

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

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

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BEKEMV 300 mg concentrato per soluzione per infusione.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Eculizumab è un anticorpo monoclonale (IgG<sub>2/4κ</sub>) umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante dalla linea cellulare CHO.

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

### Eccipienti con effetti noti

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione.

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

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

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

## Posologia

### EPN negli adulti

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

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

### Pazienti pediatrici nell'EPN

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

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

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

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

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

### Durata del trattamento

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

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

### Modo di somministrazione

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

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

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

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

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

#### Infezione meningococcica

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

Dove disponibile, è raccomandato anche il vaccino contro il sierogruppo B. I pazienti devono ricevere la vaccinazione conformemente alle linee guida nazionali vigenti sull'impiego dei vaccini.

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

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

#### Altre infezioni sistemiche

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

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

#### Reazioni all'infusione

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

#### Immunogenicità

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

#### Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con BEKEMV, si raccomanda che i pazienti affetti da EPN siano vaccinati seguendo le attuali linee guida sulla vaccinazione. Inoltre, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro le infezioni meningococciche almeno 2 settimane prima del trattamento con BEKEMV, a meno che il rischio di ritardare la terapia con BEKEMV non sia maggiore dei rischi di contrarre un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con BEKEMV prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino tetravalente contro il meningococco devono essere sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione.

Si raccomanda l'uso di vaccini contro i sierogruppi A, C, Y e W 135 per prevenire i sierogruppi meningococcici patogeni più comuni. Dove disponibile, è raccomandato anche il vaccino contro il sierogruppo B (vedere Infezione meningococcica).

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

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

### Terapia anticoagulante

Il trattamento con BEKEMV non deve alterare la terapia anticoagulante.

### Monitoraggio di laboratorio della EPN

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

### Sospensione del trattamento per EPN

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

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

### Materiale educativo

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

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

## Eccipienti con effetti noti

### Sorbitolo

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

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

### Sodio

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

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

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

### Tracciabilità

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

L'uso concomitante di eculizumab con immunoglobulina per via endovenosa (IVIg) può ridurre l'efficacia di eculizumab. Monitorare attentamente per rilevare una riduzione dell'efficacia di eculizumab.

L'uso concomitante di eculizumab con bloccanti del recettore Fc neonatale (FcRn) può abbassare le esposizioni sistemiche e ridurre l'efficacia di eculizumab. Monitorare attentamente per rilevare una riduzione dell'efficacia di eculizumab.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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

## Gravidanza

Non esistono studi ben controllati in donne in gravidanza trattate con eculizumab. I dati relativi a un numero limitato di gravidanze esposte a eculizumab (meno di 300 esiti di gravidanze) indicano che non vi è un aumento del rischio di malformazioni fetali o tossicità fetale/neonatale. Tuttavia, a causa dell'assenza di studi ben controllati permangono incertezze. Si raccomanda pertanto un'analisi dei benefici e dei rischi individuale prima di iniziare e durante il trattamento con eculizumab in donne in gravidanza. Qualora si consideri necessario tale trattamento durante la gravidanza, si raccomanda un attento monitoraggio materno e fetale secondo le linee guida locali.

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

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

## Allattamento

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

## Fertilità

Nessuno studio specifico sulla fertilità di eculizumab è stato condotto.

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Sintesi del profilo di sicurezza

I dati di sicurezza a supporto sono stati ottenuti da 33 studi clinici che hanno incluso 1 555 pazienti trattati con eculizumab in popolazioni di pazienti con diverse malattie complemento-mediate, comprese EPN, SEUa, miastenia gravis generalizzata (MGg) refrattaria e disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). La reazione avversa più comune è stata la cefalea (verificatasi soprattutto nella fase iniziale della somministrazione) e la reazione avversa più grave è stata l'infezione meningococcica.

#### Tabella delle reazioni avverse

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



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

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

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

Studi inclusi: asma (C07-002), SEUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiosite (C99-006), MGg refrattaria (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), disturbo dello spettro della neuromielite ottica (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), MG idiopatica (C99-004, E99-004), EPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasi (C99-007), AR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SEU da STEC (C11-001), LES (C97-002). MedDRA versione 24.1.

\* Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

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

<sup>b</sup> Infezione meningococcica comprende il seguente gruppo di PT: infezione meningococcica, sepsi meningococcica, meningite meningococcica, infezione da *Neisseria*.

<sup>c</sup> Reazioni avverse al farmaco (ADR) identificate durante il periodo successivo all'immissione in commercio.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

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

#### Altre popolazioni speciali

##### Popolazione anziana

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

##### Pazienti con altre patologie

##### Dati di sicurezza derivanti da altri studi clinici

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio in nessuno degli studi clinici.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AJ01

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

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

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

#### Meccanismo d'azione

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

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

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Emoglobinuria parossistica notturna

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

Nello studio C04-001 (TRIUMPH) sono stati randomizzati a eculizumab (n = 43) o placebo (n = 44) pazienti con EPN che avessero ricevuto almeno 4 trasfusioni nei 12 mesi precedenti con la conferma per citometria a flusso di almeno il 10% di cellule EPN e con una conta piastrinica di almeno 100 000/microlitro. Prima della randomizzazione tutti i pazienti sono stati sottoposti a un periodo di osservazione per confermare la necessità di trasfusione di eritrociti (RBC) e per determinare la concentrazione emoglobinica (“livello predefinito”) in base alla quale sarebbero stati definiti gli esiti di stabilizzazione dell’emoglobina e di trasfusione di ciascun paziente. Il livello predefinito dell’emoglobina era inferiore o pari a 9 g/dL nei pazienti con sintomi e inferiore o pari a 7 g/dL nei pazienti senza sintomi. Gli endpoint primari di efficacia erano la stabilizzazione dell’emoglobina (pazienti che mantenevano una concentrazione di emoglobina al di sopra del livello predefinito e senza che si rendessero necessarie trasfusioni di eritrociti (RBC) per tutto il periodo di 26 settimane) e la necessità di una trasfusione di sangue. Tra gli endpoint secondari importanti vi erano stanchezza e qualità della vita correlata allo stato di salute.

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

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

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

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

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

SHEPHERD, hanno completato lo studio 96 sui 97 pazienti reclutati (un paziente è deceduto in seguito a un evento trombotico). Per tutto il periodo di trattamento si è osservata una riduzione dell'emolisi intravascolare, misurata dai livelli sierici di LDH, con una conseguente rarefazione delle trasfusioni, una diminuzione della necessità di trasfusioni RBC e un calo della stanchezza (vedere tabella 3).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

##### Emoglobinuria parossistica notturna

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

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

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

	Media (DS)	Valore P	
		Wilcoxon signed rank	T-test appaiato
Variazione dal basale a 12 settimane del valore LDH (U/L)	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC di LDH (U/L per giorno)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Variazione dal basale a 12 settimane di emoglobina plasmatica libera (mg/dL)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Variazione dal basale delle dimensioni del clone RBC tipo III (percentuale di cellule aberranti)	1,80 (358,1)		
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ 4.0 generic core scale (pazienti)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ 4.0 generic core scale (genitori)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ multidimensional fatigue (pazienti)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687

	Media (DS)	Valore P	
		Wilcoxon signed rank	T-test appaiato
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ multidimensional fatigue (genitori)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Farmacocinetica e metabolismo del principio attivo

#### Biotrasformazione

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

#### Eliminazione

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

#### Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

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

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

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

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

#### Popolazioni speciali

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

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



### Popolazione pediatrica

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

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

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

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

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

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

Confezione da un flaconcino.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni

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

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

Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.

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

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

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

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

Eliminare qualsiasi porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino.

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/23/1727/001

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Amgen Singapore Manufacturing  
1 Tuas View Drive  
Singapore 637026

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

### Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con ciascuna autorità nazionale competente i dettagli di un sistema di distribuzione controllato del farmaco e il materiale educativo compresa la scheda di sicurezza del paziente ed è tenuto ad attuare tali programmi a livello nazionale per garantire che:

1. Tutti gli operatori sanitari che possano prescrivere eculizumab ricevano il materiale educativo adeguato.
2. Tutti i pazienti trattati con eculizumab ricevano una scheda di sicurezza dei pazienti.
3. La distribuzione del farmaco sia possibile soltanto dopo aver ricevuto conferma scritta che il paziente ha ricevuto o riceverà la vaccinazione anti-meningococcica e/o profilassi antibiotica.
4. I promemoria delle vaccinazioni vengano inviati ai medici prescrittori.

Il materiale educativo deve essere concordato con l'Autorità Nazionale Competente e deve contenere quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Guida per il medico alla prescrizione
- Foglio illustrativo
- Opuscoli informativi per il paziente/genitore
- Scheda di sicurezza del paziente

Le guide per il medico alla prescrizione devono contenere indicazioni specifiche e le seguenti informazioni fondamentali:

- Il trattamento con eculizumab aumenta il rischio di infezione grave e sepsi, soprattutto da *Neisseria meningitidis* e altre specie di *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata.
- Tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni di infezione meningococcica.
- La necessità per i pazienti di essere vaccinati contro *Neisseria meningitidis* due settimane prima di ricevere eculizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- L'obbligo di vaccinare i bambini contro le infezioni da pneumococco e da *Haemophilus influenzae* prima del trattamento con eculizumab.
- C'è un importante rischio di infezione da *Aspergillus* nei pazienti trattati con eculizumab. Si deve consigliare agli operatori sanitari di prestare attenzione ai fattori di rischio e ai segni e sintomi dell'infezione da *Aspergillus*. Si devono includere consigli pratici per mitigare il rischio.
- Il rischio di reazioni all'infusione compresa l'anafilassi e i consigli sul monitoraggio post-infusione.
- Il rischio di sviluppare anticorpi contro eculizumab.
- Il rischio di grave emolisi dopo la sospensione e il posticipo della somministrazione di eculizumab, i relativi parametri, il monitoraggio richiesto post-trattamento e la gestione proposta (solo EPN).
- Avvertenza relativa al contenuto di sorbitolo e ai rischi per i pazienti con IEF quando esposti al sorbitolo per via endovenosa.
- Controindicazione di BEKEMV nei pazienti con IEF (indipendentemente dall'età) e nei bambini con meno di 2 anni di età, nei quali potrebbe non essere ancora diagnosticata l'IEF.
- La necessità di spiegare e di garantire che i pazienti/chi si occupa dell'assistenza al paziente comprendano:
  - i rischi del trattamento con eculizumab
  - i segni e sintomi di sepsi/infezione grave e quali azioni intraprendere
  - le guide per il paziente/chi si occupa dell'assistenza al paziente e i loro contenuti

- la necessità di avere con sé la scheda di sicurezza del paziente e di comunicare a ogni operatore sanitario che il paziente è in trattamento con eculizumab
- la necessità di vaccinazioni/profilassi antibiotica
- i rischi di gravi danni metabolici dovuti al trattamento con BEKEMV se il paziente è affetto anche da IEF

Le guide per i pazienti/genitori devono contenere indicazioni specifiche e le seguenti informazioni fondamentali:

- Il trattamento con eculizumab aumenta il rischio d'infezioni gravi, in particolare da *Neisseria meningitidis* e altre specie di *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata.
- Segni e sintomi di infezione grave e la necessità di ricorrere a cure mediche urgenti.
- La scheda di sicurezza del paziente e la necessità di portarla con sé e comunicare a ogni operatore sanitario che il paziente è in trattamento con eculizumab.
- L'importanza della vaccinazione anti-meningococcica prima del trattamento con eculizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
- La necessità che i bambini siano vaccinati contro pneumococco e *Haemophilus influenzae* prima del trattamento con eculizumab.
- Il rischio di reazioni all'infusione con eculizumab compresa l'anafilassi e la necessità di un monitoraggio clinico post-infusione.
- Il rischio di emolisi grave (in EPN) in seguito alla sospensione/posticipo delle somministrazioni di eculizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di eculizumab.
- I rischi di gravi danni metabolici (che possono mettere in pericolo la vita) dovuti al trattamento con BEKEMV se il paziente è affetto anche da IEF.
- Controindicazione di BEKEMV nei pazienti con IEF (indipendentemente dall'età) e nei bambini con meno di 2 anni di età, nei quali potrebbe non essere ancora diagnosticata l'IEF.

La scheda di sicurezza del paziente deve contenere:

- I segni e i sintomi di infezione e sepsi.
- L'avvertimento di rivolgersi immediatamente all'assistenza medica in caso di comparsa di quanto indicato sopra.
- L'informazione che il paziente sta ricevendo eculizumab.
- L'avvertenza relativa al contenuto di sorbitolo e ai rischi che possono mettere in pericolo la vita dei pazienti con IEF che vengono esposti a medicinali contenenti sorbitolo per via endovenosa.
- Controindicazione di BEKEMV nei pazienti con IEF (indipendentemente dall'età) e nei bambini con meno di 2 anni di età, nei quali potrebbe non essere ancora diagnosticata l'IEF.
- I recapiti di dove si può rivolgere un operatore sanitario per ricevere ulteriori informazioni.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare annualmente ai medici prescrittori o ai farmacisti che prescrivono/dispensano BEKEMV un promemoria in modo che il medico prescrittore/farmacista controlli se è necessario vaccinare/rivaccinare contro *Neisseria meningitidis* i suoi pazienti in trattamento con BEKEMV.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BEKEMV 300 mg concentrato per soluzione per infusione  
eculizumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido acetico, sodio idrossido, disodio edetato (EDTA), sorbitolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino da 30 mL (10 mg/mL)

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione.  
Dopo la diluizione la concentrazione finale della soluzione per infusione è 5 mg/mL.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF) e ai bambini con < 2 anni di età non deve essere somministrato questo medicinale a causa del contenuto di sorbitolo.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/23/1727/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

### **ETICHETTA DEL FLACONCINO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

BEKEMV 300 mg concentrato per soluzione per infusione  
eculizumab

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

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

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Acido acetico, sodio idrossido, disodio edetato (EDTA), sorbitolo, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.  
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Concentrato per soluzione per infusione  
1 flaconcino da 30 mL (10 mg/mL)

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Per uso endovenoso dopo diluizione.  
Dopo la diluizione la concentrazione finale della soluzione per infusione è 5 mg/mL.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/23/1727/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### BEKEMV 300 mg concentrato per soluzione per infusione eculizumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è BEKEMV e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare BEKEMV
3. Come usare BEKEMV
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare BEKEMV
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è BEKEMV e a cosa serve**

##### **Cos'è BEKEMV**

BEKEMV contiene il principio attivo eculizumab e appartiene a una classe di medicinali denominati anticorpi monoclonali. Eculizumab si lega a una specifica proteina presente nell'organismo, che causa infiammazione, e ne inibisce l'azione evitando in questo modo che specifici sistemi del corpo attacchino e distruggano le cellule vulnerabili del sangue.

##### **A cosa serve BEKEMV**

##### **Emoglobinuria parossistica notturna**

BEKEMV è utilizzato per trattare adulti e bambini affetti da una malattia che colpisce il sangue, chiamata emoglobinuria parossistica notturna (EPN). Nei pazienti affetti da EPN, i globuli rossi possono essere distrutti; ciò provoca una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), stanchezza, difficoltà funzionali, dolore, urine scure, dispnea (difficoltà della respirazione) e coaguli di sangue. Eculizumab può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di aggredire e distruggere i propri globuli rossi EPN vulnerabili.

#### **2. Cosa deve sapere prima di usare BEKEMV**

##### **Non usi BEKEMV**

- se è allergico a eculizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);

- se ha l'intolleranza al fruttosio, una malattia genetica abbastanza rara in cui l'enzima responsabile della trasformazione del fruttosio non viene prodotto;
- questo medicinale non deve essere somministrato nei bambini con meno di 2 anni di età. Questo medicinale contiene sorbitolo e il sorbitolo può essere letale in caso di intolleranza ereditaria al fruttosio (IEF). Nei bambini con meno di 2 anni di età, l'IEF potrebbe non essere ancora diagnosticata. (Vedere le avvertenze particolari alla fine di questo paragrafo in "BEKEMV contiene sorbitolo");
- se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica o se non assume antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato;
- se è affetto da infezione meningococcica.

## **Avvertenze e precauzioni**

### Allerta sull'infezione meningococcica e sulle altre infezioni da *Neisseria*

La terapia con BEKEMV può ridurre la resistenza naturale alle infezioni, soprattutto nei confronti di alcuni microrganismi che causano l'infezione meningococcica (grave infezione del rivestimento del cervello e sepsi) e altre infezioni da *Neisseria*, compresa la gonorrea disseminata.

Si rivolga al medico prima di prendere BEKEMV per accertarsi di effettuare la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis*, un organismo che causa l'infezione meningococcica, almeno 2 settimane prima di iniziare il trattamento o di assumere antibiotici per ridurre il rischio di infezione per due settimane dopo essere stato vaccinato.

Verifichi che la sua vaccinazione contro l'infezione meningococcica non sia scaduta. Deve sapere, tuttavia, che la vaccinazione può non prevenire questo tipo di infezione. In accordo con le raccomandazioni nazionali, il medico può ritenere necessario adottare misure aggiuntive per prevenire l'infezione.

Se è a rischio di gonorrea, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

### Sintomi di infezione meningococcica

Data l'importanza di identificare e trattare rapidamente alcuni tipi di infezione nei pazienti trattati con BEKEMV, le sarà fornita una scheda da portare con sé che elenca specifici sintomi a cui prestare attenzione. Questa scheda si chiama: "Scheda di sicurezza del paziente".

Se soffre di uno dei seguenti sintomi, deve immediatamente chiamare il medico:

- mal di testa con nausea o vomito;
- mal di testa con rigidità del collo o della schiena;
- febbre;
- eruzione cutanea;
- stato confusionale;
- dolori muscolari intensi con sintomi simili a quelli influenzali;
- sensibilità alla luce.

### Trattamento dell'infezione meningococcica durante i viaggi

Se pensa di recarsi in un paese lontano nel quale non sarà in grado di contattare il medico o nel quale temporaneamente non avrà la possibilità di ricevere una terapia medica, il medico può, a scopo preventivo, prescrivere un antibiotico attivo contro *Neisseria meningitidis* che lei dovrà portare con sé. Se soffre di uno dei sintomi tra quelli elencati sopra, deve prendere gli antibiotici come prescritto. Ricordi di consultare un medico appena possibile, anche se si sente meglio dopo aver preso gli antibiotici.



## **Infezioni**

Prima di iniziare il trattamento con BEKEMV informi il medico se ha delle infezioni in corso.

## **Reazioni allergiche**

BEKEMV contiene una proteina e le proteine possono causare reazioni allergiche in alcune persone.

## **Bambini e adolescenti**

I pazienti di età inferiore ai 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco.

## **Persone anziane**

Non esistono precauzioni particolari necessarie per trattare i pazienti di età superiore ai 65 anni.

## **Altri medicinali e BEKEMV**

Informi il medico o il farmacista se sta usando o ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

## **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

## Donne in età fertile

L'uso di metodi anticoncezionali efficaci durante la terapia e fino a 5 mesi dal termine della terapia deve essere considerato nelle donne in età fertile.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

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

## **BEKEMV contiene sorbitolo**

Questo medicinale contiene 50 mg di sorbitolo per mL.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se il medico ha diagnosticato a lei (o al bambino) l'intolleranza ereditaria al fruttosio, una rara malattia genetica, lei (o il bambino) non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti collaterali.

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

## **Sodio**

BEKEMV contiene sodio quando viene diluito con sodio cloruro.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Una volta diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 0,34 g di sodio (componente principale del sale da cucina) per 180 mL alla dose massima.

Questo equivale al 17,0% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Ciò deve essere tenuto in considerazione se segue una dieta a basso contenuto di sodio. Una volta diluito con soluzione iniettabile di sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%), questo medicinale contiene 0,18 g di sodio (componente principale del sale da cucina) per 180 mL alla dose massima. Questo equivale al 9,0% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto. Ciò deve essere tenuto in considerazione se segue una dieta a basso contenuto di sodio. Se l'operatore sanitario diluisce i flaconcini di BEKEMV con soluzione di glucosio al 5%, il medicinale è essenzialmente "senza sodio".

### 3. Come usare BEKEMV

Almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con BEKEMV, il medico le somministrerà un vaccino contro l'infezione meningococcica, se il vaccino non era già stato somministrato in precedenza o se la sua vaccinazione è scaduta. Se suo figlio non è ancora in età vaccinabile o se non si è stati vaccinati almeno due settimane prima dell'inizio del trattamento con BEKEMV, il medico prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a due settimane dopo la vaccinazione.

Il medico somministrerà un vaccino a suo figlio, di età inferiore ai 18 anni, contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e da pneumococco secondo le raccomandazioni nazionali di vaccinazione per ciascuna fascia di età.

#### Istruzioni per una corretta assunzione

La terapia verrà somministrata dal medico o da un altro operatore sanitario tramite l'infusione di una soluzione diluita di un flaconcino di BEKEMV attraverso una flebo direttamente in vena. Si raccomanda che l'inizio della terapia, la cosiddetta "fase iniziale", prosegua per 4 settimane e sia seguita da una fase di mantenimento:

Se usa questo medicinale per il trattamento della EPN:

Per adulti:

- Fase iniziale

Ogni settimana per le prime quattro settimane il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di BEKEMV. Ogni infusione sarà composta da una dose di 600 mg (2 flaconcini da 30 mL) e durerà 25-45 minuti (35 minuti  $\pm$  10 minuti).

- Fase di mantenimento
- Alla quinta settimana il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di BEKEMV alla dose di 900 mg (3 flaconcini da 30 mL) in un periodo di 25-45 minuti (35 minuti  $\pm$  10 minuti).
- Dopo la quinta settimana il medico le somministrerà 900 mg di soluzione diluita di BEKEMV ogni due settimane come terapia a lungo termine.

Per bambini e adolescenti:

- I bambini e gli adolescenti affetti da EPN con un peso corporeo uguale e superiore a 40 kg ricevono lo stesso dosaggio degli adulti.
- Bambini e adolescenti affetti da EPN con un peso corporeo inferiore a 40 kg richiedono una dose inferiore in base a quanto pesano. Il vostro medico la calcolerà.

Per bambini ed adolescenti affetti da EPN con più di 2 anni di età e peso corporeo inferiore a 40 kg:

Peso corporeo	Fase iniziale	Fase di mantenimento
da 30 a < 40 kg	600 mg alla settimana per le prime 2 settimane	900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane

<b>Peso corporeo</b>	<b>Fase iniziale</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
da 20 a < 30 kg	600 mg alla settimana per le prime 2 settimane	600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane
da 10 a < 20 kg	600 mg in dose singola alla settimana 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 2 settimane
da 5 a < 10 kg	300 mg in dose singola alla settimana 1	300 mg alla settimana 2; poi 300 mg ogni 3 settimane

Dopo ogni infusione lei resterà in osservazione per circa un'ora. Le istruzioni del medico devono essere osservate attentamente.

### **Se riceve più BEKEMV di quanto deve**

Se sospetta di aver ricevuto una dose di BEKEMV superiore a quanto prescritto, chiedi consiglio al medico.

### **Se dimentica di recarsi a un appuntamento per l'assunzione di BEKEMV**

Se dovesse dimenticare un appuntamento, contatti immediatamente il medico e faccia riferimento al paragrafo successivo "Se interrompe il trattamento con BEKEMV".

### **Se interrompe il trattamento con BEKEMV per EPN**

L'interruzione o la sospensione della terapia con BEKEMV può causare in breve tempo la ricomparsa dei sintomi di EPN in forma più grave. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretto controllo per almeno 8 settimane.

I rischi della sospensione di BEKEMV comprendono l'aumento della distruzione dei globuli rossi, che può causare:

- una riduzione significativa del numero dei globuli rossi (anemia);
- confusione o modifica del suo stato di vigilanza;
- dolore al torace o angina pectoris;
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (problemi ai reni);
- trombosi (coaguli nel sangue).

Se soffre di uno di questi sintomi, contatti il medico.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Prima del trattamento il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i benefici e i rischi di BEKEMV.

L'effetto indesiderato più grave è stata la sepsi meningococcica.

Se manifesta uno dei sintomi dell'infezione meningococcica (vedere paragrafo 2 Allerta sull'infezione meningococcica e altre infezioni da *Neisseria*), deve informare immediatamente il medico.

Se non è sicuro di conoscere gli effetti indesiderati elencati qui sotto, chiedi spiegazioni al medico.

**Molto comune** (può colpire più di 1 paziente su 10)

- mal di testa

**Comune** (può colpire fino a 1 paziente su 10)

- infezione del polmone (polmonite), raffreddore comune (rinofaringite), infezioni al sistema urinario (infezione delle vie urinarie)
- bassa conta dei globuli bianchi (leucopenia), riduzione dei globuli rossi che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o respiro affannoso

- incapacità di dormire
- capogiri, pressione sanguigna alta
- infezioni delle vie respiratorie superiori, tosse, mal di gola (dolore orofaringeo), bronchite, herpes labiali (herpes simplex)
- diarrea, vomito, nausea, dolore addominale, eruzione cutanea, perdita di capelli (alopecia), prurito
- dolore alle articolazioni (braccia e gambe), dolore agli arti (braccia e gambe)
- febbre (piressia), sentirsi stanchi (stanchezza), malattia simil-influenzale
- reazione da infusione

**Non comune** (può colpire fino a 1 paziente su 100)

- infezione grave (infezione meningococcica), sepsi, shock settico, infezione virale, infezione delle basse vie aeree, influenza gastrointestinale (infezione gastrointestinale), cistite
- infezione, infezione fungina, raccolta di pus (ascesso), un tipo di infezione della pelle (cellulite), influenza, sinusite, infezione dentale (ascesso), infezione gengivale
- relativamente poche piastrine nel sangue (trombocitopenia), basso livello di linfociti, un particolare tipo di globuli bianchi (linfopenia), consapevolezza del battito cardiaco
- grave reazione allergica che causa difficoltà respiratoria o capogiri (reazione anafilattica), ipersensibilità
- perdita dell'appetito
- depressione, ansia, sbalzi d'umore, disturbo del sonno
- formicolio di una parte del corpo (parestesia), tremore, disturbo del gusto (disgeusia), svenimento
- visione offuscata
- ronzio alle orecchie, vertigini
- comparsa rapida e improvvisa di pressione sanguigna estremamente alta, pressione sanguigna bassa, vampate di calore, disturbo venoso
- dispnea (difficoltà a respirare), sangue dal naso, naso chiuso (congestione nasale), irritazione della gola, naso che cola (rinorrea)
- infiammazione del peritoneo (il tessuto che riveste la maggior parte degli organi dell'addome), stipsi, fastidio allo stomaco dopo i pasti (dispepsia), distensione dell'addome
- orticaria, arrossamento della pelle, cute secca, macchie rosse o viola sotto la pelle, aumento della sudorazione, infiammazione della pelle
- crampi muscolari, dolori muscolari, mal di schiena e collo, dolore alle ossa
- malattia renale, difficoltà o dolore a urinare (disuria), sangue nell'urina
- erezione spontanea del pene
- gonfiore (edema), fastidio al torace, sensazione di debolezza (astenia), dolore al torace, dolore in sede di infusione, brividi
- aumento degli enzimi del fegato, diminuzione della quota del volume del sangue occupata dai globuli rossi, diminuzione della proteina presente nei globuli rossi che trasporta l'ossigeno

**Raro** (può colpire fino a 1 paziente su 1 000)

- infezione fungina (infezione da *Aspergillus*), infezione alle articolazioni (artrite batterica), infezione da *Haemophilus influenzae*, impetigine, malattia batterica sessualmente trasmessa (gonorrea)
- tumore della pelle (melanoma), malattia del midollo osseo
- distruzione dei globuli rossi (emolisi), aggregazione di cellule, fattore della coagulazione anormale, coagulazione del sangue anormale
- iperattività della tiroide (morbo di Basedow)
- sogni anormali
- irritazione degli occhi
- lividi
- insolita risalita di cibo dallo stomaco, dolore alle gengive
- ingiallimento della pelle e/o degli occhi (itterizia)

- alterazione del colore della pelle
- spasmo dei muscoli della bocca, gonfiore delle articolazioni
- disturbi mestruali
- perdita anomala del farmaco infuso al di fuori della vena, sensazione anomala in sede di infusione, sensazione di caldo

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare BEKEMV**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Dopo la diluizione, usare il medicinale entro le 24 ore.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene BEKEMV**

- Il principio attivo è eculizumab (300 mg/30 mL in flaconcino da 10 mg/mL).
- Gli altri componenti sono:
  - acido acetico
  - sodio idrossido
  - disodio edetato (EDTA)
  - sorbitolo (E420, vedere paragrafo 2 "BEKEMV contiene sorbitolo")
  - polisorbato 80
  - acqua per preparazioni iniettabili

#### **Descrizione dell'aspetto di BEKEMV e contenuto della confezione**

BEKEMV si presenta come concentrato per soluzione per infusione (30 mL in flaconcino – confezione da 1 flaconcino).

BEKEMV è una soluzione da limpida a opalescente e da incolore a leggermente gialla.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

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

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Amgen GmbH  
Tel: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 422 06 06

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato**

**Altre fonti d'informazioni**

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

**Istruzioni per l'uso per operatori sanitari - Manipolazione di BEKEMV**

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

**1. Come è fornito BEKEMV?**

Ogni flaconcino di BEKEMV contiene 300 mg di principio attivo in 30 mL di soluzione.

**2. Prima della somministrazione**

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

BEKEMV deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica.

- Controllare visivamente la soluzione di BEKEMV per accertarsi dell'assenza di particelle o di alterazioni della colorazione.
- Estrarre la quantità necessaria di BEKEMV dai/l flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.
- Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.
- Diluire BEKEMV a una concentrazione finale di 5 mg/mL (concentrazione iniziale divisa per 2) aggiungendo la quantità corretta di diluente alla sacca di infusione.
  - Per le dosi da 300 mg utilizzare 30 mL di BEKEMV (10 mg/mL) e aggiungere 30 mL di diluente.
  - Per le dosi da 600 mg utilizzare 60 mL di BEKEMV e aggiungere 60 mL di diluente.
  - Per le dosi da 900 mg utilizzare 90 mL di BEKEMV e aggiungere 90 mL di diluente.Il volume finale della soluzione diluita a 5 mg/mL di BEKEMV è di 60 mL per le dosi da 300 mg, 120 mL per dosi da 600 mg, 180 mL per dosi da 900 mg.
- I diluenti sono sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) soluzione iniettabile, sodio cloruro 4,5 mg/mL (0,45%) soluzione iniettabile o glucosio in acqua (5%).
- Agitare delicatamente la sacca di infusione contenente la soluzione diluita di BEKEMV per permettere una miscelazione accurata di medicinale e diluente.
- La soluzione diluita deve essere lasciata scaldare a temperatura ambiente (18°C – 25°C) prima della somministrazione esponendola alla temperatura ambientale.
- La soluzione diluita non deve essere riscaldata al microonde o mediante qualsiasi altra fonte di calore all'infuori della temperatura ambiente.
- Eliminare qualsiasi porzione non utilizzata rimasta nel flaconcino.
- Le soluzioni diluite di BEKEMV possono essere conservate a una temperatura di 2°C – 8°C fino a 24 ore prima della somministrazione.

### **3. Somministrazione**

- Non somministrare BEKEMV con iniezioni endovenose rapide o in bolo.
- BEKEMV deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa.
- La soluzione diluita di BEKEMV va somministrata con un'infusione endovenosa della durata di 25-45 minuti (35 minuti  $\pm$  10 minuti) nei pazienti adulti e un'infusione della durata di 1-4 ore nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni per mezzo di una fleboclisi a caduta, una pompa a siringa o una pompa per infusione. Durante la somministrazione non è necessario proteggere dalla luce la soluzione diluita di BEKEMV.

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

### **4. Precauzioni speciali per la manipolazione e la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. I flaconcini di BEKEMV nella confezione originale possono essere tolti dal frigorifero per una sola volta per un massimo di 7 giorni. Alla fine di questo periodo il prodotto può essere rimesso in frigorifero.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flaconcino dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.