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 ($IgG_{2/4\kappa}$) 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. Ogni flaconcino contiene 3,0 mg di polisorbato 80 (flaconcino da 30 mL).

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).
- Sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa) (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 e renali.

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 (≥ 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 ± 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 ± 10 minuti) nella quinta settimana, seguita da 900 mg di BEKEMV somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti ± 10 minuti) ogni 14 giorni ± 2 giorni (vedere paragrafo 5.1).

SEUa negli adulti

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

- Fase iniziale: 900 mg di BEKEMV somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti ± 10 minuti) ogni settimana per le prime 4 settimane.
- Fase di mantenimento: 1 200 mg di BEKEMV somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti ± 10 minuti) nella quinta settimana, seguita da 1 200 mg di BEKEMV somministrati con un'infusione endovenosa di 25-45 minuti (35 minuti ± 10 minuti) ogni 14 giorni ± 2 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti pediatrici nell'EPN e nella SEUa

Nei pazienti pediatrici con peso corporeo ≥ 40 kg affetti da EPN e SEUa è utilizzato lo stesso regime posologico raccomandato rispettivamente 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 e SEUa con più di 2 anni di età e di peso inferiore a 40 kg, il regime posologico di BEKEMV è:

Peso corporeo del paziente	**Fase iniziale**	**Fase di mantenimento**
da 30 a < 40 kg	600 mg alla settimana per le prime 2 settimane	900 mg alla settimana 3; poi 900 mg ogni 2 settimane
da 20 a < 30 kg	600 mg alla settimana per le prime 2 settimane	600 mg alla settimana 3; poi 600 mg ogni 2 settimane
da 10 a < 20 kg	600 mg 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. La posologia di eculizumab da utilizzare per i pazienti pediatrici con EPN con peso inferiore ai 40 kg è identica alla raccomandazione posologica basata sul peso fornita per i pazienti pediatrici con SEUa. Sulla base dei dati di farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) disponibili per i pazienti con SEUa ed EPN trattati con eculizumab, è atteso che questo regime posologico basato sul peso per i pazienti pediatrici determini un profilo di efficacia e sicurezza simile a quello osservato negli adulti.

In caso di concomitante PF/SP/IP (plasmaferesi o scambio plasmatico oppure infusione di plasma fresco congelato) è necessaria una dose supplementare di BEKEMV secondo lo schema illustrato di seguito:

Tipo di intervento con plasma	**Dose di BEKEMV più recente**	**Dose supplementare di BEKEMV per ogni intervento con PF/SP/IP**	**Tempistica della somministrazione della dose supplementare di BEKEMV**
Plasmaferesi o scambio plasmatico	300 mg	300 mg per ogni plasmaferesi o sessione di scambio plasmatico	Entro 60 minuti dopo ogni plasmaferesi o scambio plasmatico
	≥ 600 mg	600 mg per ogni plasmaferesi o sessione di scambio plasmatico	
Infusione di plasma fresco congelato	≥ 300 mg	300 mg per infusione di plasma fresco congelato	60 minuti prima di ogni infusione di plasma fresco congelato

Abbreviazioni: PF/SP/IP = plasmaferesi/scambio plasmatico/infusione di plasma

Monitoraggio del trattamento
Nei pazienti affetti da SEUa vanno controllati i segni e i sintomi della microangiopatia trombotica (MT) (vedere paragrafo 4.4, Monitoraggio di laboratorio della SEUa).

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 ± 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.

<u>Infezione meningococcica</u>

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, incluse EPN e SEUa, possono manifestare un aumento dei segni e sintomi della malattia di base, quali emolisi (EPN) e MT (SEUa). 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 o SEUa 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 verifichino 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 e SEUa 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, incluse EPN e SEUa possono manifestare un aumento dei segni e sintomi della malattia di base, quali emolisi (EPN) e MT (SEUa). Pertanto, i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente in relazione ai sintomi della malattia dopo aver effettuato la vaccinazione raccomandata.

Terapia anticoagulante

Il trattamento con BEKEMV non deve alterare la terapia anticoagulante.

Monitoraggio di laboratorio della EPN

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

Monitoraggio di laboratorio della SEUa

Nei pazienti affetti da SEUa trattati con BEKEMV la presenza della microangiopatia trombotica (MT) va controllata mediante la misurazione della conta piastrinica e dei livelli sierici di lattato deidrogenasi (LDH) e di creatinina; è possibile che ciò richieda un aggiustamento della posologia nell'ambito dello schema posologico raccomandato di 14 ± 2 giorni durante la fase di mantenimento (fino a cicli di 12 giorni).

Sospensione del trattamento per EPN

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

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

Sospensione del trattamento per SEUa

A seguito della sospensione del trattamento con eculizumab, in alcuni pazienti, sono state osservate complicanze di microangiopatia trombotica già dalla settimana 4 e fino alla settimana 127. La sospensione del trattamento deve essere considerata solo se giustificata clinicamente.

Negli studi clinici relativi alla SEUa, 61 pazienti (di cui 21 in età pediatrica) hanno interrotto il trattamento con eculizumab con un periodo mediano di follow up di 24 settimane. Dopo interruzione del trattamento, quindici complicanze severe di microangiopatia trombotica sono state osservate in 12 pazienti e 2 complicanze severe di microangiopatia trombotica si sono verificate in due ulteriori pazienti che avevano ricevuto ridotti regimi posologici di eculizumab al di fuori dei regimi posologici approvati (vedere paragrafo 4.2). Le complicanze severe di microangiopatia trombotica si sono verificate nei pazienti indipendentemente se fossero portatori di mutazioni genetiche identificate, polimorfismo ad alto rischio o auto-anticorpi. Ulteriori complicanze mediche serie si sono verificate in questi pazienti, inclusi severo peggioramento della funzionalità renale, ospedalizzazione legata alla patologia e progressione della nefropatia fino allo stadio terminale, richiedendo trattamento dialitico. Nonostante la ripresa di eculizumab dopo interruzione, in un paziente si è verificata la progressione della nefropatia fino allo stadio terminale.

Se i pazienti con SEUa sospendono il trattamento con BEKEMV devono essere seguiti attentamente per individuare segni e sintomi di microangiopatie trombotiche gravi. Il monitoraggio può non essere sufficiente per prevedere o prevenire le complicanze severe di microangiopatia trombotica nei pazienti con SEUa dopo interruzione di BEKEMV.

Gravi complicanze da microangiopatia trombotica post-interruzione possono essere identificate da (i) due dei seguenti eventi, o dal verificarsi più volte di uno degli stessi: una diminuzione della conta piastrinica del 25% o più rispetto al basale o alla conta piastrinica di picco durante il trattamento con BEKEMV; un aumento della creatinina sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con BEKEMV, oppure, aumento dell'LDH sierico del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con BEKEMV; o (ii) uno dei seguenti eventi: alterazione dello stato mentale o convulsioni; angina o dispnea; trombosi.

Se dovesse comparire una microangiopatia trombotica grave dopo la sospensione della terapia con BEKEMV, si consiglia di valutare la ripresa della terapia con BEKEMV, il supporto con SP/IP o misure appropriate di supporto organo-specifiche tra cui la dialisi come supporto nella malattia renale, supporto respiratorio mediante ventilazione artificiale o la terapia anticoagulante.

Materiale educazionale

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.

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene 3,0 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino (30 mL flaconcino) equivalente a 0,3 mg/kg o meno alla dose massima per pazienti adulti e pazienti pediatrici con peso corporeo superiore a 10 kg ed equivalente a 0,6 mg/kg o meno alla dose massima per pazienti pediatrici con peso corporeo compreso tra 5 e <10 kg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Il trattamento con scambio plasmatico (SP), plasmaferesi (PF) e infusione di plasma (IP) fresco congelato ha mostrato di ridurre i livelli sierici di eculizumab. In contesti di questo tipo è necessaria una dose supplementare di eculizumab. Per una guida in caso di trattamento concomitante con SP, PF o IP, vedere paragrafo 4.2.
L'uso concomitante di eculizumab con immunoglobulina per via endovenosa (IVIg) può ridurre l'efficaia 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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100) o raro (≥ 1/10 000, <1/1 000), sono elencate secondo classificazione per sistemi e organi e per termine preferito. All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

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

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Molto comune (≥ 1/10)**	**Comune (≥ 1/100, < 1/10)**	**Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**
Infezioni ed infestazioni		Infezione polmonare, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, nasofaringite, infezione delle vie urinarie, herpes orale	Infezione meningococcica[b], sepsi, shock settico, peritonite, infezione delle basse vie aeree, infezione micotica, infezione virale, ascesso[a], cellulite, influenza, infezione gastrointestinale, cistite, infezione, sinusite, gengivite	Infezione da *Aspergillus*[c], artrite batterica[c], infezione gonococcica del tratto genitourinario, infezione da *Haemophilus*, impetigine

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)				Melanoma maligno, sindrome mielodisplastica
Patologie del sistema emolinfopoietico		Leucopenia, anemia	Trombocitopenia, linfopenia	Emolisi*, fattore di coagulazione anormale, agglutinazione eritrocitaria, coagulopatia
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica, ipersensibilità	
Patologie endocrine				Morbo di Grave
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Depressione, ansia, sbalzi di umore, disturbo del sonno	Sogni anormali
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri	Parestesia, tremore, disgeusia, sincope	
Patologie dell'occhio			Visione offuscata	Irritazione della congiuntiva
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, vertigini	
Patologie cardiache			Palpitazione	
Patologie vascolari		Ipertensione	Ipertensione accelerata, ipotensione, vampata di calore, disturbo venoso	Ematoma
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, dolore orofaringeo	Dispnea, epistassi, irritazione della gola, congestione nasale, rinorrea	
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale	Stipsi, dispepsia, distensione dell'addome	Malattia da reflusso gastroesofageo, dolore gengivale
Patologie epatobiliari				Itterizia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, prurito, alopecia	Orticaria, eritema, petecchie, iperidrosi, cute secca, dermatite	Depigmentazione cutanea

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)	Raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia, dolore agli arti	Spasmi muscolari, dolore osseo, dolore dorsale, dolore al collo	Trisma, tumefazione articolare
Patologie renali e urinarie			Compromissione renale, disuria, ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Erezione spontanea del pene	Disturbo mestruale
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Piressia, stanchezza, malattia simil-influenzale	Edema, fastidio al torace, astenia, dolore toracico, dolore in sede di infusione, brividi	Stravaso, parestesia in sede di infusione, sensazione di caldo
Esami diagnostici			Alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, gamma-glutamiltransferasi aumentata, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita	Test di Coombs positivo[c]
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazione correlata a infusione		

Studi inclusi: asma (C07-002), SEUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiosite (C99-006), MGg 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 26.1.

* Vedere "Descrizione di reazioni avverse selezionate".

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

[b] Infezione meningococcica comprende il seguente gruppo di PT: infezione meningococcica, sepsi meningococcica, meningite meningococcica.

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In tutti gli studi clinici la reazione avversa più grave è stata la sepsi meningococcica, che è una manifestazione comune delle infezioni meningococciche nei pazienti trattati con eculizumab (vedere paragrafo 4.4).
Sono stati segnalati altri casi dovuti a specie di *Neisseria*, comprese sepsi da *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria* spp non specificata.

Anticorpi contro eculizumab sono stati riscontrati nei pazienti con EPN e SEUa. 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 (vedere paragrafo 4.4).

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.

Nei pazienti pediatrici affetti da SEUa (di età compresa fra 2 mesi e 18 anni non compiuti) inclusi negli studi per la SEUa C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003, il profilo di sicurezza è apparso simile a quello osservato in pazienti adulti affetti da SEUa. I profili di sicurezza nei differenti sottogruppi di pazienti in età pediatrica sembrano simili.

Altre popolazioni speciali

Popolazione anziana

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

Pazienti con altre patologie

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione 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: Inibitori del Complemento, 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 $IgG_{2/4k}$ ricombinante umanizzato, che si lega alla proteina C5 del complemento, inibendo così l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento. L'anticorpo di BEKEMV contiene regioni costanti umane e regioni murine determinanti la complementarietà 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.

Nei pazienti affetti da SEUa, il trattamento con eculizumab blocca l'attivazione incontrollata della porzione terminale della cascata del complemento e la conseguente microangiopatia trombotica mediata dal complemento. In tutti i pazienti trattati con eculizumab secondo la posologia raccomandata è stata dimostrata una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento rapida e mantenuta nel tempo. In tutti i pazienti affetti da SEUa, sono sufficienti concentrazioni sieriche di eculizumab di circa 50-100 microgrammi/mL per una inibizione sostanzialmente completa dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento.

Nella SEUa la somministrazione cronica di eculizumab ha comportato una riduzione della microangiopatia trombotica mediata dal complemento rapida e mantenuta nel tempo.

Efficacia e sicurezza clinica

Emoglobinuria parossistica notturna

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

	C04-001		**C04-002**
Parametro	**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 ≥ 1,5 × 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

	M07-001
Parametri	**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

Sindrome emolitico-uremica atipica

I dati di 100 pazienti in quattro studi prospettici controllati, tre condotti in pazienti adulti e adolescenti (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) uno in pazienti pediatrici ed adolescenti (C10-003) e di 30 pazienti in uno studio retrospettivo (C09-001r) sono stati utilizzati per valutare l'efficacia di eculizumab nel trattamento della SEUa.

Lo studio C08-002A/B era uno studio prospettico, controllato, in aperto che ha reclutato i pazienti con SEUa allo stadio iniziale, con evidenza di manifestazioni cliniche di microangiopatia trombotica, con conta piastrinica ≤ 150 x 10^9/l nonostante SP/IP e valori di LDH e creatinina sierica oltre il normale limite superiore. Lo studio C08-003A/B era uno studio prospettico, controllato, in aperto che ha reclutato i pazienti malati da tempo di SEUa, senza apparente evidenza di manifestazioni cliniche di microangiopatia trombotica e che ricevevano SP/IP in maniera cronica (≥ 1 trattamento SP/IP ogni due settimane e non più di 3 trattamenti SP/IP/settimana per almeno 8 settimane prima della prima dose). I pazienti in entrambi gli studi prospettici sono stati trattati con eculizumab per 26 settimane e la maggior parte dei pazienti è stata arruolata in uno studio di estensione a lungo termine, in aperto. Tutti i pazienti arruolati in entrambi gli studi prospettici avevano un livello di ADAMTS-13 superiore al 5%.

I pazienti sono stati vaccinati contro il meningococco prima di assumere eculizumab o sono stati sottoposti ad una profilassi antibiotica appropriata per 2 settimane dopo la vaccinazione. In tutti gli studi la dose di eculizumab nei pazienti adulti e adolescenti affetti da SEUa era di 900 mg ogni 7 ± 2 giorni per 4 settimane, seguiti da 1 200 mg 7 ± 2 giorni dopo e poi 1 200 mg ogni 14 ± 2 giorni per tutta la durata dello studio. Eculizumab è stato somministrato mediante infusione endovenosa di 35 minuti. Il regime posologico nei pazienti pediatrici e adolescenti di peso inferiore a 40 kg è stato definito sulla base di una simulazione farmacocinetica (PK) che ha individuato la dose raccomandata e lo schema di somministrazione in base al peso corporeo (vedere paragrafo 4.2).

Gli endpoint primari includevano un cambiamento della conta piastrinica rispetto al basale nello studio C08-002A/B e uno stato libero da evento di microangiopatia trombotica (MT) nello studio C08-003A/B. Gli endpoint aggiuntivi includevano la frequenza di interventi per MT, la normalizzazione ematologica, la risposta completa alla MT, le variazioni dei livelli di LDH, la funzionalità renale e la qualità della vita. Lo stato libero da evento di MT è stato definito come l'assenza per almeno 12 settimane dei seguenti eventi: diminuzione della conta piastrinica > 25% rispetto al basale, SP/IP e nuova dialisi. Come interventi per MT sono stati considerati SP/IP o una nuova dialisi. La normalizzazione ematologica è stata definita come la normalizzazione della conta piastrinica e dei livelli di LDH mantenuti per ≥ 2 misurazioni consecutive per ≥ 4 settimane. La risposta completa alla MT è stata definita come la normalizzazione ematologica ed una riduzione ≥ 25% della creatinina sierica mantenuta in ≥ 2 misurazioni consecutive per ≥ 4 settimane. Le caratteristiche al basale sono riportate in Tabella 5.

Tabella 5: Caratteristiche demografiche dei pazienti degli studi C08-002A/B e C08-003A/B

Parametri	**C08-002A/B**	**C08-003A/B**
	Eculizumab N = 17	**Eculizumab** N = 20
Tempo dalla prima diagnosi fino allo screening in mesi, mediana (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino allo screening in mesi, mediana (min, max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Numero di sessioni SP/IP per ultima manifestazione clinica di MT, mediana (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Numero di sessioni SP/IP nei 7 giorni precedenti la prima dose di eculizumab, mediana (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Conta piastrinica al basale ($\times 10^9$/L), media (DS)	109 (32)	228 (78)
LDH (U/L) al basale, media (DS)	323 (138)	223 (70)
Pazienti senza mutazione identificata, n (%)	4 (24)	6 (30)

I pazienti nello studio C08-002 A/B per la SEUa hanno ricevuto eculizumab per un minimo di 26 settimane. Al termine del periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha continuato a ricevere eculizumab mediante l'arruolamento in uno studio di estensione. Nello studio C08-002A/B per la SEUa, la durata mediana della terapia con eculizumab è stata di circa 100 settimane (*range*: da 2 a 145 settimane).
Una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento e un aumento della conta piastrinica rispetto al basale sono stati osservati in tutti i pazienti dopo aver iniziato eculizumab. La Tabella 6 riassume i risultati di efficacia ottenuti nello studio C08-002A/B per la SEUa. Tutte gli endpoint di efficacia sono migliorati o si sono mantenuti in 2 anni di trattamento. La risposta completa alla MT è stata mantenuta nel tempo da tutti i pazienti che rispondono al trattamento. Quando il trattamento è continuato per più di 26 settimane, altri due pazienti hanno raggiunto e mantenuto nel tempo una risposta completa alla MT dovuta alla normalizzazione dell'LDH (1 paziente) e alla diminuzione della creatinina sierica (2 pazienti).
La funzionalità renale, misurata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata, è migliorata e si è mantenuta nel tempo durante la terapia con eculizumab. Quattro dei cinque pazienti che richiedevano dialisi all'inizio dello studio hanno potuto sospendere la dialisi per tutta la durata del trattamento con eculizumab e un paziente ha avuto bisogno di nuova dialisi. I pazienti hanno riferito un miglioramento della qualità della vita (QoL).

Nello studio C08-002A/B per la SEUa, le risposte a eculizumab sono state simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni codificanti proteine che regolano il complemento.

I pazienti nello studio C08-003A/B per la SEUa hanno ricevuto eculizumab per un minimo di 26 settimane. Al termine del periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha continuato a ricevere eculizumab mediante l'arruolamento in uno studio di estensione. Nello studio C08-003A/B per la SEUa, la durata mediana della terapia con eculizumab è stata di circa 114 settimane (*range*: da 26 a 129 settimane). La Tabella 6 riassume i risultati di efficacia ottenuti nello studio C08-003A/B per la SEUa. Nello studio C08-003 A/B per la SEUa le risposte a eculizumab sono state simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni codificanti proteine che regolano il complemento. Una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento è stata osservata in tutti i pazienti dopo aver iniziato eculizumab. Tutti gli endpoint di efficacia sono migliorati o si sono mantenuti in 2 anni di trattamento. La risposta completa alla MT è stata mantenuta nel tempo da tutti i pazienti che rispondono al trattamento. Quando il trattamento è continuato per più di 26 settimane, altri sei pazienti hanno raggiunto e mantenuto nel tempo una risposta completa alla MT dovuta alla diminuzione della creatinina sierica. Nessun paziente in trattamento con eculizumab ha richiesto nuova dialisi. La funzionalità renale, misurata mediante la velocità di filtrazione glomerulare stimata, è aumentata durante la terapia con eculizumab.

Tabella 6: Risultati di efficacia negli studi prospettici SEUa C08-002A/B e C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		**C08-003A/B N = 20**	
	A 26 settimane	A 2 anni[1]	A 26 settimane	A 2 anni[1]
Normalizzazione della conta piastrinica Tutti i pazienti, n (%) (95% IC) Pazienti con basale anomalo, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Stato libero da evento di MT, n (%) (95% IC)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Frequenza di interventi per MT Frequenza giornaliera pre-eculizumab, mediana (min, max) Frequenza giornaliera durante trattamento con eculizumab, mediana (min, max) Valore di *P*	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) *P* < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) *P* < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 *P* < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 *P* < 0,0001
Miglioramento di ≥ 1 stadio dell'insufficienza renale cronica, n (%) (95% IC)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Variazione della eGFR mL/min/1,73 m^2: mediana (range)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Miglioramento della eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m^2, n (%) (95% IC)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Variazione di emoglobina > 20 g/L, n (%) (95% IC)	11 (65) (38-86) [2]	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) [3]	13 (65) (41-85)
Normalizzazione ematologica, n (%) (95% IC)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Risposta completa alla MT, n (%) (95% IC)	11 (65) (38-86)	13 (76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11 (55) (32-77)

[1] Al *cut-off* dei dati (20 aprile 2012)
[2] Studio C08-002: 3 pazienti hanno ricevuto agenti stimolanti l'attività eritropoietica (ESA) che sono stati interrotti dopo l'inizio di eculizumab
[3] Studio C08-003: 8 pazienti hanno ricevuto agenti stimolanti l'attività eritropoietica (ESA) che sono stati interrotti in 3 di loro durante la terapia con eculizumab

Nello studio C10-004 per la SEUa sono stati arruolati 41 pazienti che mostravano segni di microangiopatia trombotica (MT). Per poter essere arruolati, i pazienti dovevano avere una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), evidenza di emolisi provata da aumento della LDH sierica, e la creatinina sierica al di sopra dei limiti superiori della norma, senza necessità di dialisi cronica. L'età mediana dei pazienti era 35 anni (range: 18-80 anni). Tutti i pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa avevano un livello di ADAMTS-13 sopra il 5%. Il 51% dei pazienti presentava una mutazione nota a un fattore di regolazione del complemento o auto-anticorpi. Un totale di 35 pazienti ha ricevuto SP/IP prima di eculizumab. La Tabella 7 riassume le principali caratteristiche cliniche e correlate alla malattia al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa.

Tabella 7: Caratteristiche al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-004 per la SEUa

Parametri	Studio SEUa C10-004 N = 41
Tempo dalla diagnosi di SEUa fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Conta piastrinica al basale ($\times 10^9$/L), mediana (min, max)	125 (16; 332)
LDH al basale (U/L), mediana (min, max)	375 (131; 3 318)
eGFR al basale (mL/min/1,73 m^2), mediana (min, max)	10 (6; 53)

I pazienti nello studio C10-004 per la SEUa hanno ricevuto eculizumab per un minimo di 26 settimane. Dopo aver concluso il periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha scelto di continuare la somministrazione cronica.

Dopo l'inizio del trattamento con eculizumab, sono stati osservati una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento e l'aumento della conta piastrinica rispetto al basale. Eculizumab ha ridotto i segni dell'attività di MT mediata dal complemento, come dimostra l'aumento, a 26 settimane, della conta piastrinica media rispetto al basale. Nello studio C10-004 per la SEUa, la conta piastrinica media (± DS) è aumentata da 119 ± 66 x10^9/L al basale a 200 ± 84 x10^9/L in una settimana; questo effetto è stato mantenuto per 26 settimane (conta piastrinica media (± DS) alla settimana 26: 252 ± 70 x10^9/L). La funzionalità renale, misurata dalla eGFR, è migliorata durante la terapia con eculizumab. Venti pazienti su 24 che necessitavano di dialisi al basale hanno potuto interrompere la dialisi durante il trattamento con eculizumab. La Tabella 8 riassume i risultati di efficacia per lo studio C10-004 per la SEUa.

Tabella 8: Risultati di efficacia per lo studio prospettico C10-004 per la SEUa

Parametri di efficacia	Studio C10-004 per la SEUa **(N = 41)** a 26 settimane
Variazione nella conta piastrinica alla settimana 26 (10^9/L)	111 (-122; 362)
Normalizzazione ematologica, n (%) Durata mediana della normalizzazione ematologica, settimane (range)[1]	36 (88) 46 (10; 74)
Risposta completa alla MT, n (%) Durata mediana della risposta completa alla MT, settimane (range)[1]	23 (56) 42 (6; 74)
Stato libero da evento di MT, n (%) 95% IC	37 (90) 77; 97
Frequenza di intervento giornaliero per MT, mediana (range) Prima di eculizumab In trattamento con eculizumab	 0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

[1] Al *cut-off* dei dati (4 settembre 2012), con durata mediana della terapia con eculizumab di 50 settimane (range: da 13 settimane a 86 settimane).

Il trattamento a lungo termine con eculizumab (mediana 52 settimane, con range da 15 a 126 settimane) è stato associato ad un aumento del tasso dei miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti adulti affetti da SEUa. Quando il trattamento con eculizumab è proseguito per più di 26 settimane, tre ulteriori pazienti (63% dei pazienti totali) hanno raggiunto una risposta completa alla microangiopatia trombotica e 4 pazienti in più (98% dei pazienti totali) hanno raggiunto la normalizzazione ematologica. All'ultima valutazione, 25 pazienti su 41 (61%) hanno raggiunto un miglioramento dell'eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m^2 rispetto al basale.

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 registrativiEPN (C04-001 e C04-002) (vedere tabelle 3 e 9).

Tabella 9. Risultati di efficacia nello studio pediatrico EPN M07-005

		Valore P	
	Media (DS)	**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
Variazione dal basale a 12 settimane del PedsQL™ multidimensional fatigue (genitori)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Sindrome emolitico-uremica atipica

Nello studio C09-001r per la SEUa un totale di 15 pazienti pediatrici (di età compresa tra i 2 mesi e i 12 anni) ha ricevuto eculizumab. Il 47% dei pazienti presentava una mutazione a un fattore di regolazione del complemento identificato o auto-anticorpi. Il tempo mediano trascorso dalla diagnosi di SEUa alla prima dose di eculizumab è stato di 14 mesi (*range*: da < 1 a 110 mesi). Il tempo mediano trascorso dall'ultima manifestazione clinica di microangiopatia trombotica alla prima dose di eculizumab è stato di 1 mese (*range*: da < 1 a 16 mesi). La durata mediana della terapia con

eculizumab è stata di 16 settimane (*range*: da 4 a 70 settimane) per i bambini < di 2 anni (n = 5) e di 31 settimane (*range*: da 19 a 63 settimane) per i bambini dai 2 a < di 12 anni (n = 10).

Complessivamente i risultati di efficacia per questi pazienti pediatrici sono sembrati coerenti con quelli osservati nei pazienti arruolati negli studi pivotal C08-002 e C08-003 per la SEUa (Tabella 6). Nessun paziente pediatrico in trattamento con eculizumab ha richiesto nuova dialisi.

Tabella 10: Risultati di efficacia in pazienti pediatrici arruolati nello studio C09-001r

Parametri di efficacia	**< di 2 anni (n = 5)**	**da 2 a < 12 anni (n = 10)**	**< di 12 anni (n = 15)**
Pazienti con normalizzazione della conta piastrinica, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Risposta completa alla MT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Frequenza giornaliera di interventi per MT, mediana (range) Pre-eculizumab Con eculizumab	 1 (0; 2) < 1 (0; < 1)	 < 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	 < 1 (0; 2) 0 (0; < 1)
Pazienti con eGFR migliorata ≥ 15 mL/min/1,73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Nei pazienti pediatrici con una più corta durata dell'ultima manifestazione clinica grave di microangiopatia trombotica (MT) prima di eculizumab, ci sono stati un controllo della MT e un miglioramento della funzionalità renale mediante il trattamento con eculizumab (Tabella 10).

Nei pazienti pediatrici con una più lunga durata dell'ultima manifestazione clinica grave di MT prima dell'inizio della terapia, il trattamento con eculizumab ha determinato un controllo della MT. Comunque la funzionalità renale non è cambiata a causa di un danno renale pregresso irreversibile (Tabella 11).

Tabella 11: Risultati di efficacia in pazienti pediatrici arruolati nello studio C09-001r rispetto alla durata dell'ultima manifestazione clinica grave di microangiopatia trombotica (MT)

	Durata dell'ultima manifestazione clinica grave di MT	
	< di 2 mesi N=10 (%)	**> di 2 mesi N=5 (%)**
Normalizzazione della conta piastrinica	9 (90)	5 (100)
Stato libero da evento di MT	8 (80)	3 (60)
Risposta completa alla MT	7 (70)	0
eGFR migliorata ≥ 15 mL/min/1,73 m^2	7 (70)	0*

*Un paziente ha ottenuto il miglioramento della eGFR dopo trapianto renale

Un totale di 22 pazienti pediatrici ed adolescenti (di età compresa tra 5 mesi e 17 anni) ha ricevuto eculizumab nello studio C10-003 per la SEUa.

Nello studio C10-003, i pazienti arruolati dovevano avere una conta piastrinica al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (LLN), evidenza di emolisi provata da aumento della LDH sierica al di sopra dei limiti di normalità e livelli sierici di creatinina ≥ 97 percentile per età senza necessità di dialisi cronica. L'età mediana dei pazienti era 6,5 anni (range: da 5 mesi a 17 anni). I pazienti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa avevano un livello di ADAMTS-13 sopra il 5%. Il 50% dei pazienti presentava una mutazione nota di un fattore di regolazione del complemento o auto-anticorpi. Un totale di 10 pazienti ha ricevuto SP/IP prima di eculizumab. La Tabella 12 riassume le principali

caratteristiche cliniche e correlate alla malattia al basale dei pazienti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa.

Tabella 12: Caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici e adolescenti arruolati nello studio C10-003 per la SEUa

Parametri	**Da 1 mese a < 12 anni (N = 18)**	**Tutti i pazienti (N = 22)**
Tempo dalla diagnosi di SEUa fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tempo dall'ultima manifestazione clinica di MT fino alla prima dose dello studio (mesi), mediana (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Conta piastrinica al basale (x 10^9/L), mediana (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH al basale (U/L) mediana (min, max)	1 510 (282; 7 164)	1 244 (282; 7 164)
eGFR al basale (mL/min/1,73 m^2), mediana (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

I pazienti nello studio C10-003 per la SEUa hanno ricevuto eculizumab per un minimo di 26 settimane. Dopo aver concluso il periodo iniziale di trattamento di 26 settimane, la maggior parte dei pazienti ha scelto di continuare la somministrazione cronica. È stata osservata una riduzione dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento in tutti i pazienti dopo l'inizio del trattamento con eculizumab. Eculizumab ha ridotto i segni dell'attività di MT mediata dal complemento, come dimostrato dall'aumento della conta piastrinica media dal basale a 26 settimane. La conta piastrinica media (± DS) è aumentata da 88 ± 42 x10^9/L al basale a 281 ± 123 x10^9/L in una settimana; questo effetto è stato mantenuto per 26 settimane (conta piastrinica media (± DS) alla settimana 26: 293 ± 106 x10^9/L). La funzionalità renale, misurata dalla eGFR, è migliorata durante la terapia con eculizumab. Al 15° giorno dall'inizio del trattamento con eculizumab, nove pazienti su 11 che necessitavano di dialisi al basale non ne avevano più bisogno. Le risposte sono state simili in tutte le età da 5 mesi a 17 anni. Nello studio C10-003 per la SEUa, le risposte a eculizumab erano simili nei pazienti con e senza mutazioni nei geni che codificano le proteine del fattore di regolazione del complemento o con auto-anticorpi contro il fattore H.

La Tabella 13 riassume i risultati di efficacia per lo studio C10-003 per la SEUa.

Tabella 13: Risultati di efficacia per lo studio prospettico C10-003 per la SEUa

Parametri di efficacia	**1 mese a < 12 anni (N = 18) A 26 settimane**	**Tutti i pazienti (N = 22) A 26 settimane**
Normalizzazione ematologica completa, n (%) Durata mediana della normalizzazione ematologica completa, settimane (range)[1]	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Risposta completa alla MT, n (%) Durata mediana della risposta completa alla MT, settimane (range)[1]	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
Stato libero da evento di MT, n (%) 95% IC	17 (94) NA	21 (96) 77; 99
Frequenza giornaliera di interventi per MT, mediana (range) Pre-eculizumab, mediana Con eculizumab, mediana	 NA NA	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)

Parametri di efficacia	1 mese a < 12 anni (N = 18) A 26 settimane	Tutti i pazienti (N = 22) A 26 settimane
eGFR migliorata ≥ 15 mL/min/1,73•m^2, n (%)	16 (89)	19 (86)
Variazione di eGFR (≥ 15 mL/min/1,73•m^2) a 26 settimane, mediana (range)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Miglioramento di ≥ 1 stadio dell'insufficienza renale cronica, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stato libero da evento di SP/IP, n (%) Stato libero da evento di nuova dialisi, n (%) 95% IC	16 (89) 18 (100) NA	20 (91) 22 (100) 85; 100

[1] Al *cut-off* dei dati (12 ottobre 2012) con durata mediana della terapia con eculizumab di 44 settimane (range: da 1 dose a 88 settimane)

Il trattamento a lungo termine con eculizumab (mediana 55 settimane, con range da 1 giorno a 107 settimane) è stato associato ad un aumento del tasso dei miglioramenti clinicamente significativi nei pazienti pediatrici e adolescenti affetti da SEUa. Quando il trattamento con eculizumab è proseguito per più di 26 settimane, un ulteriore paziente (68% dei pazienti totali) ha raggiunto una riposta completa alla microangiopatia trombotica e due pazienti in più (91% dei pazienti totali) hanno raggiunto la normalizzazione ematologica. All'ultima valutazione, 19 pazienti su 22 (86%) hanno raggiunto un miglioramento dell'eGFR ≥ 15 mL/min/1,73 m^2 rispetto al basale. Nessun paziente ha avuto bisogno di una nuova dialisi durante il trattamento con eculizumab.

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 ± 0,12 mL/h/kg, il volume di distribuzione medio era di 110,3 ± 17,9 mL/kg e l'emivita di eliminazione media era di 11,3 ± 3,4 giorni. Lo steady state è raggiunto entro 4 settimane utilizzando il regime posologico previsto per gli adulti affetti da EPN.

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

È stata condotta una seconda analisi farmacocinetica (PK) di popolazione con un modello monocompartimentale standard sui dati farmacocinetici dopo dosi multiple a 37 pazienti affetti da SEUa sottoposti a regime terapeutico raccomandato con eculizumab negli studi C08-002A/B e C08-003A/B. In questo modello, la clearance di eculizumab per un paziente tipico affetto da SEUa del

peso di 70 kg è stata di 0,0139 L/ora e il volume di distribuzione 5,6 L. L'emivita di eliminazione è stata 297 ore (circa 12,4 giorni).

Il secondo modello farmacocinetico di popolazione è stato applicato ai dati farmacocinetici di dosi multiple di 22 pazienti pediatrici con SEUa trattati con la dose raccomandata di eculizumab nello studio C10-003 per la SEUa. La clearance e il volume di distribuzione di eculizumab dipendono dal peso, ciò costituisce la base per un dosaggio dipendente dal peso nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2). I valori di clearance di eculizumab nei pazienti pediatrici con SEUa sono stati 10,4, 5,3 e 2,2 mL/h con peso corporeo rispettivamente di 70, 30 e 10 kg, e i valori corrispondenti del volume di distribuzione sono stati 5,23, 2,76 e 1,21 L rispettivamente. La corrispondente emivita di eliminazione è rimasta quasi invariata in un range fra 349 e 378 ore (circa 14,5-15,8 giorni).

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 52,4 ore.
Si consiglia una dose supplementare quando eculizumab viene somministrato a pazienti affetti da SEUa sottoposti a infusione plasmatica o scambio plasmatico (vedere paragrafo 4.2).

Tutti i pazienti SEUa trattati con eculizumab, in accordo alla posologia indicata, hanno dimostrato una riduzione rapida e mantenuta nel tempo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento. Nei pazienti con SEUa, l'attività farmacodinamica correla direttamente con le concentrazioni seriche di eculizumab e il mantenimento dei livelli minimi al di sopra di 50-100 microgrammi/mL consente un blocco sostanzialmente completo dell'attività della porzione terminale della cascata del complemento in tutti i pazienti con SEUa.

I parametri farmacocinetici sono coerenti tra le popolazioni di pazienti con EPN e SEUa.

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 e SEUa.

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.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di eculizumab è stata valutata nello studio M07-005 in pazienti pediatrici affetti da EPN (di età compresa fra 11 anni e 18 anni non compiuti) e negli studi C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003 in pazienti pediatrici affetti da SEUa (di età compresa fra 2 mesi e 18 anni non compiuti). L'analisi di farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che per EPN, SEUa il peso corporeo era una covariata significativa con necessità di regime posologico basato sul peso corporeo per i pazienti pediatrici.

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 (E433)
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, 180 mL per dosi da 900 mg e 240 mL per dosi da 1 200 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: 19 Aprile 2023

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 educazionale 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 educazionale 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 educazionale 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).
- Il rischio di gravi complicanze da microangiopatia trombotica a seguito dell'interruzione e posticipo della somministrazione di eculizumab, i relativi segni e sintomi, il monitoraggio e la gestione (solo SEUa).
- 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.
- Il rischio di gravi complicanze da microangiopatia trombotica (in SEUa) a seguito di 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 o i reni.

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.

Sindrome emolitico-uremica atipica

BEKEMV è anche utilizzato per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici affetti da una malattia che colpisce il sangue e il sistema renale chiamata sindrome emolitico-uremica atipica (SEUa). Nei pazienti affetti da SEUa, i reni, i globuli rossi e le piastrine possono essere infiammati; ciò provoca una diminuzione delle piastrine e dei globuli rossi (piastrinopenia e anemia), riduzione o perdita della funzionalità renale, coaguli di sangue, stanchezza e difficoltà funzionali. Eculizumab è in grado di

bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di aggredire e distruggere le proprie cellule vulnerabili del sangue e renali.

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, chieda 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, prescriverle 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, 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 chieda 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".

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene 3,0 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino (flaconcino da 30 mL) equivalente a 0,3 mg/kg o meno alla dose massima, per pazienti adulti e pazienti pediatrici con peso corporeo superiore a 10 kg, ed equivalente a 0,6 mg/kg o meno alla dose massima, per pazienti pediatrici con peso corporeo compreso tra 5 e < 10 kg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha/il suo bambino ha allergie note.

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:

<u>Se usa questo medicinale per il trattamento della EPN:</u>

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 ± 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 ± 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.

Se usa questo medicinale per il trattamento della SEUa:

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 900 mg (3 flaconcini da 30 mL) e durerà 25-45 minuti (35 minuti ± 10 minuti).

- Fase di mantenimento

- Alla quinta settimana il medico le somministrerà un'infusione endovenosa di una soluzione diluita di BEKEMV con una dose di 1 200 mg (4 flaconcini da 30 mL) in un periodo di 25-45 minuti (35 minuti ± 10 minuti).
- Dopo la quinta settimana il medico le somministrerà 1 200 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 o SEUa con un peso corporeo uguale e superiore a 40 kg ricevono lo stesso dosaggio degli adulti.
- Bambini e adolescenti affetti da EPN o SEUa 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 o SEUa 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
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

I pazienti che si sottopongono a scambio plasmatico possono ricevere una dose supplementare di BEKEMV.

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, chieda 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.

Se interrompe il trattamento con BEKEMV per SEUa

L'interruzione o la sospensione della terapia con BEKEMV può causare la ricomparsa dei sintomi della SEUa. Il medico discuterà con lei i possibili effetti collaterali e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretto controllo.

I rischi della sospensione di BEKEMV comprendono un aumento dell'infiammazione delle piastrine, che può causare:
- una riduzione significativa del numero delle piastrine (piastrinopenia);
- un aumento significativo della distruzione dei globuli rossi;
- diminuzione dell'urina (problemi ai reni);
- aumento dei livelli di creatinina nel sangue (problemi ai reni);
- sintomi di confusione o modifica del suo stato di vigilanza;
- dolore al torace o angina pectoris;
- respiro affannoso;
- trombosi (coaguli nel sangue).

Se manifesta 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, chieda 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*, 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 Grave)
- 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. Chieda 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

BEKEMV contiene sodio e polisorbato 80. Vedere paragrafo 2.

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
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 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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.
  - Per le dosi da 1 200 mg utilizzare 120 mL di BEKEMV e aggiungere 120 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 o 240 mL per le dosi da 1 200 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 ± 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.