion ou une modification de la vigilance,
- des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine,
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux), ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser BEKEMV lors du traitement du SHU atypique

L'interruption ou l'arrêt du traitement par BEKEMV peut entraîner la réapparition des symptômes du SHU atypique. Votre médecin discutera avec vous des éventuels effets indésirables et vous expliquera les risques. Votre médecin vous surveillera étroitement.

Les risques liés à l'interruption du traitement par BEKEMV incluent une augmentation de la réaction inflammatoire de vos plaquettes, qui peut provoquer :

- une diminution significative de vos plaquettes (thrombocytopénie),
- une augmentation significative de la destruction de vos globules rouges,
- une diminution de la quantité de vos urines (problèmes rénaux),
- une augmentation de votre taux de créatinine sérique (problèmes rénaux),
- une confusion ou une diminution de la vigilance,
- des douleurs thoraciques ou une angine de poitrine,
- un essoufflement, ou
- une thrombose (caillot de sang).

Si vous présentez l'un de ces symptômes, contactez votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Votre médecin discutera avec vous des

éventuels effets indésirables et vous expliquera les bénéfices et risques de BEKEMV avant le début de votre traitement.

L'effet indésirable le plus grave est la septicémie à méningocoque. Si vous présentez un des symptômes d'infection à méningocoque (voir rubrique 2 : Avertissement concernant les infections à méningocoque et à d'autres *Neisseria*), vous devez contacter immédiatement votre médecin traitant.

Si vous n'êtes pas sûr(e) de ce que signifient les effets indésirables mentionnés ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer.

Très fréquents (susceptibles de toucher plus de 1 patient sur 10)

- maux de tête.

Fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- infection pulmonaire (pneumonie), rhume (rhinopharyngite), infection urinaire (infection des voies urinaires),
- faible taux de globules blancs (leucopénie), diminution du nombre de globules rouges pouvant provoquer une pâleur de la peau et une faiblesse ou un essoufflement,
- insomnie,
- étourdissements, hypertension artérielle,
- infection des voies respiratoires supérieures, toux, mal de gorge (douleur oropharyngée), bronchite, bouton de fièvre (herpès),
- diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, éruption cutanée, perte de cheveux (alopécie), démangeaisons (prurit),
- douleurs des articulations (bras et jambes), douleur dans les membres (bras et jambes),
- fièvre (pyrexie), sensation de fatigue, syndrome pseudo-grippal,
- réaction à la perfusion.

Peu fréquents (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 100)

- infection sévère (infection à méningocoque), septicémie, choc septique, infection virale, infection des voies respiratoires inférieures, gastro-entérite (infection gastro-intestinale), cystite,
- infection, infection fongique, collection de pus (abcès), infection de la peau (cellulite), grippe, sinusite, infection dentaire (abcès), infection des gencives,
- diminution des plaquettes dans le sang (thrombopénie), faible taux d'un type spécifique de globules blancs, les lymphocytes (lymphopénie), palpitations (sentir les battements du cœur),
- réaction allergique grave provoquant des difficultés respiratoires ou des étourdissements (réaction anaphylactique), hypersensibilité,
- perte d'appétit,
- dépression, anxiété, changements d'humeur, troubles du sommeil,
- fourmillements dans diverses parties du corps (paresthésie), tremblement, altération du goût (dysgueusie), évanouissement,
- vision trouble,
- bourdonnements d'oreille, vertige,
- tension artérielle très élevée d'apparition soudaine et rapide, hypotension artérielle, bouffées de chaleur, troubles veineux,
- difficulté à respirer (dyspnée), saignements de nez, nez bouché (congestion nasale), irritation de la gorge, écoulement nasal (rhinorrhée),
- inflammation du péritoine (tissu qui entoure la majorité des organes de l'abdomen), constipation, gêne gastrique après les repas (dyspepsie), ballonnement abdominal,
- urticaire, rougeur de la peau, peau sèche, taches rouges ou violettes sous la peau, augmentation de la transpiration, inflammation de la peau,
- crampe musculaire, douleurs musculaires, douleur dans le dos et la nuque, douleur au niveau des os,
- altération de la fonction rénale, difficulté pour uriner ou douleur en urinant (dysurie), présence de sang dans les urines,

- érection spontanée du pénis,
- tuméfaction (œdème), gêne thoracique, sensation de faiblesse (asthénie), douleur au niveau du thorax, douleur au site de perfusion, frissons,
- augmentation des enzymes hépatiques, diminution de la proportion des globules rouges dans le sang, diminution de la protéine qui transporte l'oxygène dans les globules rouges.

Rares (susceptibles de toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000)

- infection fongique (infection à *Aspergillus*), infection d'une articulation (arthrite bactérienne), infection à *Haemophilus*, impétigo, infection sexuellement transmissible bactérienne (gonorrhée),
- tumeur de la peau (mélanome), affection de la moelle osseuse,
- destruction des globules rouges (hémolyse), agglutination des cellules, facteurs de la coagulation anormaux, coagulation anormale du sang,
- hyperactivité thyroïdienne (maladie de Graves),
- rêves anormaux,
- irritation des yeux,
- ecchymoses (« bleus »),
- remontées inhabituelles d'aliments de l'estomac, douleur des gencives,
- coloration jaune de la peau et/ou des yeux (ictère),
- trouble de la pigmentation de la peau,
- spasme des muscles de la bouche, gonflement des articulations,
- trouble du cycle menstruel,
- fuite anormale du liquide de perfusion en dehors de la veine, sensation anormale au site d'injection, sensation de chaleur.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BEKEMV

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Les flacons de BEKEMV dans leur emballage d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 7 jours au maximum**. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Après dilution, le produit doit être utilisé dans les 24 heures.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BEKEMV

- La substance active est l'eculizumab (300 mg/30 mL dans un flacon, correspondant à 10 mg/mL).
- Les autres composants sont :
 - acide acétique,
 - hydroxyde de sodium,
 - édétate disodique (EDTA),
 - sorbitol (E420), voir section 2 « BEKEMV contient du sorbitol »
 - polysorbate 80,
 - eau pour préparations injectables

BEKEMV contient du sodium et du polysorbate 80. Se référer à la section 2.

Comment se présente BEKEMV et contenu de l'emballage extérieur

BEKEMV se présente sous forme de solution à diluer pour perfusion (30 mL dans un flacon, boîte de 1 flacon).

BEKEMV est une solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le Marché et fabricant

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

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Amgen Kft.
Tél.: +36 1 35 44 700

Danmark

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tél: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tél: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

Amgen S.A.
Tél: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tél: +385 (0)1 562 57 20

Irlande

Amgen Ireland Limited
Tél: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tél: +39 02 6241121

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malte

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

Nederland

Amgen B.V.
Tél: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tél: +43 (0)1 50 217

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tél: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tél: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tél: +46 (0)8 6951100

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Instructions d'utilisation destinées aux professionnels de santé pour la manipulation de BEKEMV

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

1. Comment BEKEMV est-il présenté ?

Chaque flacon de BEKEMV contient 300 mg de substance active dans 30 mL de solution.

2. Avant administration

La dilution doit être effectuée conformément aux règles de bonnes pratiques, en particulier pour le respect de l'asepsie.

BEKEMV doit être préparé pour être administré par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique.

- Inspectez visuellement la solution BEKEMV afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur.
- Prélevez la quantité nécessaire de BEKEMV dans le(s) flacon(s) à l'aide d'une seringue stérile.
- Transférez la dose recommandée dans une poche pour perfusion.
- Diluez BEKEMV à la concentration finale de 5 mg/mL (concentration initiale divisée par 2) en ajoutant la quantité adéquate de diluant dans la poche pour perfusion.
 - Pour les doses de 300 mg, utilisez 30 mL de BEKEMV (10 mg/mL) et ajoutez 30 mL de diluant.
 - Pour les doses de 600 mg, utilisez 60 mL de BEKEMV et ajoutez 60 mL de diluant.
 - Pour les doses de 900 mg, utilisez 90 mL de BEKEMV et ajoutez 90 mL de diluant.
 - Pour les doses de 1 200 mg, utilisez 120 mL de BEKEMV et ajoutez 120 mL de diluant.Le volume final de la solution diluée à 5 mg/mL de BEKEMV est de 60 mL pour les doses de 300 mg, 120 mL pour les doses de 600 mg, 180 mL pour les doses de 900 mg ou 240 mL pour les doses de 1 200 mg.
- Les diluants sont une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de chlorure de sodium à 4,5 mg/mL (0,45 %) ou le glucose à 5 % dans de l'eau.
- Agitez doucement la poche pour perfusion contenant la solution diluée de BEKEMV afin de s'assurer que le produit et le diluant sont bien mélangés.
- Laissez la solution diluée atteindre la température ambiante [entre 18 °C et 25 °C] avant son administration en l'exposant à l'air ambiant.
- La solution diluée ne doit pas être chauffée dans un four à micro-ondes ou à l'aide d'une quelconque source de chaleur autre que la température ambiante.
- Jetez tout liquide non utilisé restant dans le flacon.
- La solution diluée de BEKEMV peut être conservée entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum avant administration.

3. Administration

- Ne pas administrer BEKEMV en injection intraveineuse directe ou en bolus.
- BEKEMV ne doit être administré que par perfusion intraveineuse.
- La solution diluée de BEKEMV doit être administrée par perfusion intraveineuse de 25 à 45 minutes (35 minutes \pm 10 minutes) chez les patients adultes et de 1 à 4 heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans par alimentation par gravité, une pompe de type pousse-seringue ou une pompe à perfusion. Il n'est pas nécessaire de protéger la solution diluée de BEKEMV de la lumière pendant son administration au patient.

Le patient doit être surveillé pendant l'heure qui suit la perfusion. Si un événement indésirable se produit pendant l'administration de BEKEMV, la perfusion peut être ralentie ou interrompue sur décision du médecin. Si la perfusion est ralentie, la durée totale de perfusion ne peut dépasser deux heures chez l'adulte et quatre heures chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans.

4. Manipulation et conservation particulières

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Les flacons de BEKEMV dans leur emballage d'origine peuvent être retirés du réfrigérateur **pendant une période unique de 7 jours au maximum**. À la fin de cette période, le produit peut être remis au réfrigérateur.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.