

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BEKEMV 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal (IgG_{2/4κ})-antilichaam dat door middel van recombinante DNA-technologie in een CHO-cel lijn wordt geproduceerd.

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 50 mg sorbitol. Elke injectieflacon bevat 1.500 mg sorbitol.
Elke injectieflacon bevat 3,0 mg polysorbaat 80 (30 ml injectieflacon).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 5,2.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BEKEMV is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen voor de behandeling van

- Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). Bewijzen van de klinische voordelen zijn aangetoond bij patiënten met hemolyse met een of meer klinische symptomen indicatief voor een hoge activiteit van de ziekte, ongeacht een voorgeschiedenis van transfusies (zie rubriek 5.1).
- Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

BEKEMV moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onder het toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische en renale stoornissen.

Voor patiënten die de infusies in het ziekenhuis goed hebben verdragen, kan toediening van de infusie thuis worden overwogen. De beslissing of een patiënt de infusies thuis kan ontvangen, moet worden gemaakt na een beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts. Thuisinfusies moeten worden uitgevoerd door een bevoegd beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

PNH bij volwassenen

Het doseringsschema voor PNH voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Initiële fase: 600 mg BEKEMV toegediend via een wekelijkse, 25 – 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) durende intraveneuze infusie gedurende de eerste 4 weken.
- Onderhoudsfase: 900 mg BEKEMV toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 900 mg BEKEMV toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) durende intraveneuze infusie elke 14 $\pm$ 2 dagen (zie rubriek 5.1).

aHUS bij volwassenen

Het doseringsschema voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) bestaat uit een initiële fase van 4 weken, gevolgd door een onderhoudsfase:

- Initiële fase: 900 mg BEKEMV toegediend via een wekelijkse, 25 – 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) durende intraveneuze infusie gedurende de eerste 4 weken.
- Onderhoudsfase: 1.200 mg BEKEMV toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) durende intraveneuze infusie in de vijfde week, gevolgd door 1.200 mg BEKEMV toegediend via een 25 – 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) durende intraveneuze infusie elke 14 $\pm$ 2 dagen (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten met PNH en aHUS

Pediatrische PNH- en aHUS-patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg worden respectievelijk behandeld met de doseringsaanbevelingen voor volwassenen.

BEKEMV is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar (zie rubriek 4.3).

Bij pediatrische PNH- en aHUS-patiënten ouder dan 2 jaar met een lichaamsgewicht minder dan 40 kg bestaat het doseringsschema van BEKEMV uit:

Lichaamsgewicht patiënt	Initiële fase	Onderhoudsfase
30 tot < 40 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	900 mg in week 3; daarna 900 mg elke 2 weken
20 tot < 30 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	600 mg in week 3; daarna 600 mg elke 2 weken
10 tot < 20 kg	Een enkele dosis van 600 mg in week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 2 weken
5 tot < 10 kg	Een enkele dosis van 300 mg in week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 3 weken

Eculizumab is niet onderzocht bij patiënten met PNH die minder dan 40 kg wegen. De dosering van eculizumab die moet worden gebruikt bij pediatrische patiënten met PNH die minder dan 40 kg wegen, is identiek aan de op het gewicht gebaseerde doseringsaanbeveling die wordt gegeven voor pediatrische patiënten met aHUS. Op basis van de farmacokinetische (FK)/farmacodynamische (FD) gegevens die beschikbaar zijn voor patiënten met aHUS en PNH die behandeld werden met eculizumab, leidt dit op lichaamsgewicht gebaseerde doseringsschema voor pediatrische patiënten naar verwachting tot een werkzaamheids- en veiligheidsprofiel dat vergelijkbaar is met dat voor volwassenen.

Aanvullende dosering van BEKEMV is noodzakelijk bij gelijktijdige PF/PI/IP (plasmaferese, plasmawisseling of infusie met vers ingevroren plasma), zoals hieronder beschreven:

Type interventie met plasma	Meest recente dosis BEKEMV	Aanvullende dosis BEKEMV met elke PF/PI/IP/-interventie	Tijdstip van aanvullende dosis BEKEMV
Plasmaferese of plasmawisseling	300 mg	300 mg per plasmaferese- of plasmawisselingssessie	Binnen 60 minuten na elke plasmaferese of plasmawisseling
	≥ 600 mg	600 mg per plasmaferese- of plasmawisselingssessie	
Infusie met vers ingevroren plasma	≥ 300 mg	300 mg per infusie met vers ingevroren plasma	60 minuten vóór elke infusie met vers ingevroren plasma

Afkortingen: PF/PI/IP = plasmaferese, plasmawisseling, infusie met plasma

Controle van de behandeling

aHUS-patiënten moeten worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van trombotische microangiopathie (TMA) (zie rubriek 4.4 aHUS laboratoriumonderzoek).

Behandeling met BEKEMV wordt aanbevolen voor de rest van het leven van de patiënt, tenzij stopzetting van BEKEMV klinisch aangewezen is (zie rubriek 4.4).

Specifieke populaties

Ouderen

BEKEMV kan aan patiënten van 65 jaar en ouder worden toegediend. Er zijn geen aanwijzingen die doen vermoeden dat bij de behandeling van ouderen speciale voorzorgsmaatregelen moeten worden genomen – hoewel ervaring met eculizumab in deze patiëntenpopulatie nog beperkt is.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van BEKEMV zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

BEKEMV mag niet worden toegediend als intraveneuze *push*- of bolusinjectie. BEKEMV mag alleen toegediend worden via een intraveneuze infusie zoals hieronder beschreven.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De verdunde oplossing van BEKEMV moet bij volwassenen in 25 – 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) en bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar in 1 – 4 uur worden toegediend via intraveneuze infusie onder invloed van de zwaartekracht, met een spuitpomp of een infusiepomp. Tijdens toediening aan de patiënt hoeft de verdunde oplossing van BEKEMV niet tegen licht te worden beschermd.

Patiënten moeten gedurende één uur na infusie worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van BEKEMV een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en vier uur voor pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens die thuisinfusies ondersteunen, aanvullende voorzorgsmaatregelen in de thuissituatie, zoals beschikbaarheid van spoedbehandeling van infusiereacties of anafylaxie, worden aanbevolen.

Infusiereacties worden beschreven in rubriek 4.4 en 4.8.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor eculizumab of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

BEKEMV is gecontra-indiceerd voor gebruik bij personen met erfelijke fructose-intolerantie (HFI). Voorafgaand aan de start van de behandeling moet HFI worden uitgesloten op leeftijdsgeschikte klinische gronden (zie rubriek 4.4.).

BEKEMV is gecontra-indiceerd voor gebruik bij zuigelingen en kinderen jonger dan 2 jaar, omdat zij mogelijk nog niet gediagnosticeerd zijn met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) (zie rubriek 4.4).

Een behandeling met BEKEMV mag niet worden gestart bij patiënten (zie rubriek 4.4):

- met een niet-opgeloste infectie met *Neisseria meningitidis*.
- die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis* tenzij zij tot 2 weken na vaccinatie profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

BEKEMV oefent naar alle verwachting geen invloed uit op de aplastische component van anemie bij patiënten met PNH.

Meningokokkeninfectie

Als gevolg van zijn werkingsmechanisme verhoogt BEKEMV de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie (*Neisseria meningitidis*). Meningokokkeninfectie kan door elke serogroep worden veroorzaakt. Om het risico van infectie te verminderen, moeten alle patiënten ten minste 2 weken vóór toediening van BEKEMV worden gevaccineerd tenzij het risico van een uitstel van behandeling met BEKEMV zwaarder weegt dan de risico's van een meningokokkeninfectie. Patiënten die minder dan 2 weken na toediening van een tetravalent meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met BEKEMV, moeten tot 2 weken na de vaccinatie met geschikte antibiotica profylactisch worden behandeld. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y en W 135 worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen. Een vaccin tegen serogroep B wordt ook aanbevolen, indien beschikbaar. Patiënten moeten een vaccin krijgen volgens de huidige nationale vaccinatierichtlijnen voor het toepassen van vaccinaties.

Vaccinatie kan complement verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complementgemedieerde ziektes, inclusief PNH en aHUS, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ondervinden, zoals hemolyse (PNH) en TMA (aHUS). Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie.

Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om meningokokkeninfectie te voorkomen. Men dient officiële richtlijnen in overweging te nemen over het passende gebruik van antibacteriële middelen. Er zijn gevallen van ernstige of fatale meningokokkeninfectie gemeld bij patiënten die met eculizumab werden behandeld. Bij meningokokkeninfecties treedt sepsis vaak op bij patiënten die met eculizumab worden behandeld (zie rubriek 4.8). Alle patiënten moeten worden opgevolgd voor vroege tekenen van meningokokkeninfectie, onmiddellijk beoordeeld indien infectie wordt vermoed en zo nodig met geschikte antibiotica behandeld. Patiënten moeten worden geïnformeerd over deze tekenen en symptomen en over het feit dat onmiddellijk een arts moet worden geraadpleegd. Artsen moeten de voordelen en risico's van een behandeling met BEKEMV met de patiënten bespreken, en moeten hun

een informatieve patiëntenbrochure en een patiëntenveiligheidskaart geven (zie de bijsluiters voor een beschrijving).

Andere systemische infecties

In verband met zijn werkingsmechanisme moet BEKEMV met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve systemische infecties. Patiënten kunnen vatbaarder zijn voor infecties, vooral bij *Neisseria* en ingekapselde bacteriën. Ernstige infecties met *Neisseria*-species (andere dan *Neisseria meningitidis*), waaronder gedissemineerde gonokokkeninfecties, zijn gemeld.

Patiënten moeten in de bijsluiters worden geïnformeerd om hen meer bewust te maken van potentieel ernstige infecties en de bijhorende tekenen en symptomen. Artsen dienen patiënten te adviseren over de preventie van gonorroe.

Infusiereacties

Toediening van BEKEMV kan leiden tot infusiereacties of immunogeniciteit die allergische reacties of overgevoelighedsreacties (inclusief anafylaxie) zou kunnen veroorzaken. In klinische onderzoeken heeft zich bij 1 (0,9%) gMG-patiënt een infusiereactie voorgedaan die stopzetting van eculizumab noodzakelijk maakte. Bij PNH- of aHUS-patiënten heeft zich geen infusiereactie voorgedaan die stopzetting van eculizumab noodzakelijk maakte. Toediening van BEKEMV moet worden onderbroken bij alle patiënten bij wie zich ernstige infusiereacties voordoen; in dat geval moet een adequate medische behandeling worden toegepast.

Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling met eculizumab kunnen antilichamen tegen eculizumab ontstaan.

Immunisatie

Voorafgaand aan het instellen van een behandeling met BEKEMV wordt aanbevolen dat PNH- en aHUS-patiënten starten met immunisatie in overeenstemming met de geldende immunisatierichtlijnen. Daarnaast moeten alle patiënten ten minste 2 weken vóór ze BEKEMV toegediend krijgen, gevaccineerd worden tegen meningokokkeninfecties tenzij het risico van een uitstel van behandeling met BEKEMV zwaarder weegt dan het risico op het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie. Patiënten die binnen 2 weken na toediening van een tetravalent meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met BEKEMV, moeten tot 2 weken na de vaccinatie met geschikte antibiotica profylactisch worden behandeld. Vaccins tegen serogroepen A, C, Y en W 135 worden aanbevolen voor de preventie van de vaak pathogene meningokokkenserogroepen. Een vaccin tegen serogroep B wordt ook aanbevolen, indien beschikbaar (zie Meningokokkeninfectie).

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties worden gevaccineerd, en moeten de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep strikt naleven.

Vaccinatie kan complement verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complementgemedeerde ziektes, inclusief PNH en aHUS, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ondervinden, zoals hemolyse (PNH) en TMA (aHUS). Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie.

Behandeling met anticoagulantia

Behandeling met BEKEMV zou de behandeling met anticoagulantia niet mogen beïnvloeden.

PNH-laboratoriumonderzoek

PNH-patiënten moeten worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van intravasculaire hemolyse, inclusief lactaatdehydrogenase (LDH)-gehaltes in serum. PNH-patiënten die met BEKEMV worden

behandeld, moeten eveneens worden gecontroleerd op intravasculaire hemolyse door meting van de LDH-spiegels en mogelijk moet binnen het aanbevolen doseringsschema van 14 ± 2 dagen gedurende de onderhoudsfase de dosis worden aangepast (maximaal elke 12 dagen).

aHUS-laboratoriumonderzoek

aHUS-patiënten die met BEKEMV worden behandeld, moeten worden gecontroleerd op trombotische microangiopathie door het bepalen van het aantal bloedplaatjes, meting van LDH in serum en serumcreatinine, en mogelijk moet binnen het aanbevolen doseringsschema van 14 ± 2 dagen gedurende de onderhoudsfase de dosis worden aangepast (maximaal elke 12 dagen).

Staken van de behandeling voor PNH

Als PNH-patiënten de behandeling met BEKEMV staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse. Ernstige hemolyse wordt vastgesteld aan de hand van LDH-spiegels in serum die hoger zijn dan vóór de behandeling, in combinatie met een van de volgende situaties: een absolute daling van meer dan 25% van de PNH-kloongrootte (in afwezigheid van verdunning als gevolg van transfusie) in maximaal één week; een hemoglobineniveau van < 5 g/dl of een daling van > 4 g/dl in maximaal een week; angina; verandering in de geestesgesteldheid; een stijging van 50% in de serumcreatinineconcentratie; of trombose. Een patiënt die de behandeling met BEKEMV staakt, moet gedurende minstens 8 weken onder controle blijven om ernstige hemolyse en andere reacties te kunnen opsporen.

Indien ernstige hemolyse optreedt na het staken van een behandeling met BEKEMV, moeten de volgende procedures/behandelingen worden overwogen: bloedtransfusie (*packed* rode bloedcellen of RBC's) of exsanguinatietransfusie als de PNH-RBC's $> 50\%$ van de totale RBC's bedragen (gemeten aan de hand van flowcytometrie); anticoagulatie; corticosteroiden; of herinstellen van BEKEMV. In klinische onderzoeken naar PNH staakten 16 patiënten het behandelingsschema met eculizumab. Ernstige hemolyse werd niet waargenomen.

Staken van de behandeling voor aHUS

Complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (TMA) werden reeds waargenomen na 4 weken en tot 127 weken na het staken van de behandeling met eculizumab bij sommige patiënten. Het staken van de behandeling mag enkel worden overwogen wanneer dit medisch verantwoord is.

In klinische onderzoeken naar aHUS staakten 61 patiënten (21 pediatrische patiënten) de behandeling met eculizumab met een mediane follow-upperiode van 24 weken. Vijftien ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (TMA) bij 12 patiënten werden waargenomen na het staken van de behandeling, en 2 ernstige TMA-complicaties traden op bij nog 2 andere patiënten die met een lager doseringsschema, buiten het goedgekeurde doseringsschema, van eculizumab werden behandeld (zie rubriek 4.2). Ernstige TMA-complicaties traden op bij patiënten ongeacht de identificatie van een genetische mutatie, een polymorfisme met hoog risico of autoantilichamen. Bij deze patiënten traden nog bijkomende ernstige medische complicaties op, waaronder ernstige verslechtering van de nierfunctie, ziektegerelateerde hospitalisatie en progressie naar eindstadium nierfalen (ESRD) waarbij dialyse noodzakelijk was. Ondanks de heropstart van eculizumab na het staken van de behandeling trad progressie naar eindstadium nierfalen op bij één patiënt.

Als aHUS-patiënten de behandeling met BEKEMV staken, moeten ze nauwgezet worden opgevolgd voor tekenen en symptomen van ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie. Opvolging is mogelijk onvoldoende om ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na het staken van de behandeling met BEKEMV bij aHUS-patiënten te voorspellen of te voorkomen.

Ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na het staken van de behandeling kunnen worden vastgesteld door (i) twee willekeurige, of herhaling van een willekeurige meting, van de volgende: een daling van het aantal bloedplaatjes met 25% of meer ten opzichte van ofwel de

aanvangswaarde of de piekwaarde voor het aantal bloedplaatjes tijdens een behandeling met BEKEMV; een stijging voor serumcreatinine met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met BEKEMV; of een stijging voor LDH in serum met 25% of meer ten opzichte van de aanvangswaarde of nadir tijdens een behandeling met BEKEMV; of (ii) een van de volgende: een verandering in geestesgesteldheid of epileptische aanvallen; angina of dyspneu; of trombose.

Als ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie optreden na het staken van de behandeling met BEKEMV, moet het volgende overwogen worden: de behandeling met BEKEMV opnieuw instellen, ondersteunende zorg met PF/IP of geschikte orgaanspecifieke ondersteunende maatregelen, waaronder ondersteuning van de nieren met dialyse, ondersteuning van de ademhaling met kunstmatige beademing of anticoagulatie.

Voorlichtingsmateriaal

Alle artsen die BEKEMV willen voorschrijven, moeten ervoor zorgen dat ze vertrouwd zijn met de voorschriftleidraad voor artsen. Artsen moeten de voordelen en risico's van een behandeling met BEKEMV met de patiënten bespreken en moeten hen een informatieve patiëntenbrochure en een patiëntenveiligheidskaart geven.

Patiënten moeten worden ingelicht dat ze onmiddellijk een arts moeten raadplegen als ze koorts, hoofdpijn die gepaard gaat met koorts en/of een stijve nek of lichtgevoeligheid ontwikkelen, omdat deze tekenen kunnen wijzen op een meningokokkeninfectie.

Hulpstoffen met bekend effect

Sorbitol

Elke ml van dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol (E420). Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet toegediend krijgen. Bij HFI-patiënten ouder dan 2 jaar ontwikkelt zich een spontane afkeer van fructosehoudende voedingsmiddelen, die gepaard kan gaan met het optreden van symptomen (braken, gastro-intestinale aandoeningen, apathie, lengte- en gewichtsachterstand). Er moet bij iedere patiënt een uitgebreide anamnese met betrekking tot symptomen van erfelijke fructose-intolerantie worden afgenomen voordat BEKEMV wordt toegediend. In geval van onbedoelde toediening en vermoeden van fructose-intolerantie moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet, moet normale glycemie worden hersteld en moet de orgaanfunctie worden gestabiliseerd door middel van intensieve zorg (zie rubriek 4.3).

Bij zuigelingen en kinderen (jonger dan 2 jaar) is erfelijke fructose-intolerantie mogelijk nog niet gediagnosticeerd. Intraveneus toegediende geneesmiddelen die sorbitol/fructose bevatten, kunnen levensbedreigend zijn en zijn bij deze patiëntengroep gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.2 en 4.3).

Natrium

BEKEMV bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is. Bij verdunning met 5% glucoseoplossing is het geneesmiddel in wezen 'natriumvrij'.

Eenmaal verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,34 g natrium per 180 ml bij de maximale dosering, overeenkomend met 17,0% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Eenmaal verdund met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,18 g natrium per 180 ml bij de maximale dosering, overeenkomend met 9,0% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Polysorbate 80

Dit geneesmiddel bevat 3,0 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon (injectieflacon 30 ml). Dit komt overeen met 0,3 mg/kg of minder bij de maximale dosis voor volwassen patiënten en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 10 kg en komt overeen met 0,6 mg/kg of minder bij de maximale dosis voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van 5 tot <10 kg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van het potentiële remmende effect van eculizumab op complementafhankelijke cytotoxiciteit van rituximab, kan eculizumab de verwachte farmacodynamische effecten van rituximab verminderen.

Het is aangetoond dat plasmawisseling (PI), plasmaferese (PF), infusie met vers ingevroren plasma (IP) de serumconcentraties van eculizumab verlagen. Een aanvullende dosis eculizumab is noodzakelijk in deze situaties. Zie rubriek 4.2 voor richtlijnen in geval van gelijktijdige behandeling met PI, PF, IP.

Het gelijktijdige gebruik van eculizumab met intraveneus immunoglobuline (IVIg) kan de werkzaamheid van eculizumab verminderen. Verminderde werkzaamheid van eculizumab moet zorgvuldig worden gemonitord.

Het gelijktijdige gebruik van eculizumab met neonatale Fc-receptor (FcRn)-blokkers kan systemische blootstellingen verlagen en de werkzaamheid van eculizumab verminderen. Verminderde werkzaamheid van eculizumab moet zorgvuldig worden gemonitord.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor vrouwen die zwanger kunnen worden, moet het gebruik van adequate anticonceptie ter voorkoming van een zwangerschap en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis van de behandeling met eculizumab worden overwogen.

Zwangerschap

Er zijn geen goed gecontroleerde onderzoeken bij zwangere vrouwen die met eculizumab worden behandeld. Gegevens over een beperkt aantal zwangerschappen die aan eculizumab waren blootgesteld (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten), tonen aan dat er geen verhoogd risico is op foetale afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit. Door het gebrek aan goed gecontroleerde onderzoeken, blijven er echter onzekerheden bestaan. Daarom wordt aanbevolen om bij zwangere vrouwen een individuele baten- en risicoanalyse uit te voeren vóór aanvang en tijdens de behandeling met eculizumab. Indien dergelijke behandeling tijdens de zwangerschap noodzakelijk wordt geacht, wordt aanbevolen om de moeder en foetus zorgvuldig op te volgen volgens de lokale richtlijnen.

Reproductieonderzoek bij dieren met eculizumab werd niet uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

Het is bekend dat humaan IgG door de placentabarière gaat en eculizumab kan dus aanleiding geven tot remming van het terminale complement in de bloedsomloop van de foetus. Daarom mag BEKEMV niet toegediend worden aan zwangere vrouwen, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Er worden geen effecten op de met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling verwacht, aangezien beperkte beschikbare gegevens suggereren dat eculizumab niet wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Door de beperkingen van de beschikbare gegevens moet het voordeel van borstvoeding voor de ontwikkeling en gezondheid van het kind echter in overweging worden genomen naast de klinische behoefte van de moeder aan eculizumab en mogelijk nadelige effecten op het met moedermelk gevoede kind veroorzaakt door eculizumab of door de onderliggende aandoening van de moeder.

Vruchtbaarheid

Er is geen specifiek onderzoek met eculizumab naar de vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BEKEMV heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ondersteunende veiligheidsgegevens werden verkregen uit 33 klinische onderzoeken die 1.555 patiënten omvatten die in complementgemedieerde ziektepopulaties, waaronder PNH, aHUS, refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) en neuromyelitis optica spectrum ziekte (NMOSD), werden blootgesteld aan eculizumab. De meest frequente bijwerking was hoofdpijn (kwam meestal in de initiële doseringsfase voor), en de meest ernstige bijwerking was meningokokkeninfectie.

Bijwerkingen in tabelvorm

In tabel 1 worden de bijwerkingen vermeld die werden waargenomen bij spontane rapportage en in voltooide klinische onderzoeken met eculizumab, waaronder onderzoeken naar PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD. Bijwerkingen die met eculizumab gerapporteerd werden met een frequentie van zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) of zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) worden vermeld volgens systeem/orgaanklasse en volgens voorkeursterm. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken met eculizumab, inclusief patiënten met PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD, evenals uit postmarketingervaring

Systeem/orgaan- klasse volgens MedDRA	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Pneumonie, Infectie van de bovenste luchtwegen, Bronchitis, Nasofaryngitis, Urineweginfectie, Orale herpes	Meningokokkeninfectie ^b , Sepsis, Septische shock, Peritonitis, Infectie van de onderste luchtwegen, Schimmelinfectie, Virusinfectie, Absces ^a , Cellulitis, Influenza, Gastro-intestinale infectie, Cystitis, Infectie, Sinusitis, Tandvleesinfectie	<i>Aspergillus</i> -infectie ^c , Bacteriële artritis ^c , Urogenitale gonokokkeninfectie, <i>Haemophilus</i> -infectie, Impetigo

Systeem/orgaan- klasse volgens MedDRA	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100, < 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)				Maligne melanoom, Myelodysplastisch syndroom
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Leukopenie, Anemie	Trombocytopenie, Lymfopenie	Hemolyse*, Abnormale stollingsfactor, Rode bloedcel- agglutinatie, Coagulopathie
Immuunsysteem- aandoeningen			Anafylactische reactie, Overgevoeligheid	
Endocriene aandoeningen				Ziekte van Graves
Voedings- en stofwisselings- stoornissen			Verminderde eetlust	
Psychische stoornissen		Insomnia	Depressie, Angst, Stemmingswisselingen, Slaapstoornis	Abnormale dromen
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofd- pijn	Duizeligheid	Paresthesie, Tremor, Dysgeusie, Syncope	
Oogaandoeningen			Wazig zien	Iritatie van de conjunctiva
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus, Vertigo	
Hartaandoeningen			Palpaties	
Bloedvat- aandoeningen		Hypertensie	Versnelde hypertensie, Hypotensie, Opvliegers, Aderaandoening	Hematoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen		Hoesten, Orofaryngeale pijn	Dyspneu, Epistaxis, Keelirritatie, Nasale congestie, Rhinorroe	

Systeem/orgaan- klasse volgens MedDRA	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)	Zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Maagdarmsstelsel- aandoeningen		Diarree, Braken, Nausea, Buikpijn	Constipatie, Dyspepsie, Abdominale distensie	Gastro-oesofageale refluxziekte, Pijnlijk tandvlees
Lever- en galaandoeningen				Geelzucht
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Rash, Pruritus, Alopecia	Urticaria, Erytheem, Petechiën, Hyperhidrose, Droge huid, Dermatitis	Huiddepigmentatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen		Artralgie, Myalgie, Pijn in extremiteit	Spierspasmen, Botpijn, Rugpijn, Nekpijn	Trismus, Gewrichtszwelling
Nier- en urineweg- aandoeningen			Nierfunctiestoornis, Dysurie, Hematurie	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen			Spontane peniserectie	Menstruatiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen		Pyrexie, Vermoeidheid, Influenza-achtige ziekte	Oedeem, Borstongemak, Asthenie, Pijn op de borst, Pijn op de infusieplaats, Koude rillingen	Extravasatie, Paresthesie van infuusplaats, Warm gevoel
Onderzoeken			Alanineaminotransferase verhoogd, Aspartaataminotransferase verhoogd, Gamma- glutamyltransferase verhoogd, Hematocriet verlaagd, Hemoglobine verlaagd	Positieve Coombs-test ^c
Letsels, intoxicaties en verrichtings- complicaties		Infusiegerela- teerde reactie		

Geïncludeerde onderzoeken: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refractaire gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica-spectrumstoornis (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA versie 26.1.

* Zie 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.'

^a Abces omvat de volgende groep voorkeurstermen: abces ledemaat, colonabces, nierabces, subcutaan abces, tandabces, leverabces, perirectaal abces, rectaal abces.

^b Meningokokkeninfectie omvat de volgende groep voorkeurstermen: meningokokkeninfectie, meningokokkensepsis, meningokokkenmeningitis.

^c Bijwerkingen geïdentificeerd in postmarketingmeldingen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De meest ernstige bijwerking in alle klinische onderzoeken was meningokokkensepsis dat vaak optreedt bij meningokokkeninfecties bij patiënten die worden behandeld met eculizumab (zie rubriek 4.4).

Andere gevallen van *Neisseria*-species zijn gemeld, waaronder sepsis met *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, niet-gespecificeerde *Neisseria*-species.

Antilichamen tegen eculizumab werden gedetecteerd bij PNH-patiënten en bij aHUS-patiënten. Zoals bij alle eiwitten bestaat het risico op immunogeniciteit.

In klinische onderzoeken naar PNH zijn gevallen van hemolyse gemeld wanneer een dosis van eculizumab werd overgeslagen of uitgesteld (zie rubriek 4.4).

In klinische onderzoeken naar aHUS zijn gevallen van complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie gemeld bij het overslaan of uitstellen van een dosis eculizumab (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij pediatrische en adolescente PNH-patiënten (in de leeftijd van 11 jaar tot jonger dan 18 jaar) die aan het pediatrische PNH-onderzoek M07-005 deelnamen, bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met dat wat werd waargenomen bij volwassen PNH-patiënten. De vaakst voorkomende bijwerking gemeld bij pediatrische patiënten was hoofdpijn.

Bij pediatrische aHUS-patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot jonger dan 18 jaar) die in de aHUS-onderzoeken C08-002, C08-003, C09-001r en C10-003 waren opgenomen, bleek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met het waargenomen profiel bij volwassen aHUS-patiënten. De veiligheidsprofielen in de verschillende pediatrische subgroepen voor leeftijd blijken vergelijkbaar te zijn.

Andere specifieke populaties

Oudere populatie

Er werden geen algemene verschillen in de veiligheid gerapporteerd tussen oudere (≥ 65 jaar) en jongere patiënten met refractaire gMG (< 65 jaar) (zie rubriek 5.1).

Patiënten met andere ziektes

Veiligheidsgegevens uit andere klinische onderzoeken

Ondersteunende veiligheidsgegevens werden verkregen uit 12 voltooide klinische onderzoeken waarin 934 patiënten in andere populaties met andere aandoeningen dan PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD aan eculizumab werden blootgesteld. Er was één niet-gevaccineerde patiënt met gediagnosticeerde idiopathische membraneuze glomerulonefropathie bij wie zich meningokokkenmeningitis voordeed. De bijwerkingen die bij patiënten met andere ziektes dan PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD werden gemeld, kwamen overeen met de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met PNH, aHUS, refractaire gMG of NMOSD (zie bovenstaande tabel 1). Uit deze klinische onderzoeken zijn geen specifieke bijwerkingen naar voren gekomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd in de klinische onderzoeken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: complementremmers, ATC-code: L04AJ01

BEKEMV is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BEKEMV is een recombinant gehumaniseerd monoklonaal IgG_{2/4k}-antilichaam dat bindt aan het humane complementeiwit C5 en de activering van het terminale complement remt. Het antilichaam in BEKEMV bevat humane constante regio's en murine complementariteitsbepalende regio's die overgezet worden op de humane *framework* lichte-keten en zware-keten variabele regio's. BEKEMV is samengesteld uit twee 448 aminozuur zware ketens en twee 214 aminozuur lichte ketens en heeft een moleculair gewicht van ongeveer 148 kDa.

BEKEMV wordt geproduceerd in een CHO-celijn en gezuiverd door affiniteits- en ionenuitwisselingschromatografie. Het productieproces van de bulk werkzame stof omvat ook specifieke virusinactivering en -verwijdering.

Werkingsmechanisme

Eculizumab, de werkzame stof in BEKEMV, is een remmer van het terminale complement, dat met hoge affiniteit specifiek bindt aan het complementeiwit C5, waardoor de splitsing ervan tot C5a en C5b wordt geremd en de vorming van het terminale complementcomplex C5b-9 wordt voorkomen. Eculizumab beschermt de vroege componenten van de complementactivering die essentieel zijn voor opsonisatie van micro-organismen en voor de klaring van immuuncomplexen.

Bij PNH-patiënten worden door behandeling met BEKEMV de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse, geblokkeerd.

Serumconcentraties van eculizumab van ongeveer 35 microgram/ml zijn voldoende voor een vrijwel volledige remming van de door het terminaal complement-gemedieerde intravasculaire hemolyse bij de meeste PNH-patiënten.

Bij PNH resulteerde langdurige toediening van BEKEMV in een snelle en langdurige vermindering van de door complement-gemedieerde hemolytische activiteit.

Bij aHUS-patiënten worden door behandeling met eculizumab de activering van het terminale complement die niet onder controle is, en de daaruit voortvloeiende complement-gemedieerde trombotische microangiopathie, geblokkeerd. Alle patiënten vertoonden bij behandeling met eculizumab bij toediening volgens de aanbevelingen een snelle en aanhoudende vermindering van de activiteit van het terminale complement. Serumconcentraties van eculizumab van ongeveer

50-100 microgram/ml zijn voldoende voor een vrijwel volledige remming van de activering van het terminale complement bij alle aHUS-patiënten.

Bij aHUS resulteerde langdurige toediening van eculizumab in een snelle en langdurige vermindering van de door complement gemedieerde trombotische microangiopathie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie

De veiligheid en werkzaamheid van eculizumab bij PNH-patiënten met hemolyse werden beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 26 weken (C04-001). Ook werden PNH-patiënten met eculizumab behandeld in een eenarmig onderzoek van 52 weken (C04-002) en in een langetermijnverlengingsonderzoek (E05-001). Vóór ze eculizumab kregen, werden de patiënten gevaccineerd tegen meningokokken. In alle onderzoeken bedroeg de dosis eculizumab 600 mg elke 7 ± 2 dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 900 mg 7 ± 2 dagen later en vervolgens 900 mg elke 14 ± 2 dagen gedurende de resterende onderzoeksduur. Eculizumab werd toegediend als een 25 - 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) durende, intraveneuze infusie. Bovendien werd een observationeel, niet-interventioneel register voor patiënten met PNH (M07-001) opgesteld om de natuurlijke geschiedenis van PNH bij onbehandelde patiënten te kenmerken en de klinische uitkomsten gedurende behandeling met eculizumab vast te leggen.

In onderzoek C04-001 (TRIUMPH) werden PNH-patiënten met ten minste 4 transfusies in de voorafgaande 12 maanden, een concentratie van PNH-cellen van minstens 10%, bevestigd aan de hand van flowcytometrie, en een aantal bloedplaatjes van minstens 100.000/microliter gerandomiseerd naar een eculizumab-groep (n = 43) of een placebogroep (n = 44). Vóór randomisering ondergingen alle patiënten een initiële observatieperiode om de behoefte aan RBC-transfusie te bevestigen en om de hemoglobineconcentratie (het vastgestelde punt) te bepalen dat de individuele eindpunten voor hemoglobinestabilisatie en transfusie zou moeten definiëren. De vooraf vastgestelde hemoglobineconcentratie bedroeg maximaal 9 g/dl bij patiënten met symptomen en maximaal 7 g/dl bij patiënten zonder symptomen. De primaire eindpunten voor werkzaamheid waren de hemoglobineconcentratie (patiënten die een hemoglobineconcentratie boven het vastgestelde hemoglobinepunt en geen RBC-transfusies nodig hadden gedurende de volledige periode van 26 weken) en de behoefte aan bloedtransfusies. Vermoeidheid en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven waren relevante secundaire eindpunten.

Hemolyse werd voornamelijk bewaakt door een meting van de LDH-concentraties in serum; de hoeveelheid PNH-RBC's werd gecontroleerd aan de hand van flowcytometrie. Patiënten die bij baseline anticoagulantia en systemische corticosteroïden kregen, namen deze geneesmiddelen tijdens het onderzoek verder in. De belangrijkste patiëntkenmerken bij baseline waren met elkaar in overeenstemming (zie tabel 2).

In het niet-gecontroleerde onderzoek C04-002 (SHEPHERD) kregen PNH-patiënten met ten minste één transfusie in de voorafgaande 24 maanden en ten minste 30.000 bloedplaatjes/microliter eculizumab toegediend gedurende een periode van 52 weken. Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen omvatten antitrombotische middelen bij 63% van de patiënten en systemische corticosteroïden bij 40% van de patiënten. Zie tabel 2 voor patiëntkenmerken bij baseline.

Tabel 2. Demografische gegevens en kenmerken van de patiënten in C04-001 en C04-002

	C04-001		C04-002
Parameter	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Gemiddelde leeftijd (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geslacht - vrouw (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Voorgeschiedenis van aplastische anemie of MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)

	C04-001		C04-002
Parameter	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	Ecuzumab N = 97
Gelijktijdig gebruik van anticoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Gelijktijdige behandeling met steroïden/immunosuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Stopzetting behandeling	10	2	1
PRBC in voorafgaande 12 maanden (mediaan (Q1; Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Gemiddeld Hb-gehalte (g/dl) bij vastgesteld punt (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	NVT
LDH-spiegels vóór behandeling (mediaan, E/l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Vrij hemoglobine bij baseline (mediaan, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

In TRIUMPH vertoonden de met ecuzumab behandelde patiënten een significant verminderde ($p < 0,001$) hemolyse wat leidde tot een verbetering van de anemie zoals aangegeven door de verhoogde hemoglobine stabilisatie en de verlaagde behoefte aan RBC-transfusies in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten (zie tabel 3). Deze effecten werden waargenomen bij patiënten in elk van de drie RBC-transfusiestrata vóór het onderzoek (4 - 14 eenheden; 15 - 25 eenheden; > 25 eenheden). Na een behandeling van 3 weken met ecuzumab meldden de patiënten minder vermoeidheid en een betere gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven. Wegens de steekproefgrootte van de onderzoekspopulatie en de duur van het onderzoek konden de effecten van ecuzumab op trombotische voorvallen niet worden bepaald. In het SHEPHERD-onderzoek voltooiden 96 van de 97 in het onderzoek opgenomen patiënten het onderzoek (één patiënt overleed als gevolg van een trombotisch voorval). Een afname van de intravasculaire hemolyse, gemeten aan de hand van de LDH-spiegels in serum, hield aan gedurende de behandelingsperiode en resulteerde in een verminderde behoefte aan transfusies, een kleinere behoefte aan RBC-transfusies en minder vermoeidheid (zie tabel 3).

Tabel 3. Uitkomsten van de werkzaamheid in C04-001 en C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	P-waarde	Ecuzumab N = 97	P-waarde
Percentage patiënten met gestabiliseerde hemoglobinespiegels aan het einde van het onderzoek	0	49	< 0,001	NVT	
PRBC getransfundeerd tijdens behandeling (mediaan)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Geen noodzaak van transfusie tijdens behandeling (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-spiegels aan einde van het onderzoek (mediaan, E/l)	2.167	239	< 0,001	269	< 0,001

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	P-waarde	Eculizumab N = 97	P-waarde
LDH-AUC aan einde van het onderzoek (mediaan, E/l × dag)	411.822	58.587	< 0,001	-632.264	< 0,001
Vrij hemoglobine aan einde van het onderzoek (mediaan, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-vermoeidheid (effectgrootte)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

*Resultaten van onderzoek C04-002 verwijzen naar vergelijkingen tussen de toestand vóór en die na behandeling.

Van de 195 patiënten uit onderzoek C04-001, C04-002 en andere initiële onderzoeken, werden de met eculizumab behandelde PNH-patiënten opgenomen in een langdurig verlengingsonderzoek (E05-001). Alle patiënten behielden een vermindering van de intravasculaire hemolyse over een totale blootstellingstijd aan eculizumab van 10 tot 54 maanden. Er waren minder trombotische voorvallen bij behandeling met eculizumab dan gedurende dezelfde periode vóór behandeling. Deze bevinding werd alleen aangetoond in niet-gecontroleerde klinische onderzoeken.

Het PNH-register (M07-001) werd gebruikt voor de beoordeling van de werkzaamheid van eculizumab bij PNH-patiënten zonder voorgeschiedenis van RBC-transfusies. Deze patiënten vertoonden een hoge activiteit van de ziekte zoals gedefinieerd door verhoogde hemolyse ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) en de aanwezigheid van gerelateerde klinische symptomen: vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid (dyspneu), anemie (hemoglobine < 100 g/l), ernstige vasculaire bijwerking (inclusief trombose), dysfagie, of erectiele disfunctie.

In het PNH-register werd gezien dat patiënten die met eculizumab behandeld werden een vermindering in hemolyse en geassocieerde symptomen hadden. Na 6 maanden hadden patiënten die met eculizumab behandeld werden en geen voorgeschiedenis van RBC-transfusies hadden, significant ($p < 0,001$) lagere LDH-spiegels (mediaan LDH van 305 E/l; zie tabel 4). Bovendien vertoonde 74% van de patiënten zonder voorgeschiedenis van transfusie en die met eculizumab behandeld werden, klinisch betekenisvolle verbeteringen in de FACIT-vermoeidheidsscore (d.w.z. een verhoging met 4 punten of meer) en 84% in de EORTC-vermoeidheidsscore (d.w.z. een verlaging met 10 punten of meer).

Tabel 4. Uitkomsten van de werkzaamheid (LDH-spiegel en FACIT-vermoeidheid) bij patiënten met PNH zonder voorgeschiedenis van transfusies in M07-001

	M07-001
Parameter	Eculizumab Geen transfusies
LDH-spiegel bij baseline (mediaan, E/l)	N = 43 1.447
LDH-spiegel na 6 maanden (mediaan, E/l)	N = 36 305
FACIT-vermoeidheidsscore bij baseline (mediaan)	N = 25 32
FACIT-vermoeidheidsscore bij de laatst beschikbare beoordeling (mediaan)	N = 31 44

FACIT-vermoeidheid wordt gemeten op een schaal van 0 tot 52, waarbij hogere waarden wijzen op minder vermoeidheid

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

Gegevens van 100 patiënten uit vier prospectieve, gecontroleerde onderzoeken – drie bij volwassen en adolescente patiënten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), één bij pediatrische en adolescente patiënten (C10-003) – en van 30 patiënten uit één retrospectief onderzoek (C09-001r) werden gebruikt voor het beoordelen van de werkzaamheid van eculizumab bij de behandeling van aHUS.

Onderzoek C08-002A/B was een prospectief, gecontroleerd, *open-label* onderzoek waarin patiënten werden opgenomen met aHUS in een vroeg stadium en met bewijs van klinische manifestaties van trombotische microangiopathie met een bloedplaatjestelling van $\leq 150 \times 10^9/l$, ondanks PF/IP, en LDH en serumcreatinine boven de normale bovengrens. Onderzoek C08-003A/B was een prospectief, gecontroleerd, *open-label* onderzoek waarin patiënten werden opgenomen met langdurige aHUS, die geen duidelijk bewijs van klinische manifestaties van trombotische microangiopathie vertoonden en die een langdurige PF/IP kregen (≥ 1 PF/IP elke twee weken en maximaal 3 PF's/IP's per week gedurende minstens 8 weken voorafgaand aan de eerste dosis). Patiënten in beide prospectieve onderzoeken werden gedurende 26 weken met eculizumab behandeld en de meeste patiënten namen deel aan een langdurig, *open-label* verlengingsonderzoek. Alle patiënten die aan beide prospectieve onderzoeken deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%.

De patiënten kregen vóór toediening van eculizumab een meningokokkenvaccinatie of kregen tot 2 weken na vaccinatie een profylactische behandeling met geschikte antibiotica. In alle onderzoeken was de dosis eculizumab bij volwassen en adolescente aHUS-patiënten 900 mg elke 7 ± 2 dagen gedurende 4 weken, gevolgd door 1.200 mg 7 ± 2 dagen later, daarna 1.200 mg elke 14 ± 2 dagen tijdens de resterende duur van het onderzoek. Eculizumab werd toegediend als een 35 minuten durende intraveneuze infusie. Het doseringsschema bij pediatrische patiënten en adolescenten met een gewicht van minder dan 40 kg werd gedefinieerd op basis van een farmacokinetische (FK) simulatie die de aanbevolen dosis en het aanbevolen schema vastlegde op basis van het lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2).

Primaire eindpunten waren verandering in aantal bloedplaatjes ten opzichte van de aanvangswaarde in onderzoek C08-002A/B en trombotische microangiopathie (TMA)-voorvalvrije status in onderzoek C08-003A/B. Bijkomende eindpunten waren het aantal interventies bij TMA, hematologische normalisatie, complete TMA-respons, veranderingen in LDH, nierfunctie en kwaliteit van leven. TMA-voorvalvrije status werd gedefinieerd als de afwezigheid gedurende minstens 12 weken van de volgende: daling van het aantal bloedplaatjes met $> 25\%$ ten opzichte van de aanvangswaarde, PF/IP en nieuwe dialyse. Interventies voor TMA werden gedefinieerd als PF/IP of nieuwe dialyse. Hematologische normalisatie werd gedefinieerd als normalisatie van het aantal bloedplaatjes en LDH-spiegels die gehandhaafd bleven bij ≥ 2 opeenvolgende metingen gedurende ≥ 4 weken. Complete TMA-respons werd gedefinieerd als hematologische normalisatie en een daling met $\geq 25\%$ voor serumcreatinine die gehandhaafd bleef bij ≥ 2 opeenvolgende metingen gedurende ≥ 4 weken. Zie tabel 5 voor patiëntkenmerken bij baseline.

Tabel 5. Demografische gegevens en kenmerken van de patiënten in C08-002A/B en C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	Eculizumab N = 20
Tijd vanaf eerste diagnose tot screening in maanden, mediaan (min; max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot screening in maanden, mediaan (min; max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Aantal PF/IP-sessies voor huidige klinische manifestatie van TMA, mediaan (min; max)	17 (2; 37)	62 (20, 230)

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	Eculizumab N = 20
Aantal PF/IP-sessies in 7 dagen vóór de eerste dosis eculizumab, mediaan (min; max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), gemiddelde (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH bij baseline (E/l), gemiddelde (SD)	323 (138)	223 (70)
Patiënten zonder vastgestelde mutatie, n (%)	4 (24)	6 (30)

Patiënten in het aHUS-onderzoek C08-002 A/B kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode bleven de meeste patiënten eculizumab krijgen door aan een verlengingsonderzoek deel te nemen. In aHUS-onderzoek C08-002A/B bedroeg de mediane duur van de behandeling met eculizumab ongeveer 100 weken (bereik: 2 tot 145 weken). Een vermindering van de activiteit van het terminale complement en een stijging van het aantal bloedplaatjes ten opzichte van de aanvangswaarden werden waargenomen na aanvang van gebruik van eculizumab. Bij alle patiënten werd na aanvang van gebruik van eculizumab een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Tabel 6 geeft een samenvatting van de resultaten voor de werkzaamheid van aHUS-onderzoek C08-002A/B. Alle percentages voor werkzaamheidseindpunten verbeterden of bleven gehandhaafd tot en met een behandeling van 2 jaar. Bij alle patiënten die een respons vertoonden, werd complete TMA-respons gehandhaafd. Wanneer de behandeling langer dan 26 weken werd voortgezet, bereikten en handhaafden twee bijkomende patiënten complete TMA-respons ten gevolge van normalisatie van LDH (1 patiënt) en een afname van serumcreatinine (2 patiënten).

De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd en bleef gehandhaafd tijdens een behandeling met eculizumab. Vier van de vijf patiënten die dialyse nodig hadden bij opname in het onderzoek, konden dialyse stopzetten tijdens de duur van de behandeling met eculizumab en één patiënt had nieuwe dialyse nodig. Patiënten meldden een betere gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (QoL).

In aHUS-onderzoek C08-002A/B waren de reacties op eculizumab vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder vastgestelde mutaties in genen die coderen voor complementregulerende factoreiwitten.

Patiënten in aHUS-onderzoek C08-003A/B kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode bleven de meeste patiënten eculizumab krijgen door aan een verlengingsonderzoek deel te nemen. In aHUS-onderzoek C08-003A/B bedroeg de mediane duur van de behandeling met eculizumab ongeveer 114 weken (bereik: 26 tot 129 weken). Tabel 6 geeft een samenvatting van de resultaten van de werkzaamheid uit aHUS-onderzoek C08-003A/B. In aHUS-onderzoek C08-003A/B waren de reacties op eculizumab vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder vastgestelde mutaties in genen die coderen voor complementregulerende factoreiwitten. Bij alle patiënten werd na aanvang van gebruik van eculizumab een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Alle percentages voor werkzaamheidseindpunten verbeterden of bleven gehandhaafd tot en met een behandeling van 2 jaar. Bij alle patiënten die een respons vertoonden, werd complete TMA-respons gehandhaafd. Wanneer de behandeling langer dan 26 weken werd voortgezet, bereikten en handhaafden zes bijkomende patiënten complete TMA-respons ten gevolge van een afname van serumcreatinine. Geen enkele patiënt met eculizumab had nieuwe dialyse nodig. De nierfunctie, zoals gemeten met mediane eGFR, verbeterde tijdens een behandeling met eculizumab.

Tabel 6. Uitkomsten van de werkzaamheid in prospectieve aHUS-onderzoeken C08-002A/B en C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Na 26 weken	Na 2 jaar ¹	Na 26 weken	Na 2 jaar ¹
Normalisatie van aantal bloedplaatjes Alle patiënten, n (%) (95% BI) Patiënten met abnormale baseline, 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)
TMA-voorvalvrije status, n (%) (95%-BI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Aantal interventies bij TMA Dagelijkse interventies vóór eculizumab, mediaan (min; max) Dagelijkse interventies tijdens eculizumab, mediaan (min; max)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31)	0,23 (0,05; 1,09) 0	0,23 (0,05; 1,09) 0
<i>P</i> -waarde	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001	<i>P</i> < 0,0001
Verbetering van CKD met ≥ 1 stadium, n (%) (95% BI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Verandering in eGFR ml/min/1,73 m ² : mediaan (bereik)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
Verbetering van eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%) (95% BI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Verandering in Hb > 20 g/l, n (%) (95% BI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Hematologische normalisatie, n (%) (95% BI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Complete TMA-respons, n (%) (95% BI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Bij cut-off van de gegevens (20 april 2012)

² Onderzoek C08-002: 3 patiënten kregen ESA, dat werd stopgezet na het instellen van eculizumab

³ Onderzoek C08-003: 8 patiënten kregen ESA, dat bij 3 van hen werd stopgezet tijdens de behandeling met eculizumab

In aHUS-onderzoek C10-004 werden 41 patiënten opgenomen die tekenen hadden van trombotische microangiopathie (TMA). Om in aanmerking te komen voor deelname aan het onderzoek moesten patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal (LLN), bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum, en serumcreatinine boven de bovengrens van normaal, zonder de noodzaak van chronische dialyse. De mediane leeftijd van de patiënten was 35 jaar (bereik: 18 tot 80 jaar). Alle patiënten die aan aHUS-onderzoek C10-004 deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%. Eenenvijftig procent van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie in een complementregulerende factor of autoantilichaam. In totaal kregen 35 patiënten PF/IP vóór eculizumab. Tabel 7 geeft een samenvatting van de belangrijkste klinische en ziektegerelateerde kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-004.

Tabel 7. Kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-004

Parameter	aHUS-onderzoek C10-004 N = 41
Tijd vanaf diagnose van aHUS tot eerste onderzoebsdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot eerste onderzoebsdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), mediaan (min; max)	125 (16; 332)
LDH bij baseline (E/l), mediaan (min; max)	375 (131; 3318)
eGFR bij baseline (ml/min/1,73 m ²), mediaan (min; max)	10 (6; 53)

Patiënten in aHUS-onderzoek C10-004 kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode kozen de meeste patiënten ervoor om chronische dosering voort te zetten.

Na aanvang van eculizumab werden een vermindering van de activiteit van het terminale complement en een stijging van het aantal bloedplaatjes ten opzichte van baseline waargenomen. Eculizumab verminderde de tekenen van complementgemedieerde activiteit van TMA, zoals blijkt uit een stijging van het gemiddelde aantal bloedplaatjes na 26 weken ten opzichte van baseline. In aHUS C10-004 steeg het gemiddelde aantal bloedplaatjes ($\pm$ SD) van $119 \pm 66 \times 10^9/l$ bij baseline tot $200 \pm 84 \times 10^9/l$ na één week; dit effect werd gehandhaafd tot en met 26 weken (gemiddeld aantal bloedplaatjes ($\pm$ SD) in week 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd tijdens behandeling met eculizumab. Twintig van de 24 patiënten die dialyse nodig hadden bij baseline konden dialyse stopzetten tijdens behandeling met eculizumab. Tabel 8 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van aHUS-onderzoek C10-004.

Tabel 8. Uitkomsten van de werkzaamheid van het prospectieve aHUS-onderzoek C10-004

Werkzaamheidsparameter	aHUS-onderzoek C10-004 (N = 41) Na 26 weken
Verandering in aantal bloedplaatjes tot en met week 26 ($10^9/l$)	111 (-122; 362)
Hematologische normalisatie, n (%)	36 (88)
Mediane duur van hematologische normalisatie, weken (bereik) ¹	46 (10; 74)
Complete TMA-respons, n (%)	23 (56)
Mediane duur van complete TMA-respons, weken (bereik) ¹	42 (6; 74)
TMA-voorvalvrije status, n (%)	37 (90)
95% BI	77; 97
Percentage voor dagelijkse interventie als gevolg van TMA, mediaan (bereik)	
Vóór eculizumab	0,63 (0; 1,38)
Tijdens behandeling met eculizumab	0 (0; 0,58)

¹ Tot en met cut-off van gegevens (4 september 2012), met een mediane duur van behandeling met eculizumab van 50 weken (bereik: 13 weken tot 86 weken).

Behandeling met eculizumab over een langere periode (mediaan 52 weken, variërend van 15 weken tot 126 weken) werd geassocieerd met een verhoogd aantal klinisch betekenisvolle verbeteringen bij volwassen aHUS-patiënten. Wanneer de behandeling met eculizumab werd voortgezet gedurende meer dan 26 weken, bereikten drie bijkomende patiënten (63% van de patiënten in totaal) een complete TMA-respons en bereikten vier bijkomende patiënten (98% van de patiënten in totaal)

hematologische normalisatie. Bij de laatste evaluatie bereikten 25 van 41 patiënten (61%) een verbetering in eGFR van ≥ 15 ml/min/1,73 m² ten opzichte van baseline.

Pediatrische patiënten

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

In onderzoek M07-005 kregen in totaal 7 pediatrische PNH-patiënten, met een mediaan gewicht van 57,2 kg (bereik van 48,6 tot 69,8 kg) en in de leeftijd van 11 tot 17 jaar (mediane leeftijd: 15,6 jaar) eculizumab.

Behandeling met eculizumab bij het voorgestelde doseringsschema bij pediatrische patiënten ging gepaard met een daling van intravasculaire hemolyse, zoals gemeten aan de hand van de LDH-spiegel in serum. De behandeling leidde ook tot aanzienlijk minder bloedtransfusies of geen bloedtransfusies meer en een tendens in de richting van een algemene verbetering van de algemene functie. De werkzaamheid van een behandeling met eculizumab bij pediatrische PNH-patiënten blijkt overeen te komen met die welke is waargenomen bij volwassen PNH-patiënten die aan PNH-hoofdonderzoeken deelnamen (C04-001 en C04-002) (zie tabel 3 en 9).

Tabel 9. Uitkomsten voor de werkzaamheid bij pediatrisch onderzoek M07-005 naar PNH

		P-waarde	
		Rangtekentoets van Wilcoxon	Paarsgewijze t-toets
Verandering van LDH-waarde na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarde (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/l × dag)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Verandering in plasmavrij hemoglobine na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarde (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Verandering in type III RBC-kloongrootte ten opzichte van de aanvangswaarde (percentage afwijkende cellen)	1,80 (358,1)		
Verandering in PedsQL™ 4.0 generische kernschaal na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (patiënten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Verandering in PedsQL™ 4.0 generische kernschaal na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (ouders)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Verandering in PedsQL™ multidimensionale vermoeidheid na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (patiënten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Verandering in PedsQL™ multidimensionale vermoeidheid na 12 weken ten opzichte van de aanvangswaarden (ouders)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

In aHUS-onderzoek C09-001r kregen in totaal 15 pediatrische patiënten (in de leeftijd van 2 maanden tot < 12 jaar) eculizumab. Zevenenveertig procent van de patiënten had een vastgestelde mutatie van complementregulerende factoren of had autoantilichamen. De mediane duur van diagnose van aHUS tot de eerste dosis eculizumab bedroeg 14 maanden (bereik < 1 tot 110 maanden). De mediane tijd van actuele manifestatie van trombotische microangiopathie tot de eerste dosis eculizumab bedroeg 1 maand (bereik < 1 tot 16 maanden). De mediane duur van de behandeling met eculizumab bedroeg 16 weken (bereik 4 tot 70 weken) voor kinderen < 2 jaar (n = 5) en 31 weken (bereik 19 tot 63 weken) voor kinderen van 2 tot < 12 jaar (n = 10).

In het algemeen bleken de resultaten voor de werkzaamheid bij deze pediatrische patiënten overeen te stemmen met wat werd waargenomen bij patiënten die in de aHUS-hoofdonderzoeken C08-002 en C08-003 waren opgenomen (tabel 6). Geen enkele pediatrische patiënt had een nieuwe dialyse nodig tijdens de behandeling met eculizumab.

Tabel 10. Resultaten voor de werkzaamheid bij pediatrische patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C09-001r

Werkzaamheidsparameter	< 2 jaar (n = 5)	2 tot < 12 jaar (n = 10)	< 12 jaar (n = 15)
Patiënten met normalisatie van het aantal bloedplaatjes, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Complete TMA-respons, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Aantal dagelijkse interventies als gevolg van TMA, mediaan (bereik) Vóór eculizumab Tijdens behandeling met eculizumab	1 (0, 2) < 1 (0; < 1)	< 1 (0,07; 1,46) 0 (0; < 1)	< 1 (0, 2) 0 (0; < 1)
Patiënten met verbetering van eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Bij pediatrische patiënten met een kortere duur van een actuele, ernstige, klinische manifestatie van trombotische microangiopathie (TMA) vóór eculizumab was TMA onder controle en was de nierfunctie verbeterd met een behandeling met eculizumab (tabel 10).

Bij pediatriche patiënten met een langere duur van een actuele, ernstige klinische manifestatie van TMA vóór eculizumab was TMA onder controle met een behandeling met eculizumab. De nierfunctie veranderde echter niet vanwege eerdere onomkeerbare beschadiging van de nieren (tabel 11).

Tabel 11. Uitkomsten voor de werkzaamheid bij pediatriche patiënten in onderzoek C09-001r in overeenstemming met de duur van actuele, ernstige, klinische manifestatie van trombotische microangiopathie (TMA)

	Duur van actuele, ernstige, klinische manifestatie van TMA	
	< 2 maanden N = 10 (%)	> 2 maanden N = 5 (%)
Normalisatie van het aantal bloedplaatjes	9 (90)	5 (100)
TMA-voorvalvrije status	8 (80)	3 (60)
Complete TMA-respons	7 (70)	0
Verbetering van eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m ²	7 (70)	0*

*Eén patiënt bereikte een verbetering van eGFR na een niertransplantatie

In totaal kregen 22 pediatrische en adolescente patiënten (in de leeftijd van 5 maanden tot 17 jaar) eculizumab in aHUS-onderzoek C10-003.

In onderzoek C10-003 moesten deelnemende patiënten een aantal bloedplaatjes hebben onder de ondergrens van normaal (LLN), bewijs van hemolyse, zoals een stijging van LDH in serum boven de bovengrens van normaal, en een serumcreatininegehalte ≥ 97 percentiel voor leeftijd, zonder de noodzaak van chronische dialyse. De mediane leeftijd van de patiënten was 6,5 jaar (bereik: 5 maanden tot 17 jaar). Patiënten die aan aHUS-onderzoek C10-003 deelnamen, hadden een ADAMTS-13-gehalte van meer dan 5%. Vijftig procent van de patiënten had een geïdentificeerde mutatie in een complement-regulerende factor of autoantilichaam. In totaal kregen 10 patiënten PF/IP vóór eculizumab. Tabel 12 geeft een samenvatting van de belangrijkste klinische en ziektegerelateerde kenmerken bij baseline van patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-003.

Tabel 12. Kenmerken bij baseline van pediatrische en adolescente patiënten die deelnamen aan aHUS-onderzoek C10-003

Parameter	1 maand tot < 12 jaar (N = 18)	Alle patiënten (N = 22)
Tijd vanaf diagnose van aHUS tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tijd vanaf huidige klinische manifestatie van TMA tot eerste onderzoeksdosis (maanden), mediaan (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Aantal bloedplaatjes bij baseline ($\times 10^9/l$), mediaan (min; max)	110 (19; 146)	91 (19.146)
LDH bij baseline (E/l), mediaan (min; max)	1 510 (282; 7 164)	1 244 (282; 7.164)
eGFR bij baseline (ml/min/1,73 m ²), mediaan (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Patiënten in aHUS-onderzoek C10-003 kregen eculizumab gedurende minstens 26 weken. Na voltooiing van de initiële 26 weken durende behandelingsperiode kozen de meeste patiënten ervoor om chronische dosering voort te zetten. Na aanvang van eculizumab werd bij alle patiënten een vermindering van de activiteit van het terminale complement waargenomen. Eculizumab verminderde de tekenen van complement-gemedieerde activiteit van TMA, zoals blijkt uit een stijging van het gemiddelde aantal bloedplaatjes na 26 weken ten opzichte van baseline. Het gemiddelde aantal bloedplaatjes ($\pm$ SD) steeg van $88 \pm 42 \times 10^9/l$ bij baseline tot $281 \pm 123 \times 10^9/l$ na één week; dit effect werd gehandhaafd tot en met 26 weken (gemiddeld aantal bloedplaatjes ($\pm$ SD) in week 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). De nierfunctie, zoals gemeten met eGFR, was verbeterd tijdens behandeling met eculizumab. Negen van de 11 patiënten die dialyse nodig hadden bij baseline, hadden niet langer dialyse nodig na onderzoeksdag 15 van hun behandeling met eculizumab. Responsen waren vergelijkbaar voor alle leeftijden van 5 maanden tot 17 jaar. In aHUS-onderzoek C10-003 was de respons op eculizumab vergelijkbaar tussen patiënten met en zonder geïdentificeerde mutaties in genen die coderen voor complement-regulerende factoreiwitten of autoantilichamen tegen factor H.

Tabel 13 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van aHUS-onderzoek C10-003.

Tabel 13. Uitkomsten van de werkzaamheid van het prospectieve aHUS-onderzoek C10-003

Werkzaamheidsparameter	1 maand tot < 12 jaar (N = 18) Na 26 weken	Alle patiënten (N = 22) Na 26 weken
Complete hematologische normalisatie, n (%)	14 (78)	18 (82)
Mediane duur van complete hematologische normalisatie, weken (bereik) ¹	35 (13; 78)	35 (13; 78)

Werkzaamheidsparameter	1 maand tot < 12 jaar (N = 18) Na 26 weken	Alle patiënten (N = 22) Na 26 weken
Complete TMA-respons, n (%) Mediane duur van complete TMA-respons, weken (bereik) ¹	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
TMA-voorvalvrije status, n (%) 95% BI	17 (94) NVT	21 (96) 77; 99
Percentage voor dagelijkse interventie als gevolg van TMA, mediaan (bereik) Vóór behandeling met eculizumab, mediaan Tijdens behandeling met eculizumab, mediaan	NVT NVT	0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
Verbetering van eGFR ≥ 15 ml/min/1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Verandering in eGFR (≥ 15 ml/min/1,73•m ²) na 26 weken, mediaan (bereik)	64 (0;146)	58 (0; 146)
Verbetering van CKD met ≥ 1 stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
PF/IP-voorvalvrije status, n (%) Voorvalvrije status m.b.t. nieuwe dialyse, n (%) 95% BI	16 (89) 18 (100) NVT	20 (91) 22 (100) 85; 100

¹ Tot en met *cut-off* van gegevens (12 oktober 2012), met een mediane duur van behandeling met eculizumab van 44 weken (bereik: 1 dosis tot 88 weken).

Behandeling met eculizumab over een langere periode (mediaan 55 weken, variërend van 1 dag tot 107 weken) werd geassocieerd met een verhoogd aantal klinisch betekenisvolle verbeteringen bij pediatrie en adolescentie aHUS-patiënten. Wanneer de behandeling met eculizumab werd voortgezet gedurende meer dan 26 weken, bereikte één bijkomende patiënt (68% van de patiënten in totaal) een complete TMA-respons en bereikten twee bijkomende patiënten (91% van de patiënten in totaal) hematologische normalisatie. Bij de laatste evaluatie bereikten 19 van 22 patiënten (86%) een verbetering in eGFR van ≥ 15 ml/min/1,73 m² ten opzichte van baseline. Geen enkele patiënt met eculizumab had nieuwe dialyse nodig.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek en metabolisme van werkzame stoffen

Biotransformatie

Humane antilichamen ondergaan endocytotische afbraak in de cellen van het reticulo-endotheliale systeem. Eculizumab bevat alleen van nature voorkomende aminozuren en heeft geen bekende actieve metabolieten. Humane antilichamen worden overwegend gekataboliseerd door lysosomale enzymen tot kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

Er zijn voor eculizumab geen specifieke onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de excretie/eliminatie routes via lever, nier, long en maag-darmkanaal. In normale nieren worden geen antilichamen uitgescheiden en deze kunnen vanwege hun afmeting niet worden gefiltreerd.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Bij 40 patiënten met PNH werd een één-compartimentsmodel gebruikt om de farmacokinetische parameters na meervoudige doses te bepalen. De gemiddelde klaring bedroeg $0,31 \pm 0,12$ ml/uur/kg, het gemiddelde distributievolume bedroeg $110,3 \pm 17,9$ ml/kg; de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd $11,3 \pm 3,4$ dagen. Bij gebruik van het doseringsschema voor PNH voor volwassen patiënten wordt de *steady-state* na 4 weken bereikt.

Bij PNH-patiënten correleert de farmacodynamische werking direct met de serumconcentraties van eculizumab, en handhaving van dalspiegels hoger dan ≥ 35 microgram/ml resulteert bij de meeste PNH-patiënten in een vrijwel volledige blokkade van de hemolytische activiteit.

Een FK analyse van een tweede populatie met een standaard één-compartimentsmodel werd uitgevoerd op de FK gegevens van meerdere doses van 37 aHUS-patiënten die het aanbevolen schema van eculizumab kregen in de onderzoeken C08-002A/B en C08-003A/B. In dit model bedroeg de klaring van eculizumab bij een typische aHUS-patiënt van 70 kg 0,0139 l/uur en het distributievolume bedroeg 5,6 l. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg 297 uur (ongeveer 12,4 dagen).

Het FK model van een tweede populatie werd toegepast op de FK gegevens van meerdere doses van 22 pediatrie aHUS-patiënten die het aanbevolen schema van eculizumab kregen in aHUS C10-003. De klaring en het distributievolume van eculizumab zijn afhankelijk van het gewicht, dat de basis is voor een op categorisch gewicht gebaseerd dosisschema bij pediatrie patiënten (zie rubriek 4.2). Klaringswaarden van eculizumab bij pediatrie aHUS-patiënten bedroegen 10,4, 5,3 en 2,2 ml/uur met een lichaamsgewicht van respectievelijk 70, 30 en 10 kg; de overeenstemmende waarden voor distributievolume bedroegen respectievelijk 5,23, 2,76 en 1,21 l. De overeenstemmende eliminatiehalfwaardetijd bleef vrijwel ongewijzigd binnen een bereik van 349 tot 378 uur (ongeveer 14,5 tot 15,8 dagen).

De klaring en halfwaardetijd van eculizumab werden ook geëvalueerd tijdens interventies met plasmawisselingen. Plasmawisseling leidde tot een vermindering met ongeveer 50% van de concentratie van eculizumab na een interventie van 1 uur en de eliminatiehalfwaardetijd van eculizumab werd gereduceerd tot 52,4 uur. Bijkomende dosering wordt aanbevolen wanneer eculizumab wordt toegediend aan aHUS-patiënten die een infusie met plasma of plasmawisseling krijgen (zie rubriek 4.2).

Alle aHUS-patiënten die met eculizumab werden behandeld volgens de aanbevolen toediening, vertoonden een snelle en aanhoudende vermindering van de activiteit van het terminale complement. Bij aHUS-patiënten correleert de farmacodynamische activiteit direct met serumconcentraties van eculizumab en handhaving van dalspiegels van ongeveer 50-100 microgram/ml resulteert bij alle aHUS-patiënten in een vrijwel volledige blokkade van de activiteit van het terminale complement.

De FK-parameters zijn consistent bij de PNH- en aHUS-patiëntenpopulaties.

Een farmacodynamische activiteit gemeten als concentratie van vrije C5 van $< 0,5$ microgram/ml, wordt gecorreleerd met een in wezen volledige blokkade van de activiteit van het terminale complement bij PNH- en aHUS-patiënten.

Specifieke populaties

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van de farmacokinetiek van eculizumab bij specifieke patiëntenpopulaties geïdentificeerd door geslacht, ras, leeftijd (geriatrie) of de aanwezigheid van nier- of leverfunctiestoornis.

Een FK-populatieanalyse van gegevens die verzameld werden in onderzoeken met eculizumab heeft aangetoond dat geslacht, ras, leeftijd (geriatrie) of de aanwezigheid van nier- of leverfunctiestoornis geen invloed hebben op de farmacokinetiek van eculizumab.

Pediatrie patiënten

De farmacokinetiek van eculizumab werd geëvalueerd in onderzoek M07-005 bij pediatrie PNH-patiënten (in de leeftijd van 11 tot jonger dan 18 jaar) en in onderzoeken C08-002, C08-003, C09-001r en C10-003 bij pediatrie aHUS-patiënten (in de leeftijd van 2 maanden jonger dan 18 jaar). Een FK populatieanalyse heeft aangetoond dat voor PNH, aHUS, refractaire gMG en NMOSD

het lichaamsgewicht een significante covariabele was. Daarom moet de dosering voor pediatrische patiënten gebaseerd zijn op het lichaamsgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De specificiteit van eculizumab voor C5 in humaan serum werd in twee *in vitro* onderzoeken beoordeeld.

De weefselkruisreactiviteit van eculizumab werd beoordeeld door bepaling van de binding aan een panel van 38 humane weefsels. De C5-expressie in het panel van de in dit onderzoek onderzochte humane weefsels komt overeen met gepubliceerde rapporten over C5-expressie, aangezien de aanwezigheid van C5 is gemeld in glad en dwarsgestreept spierweefsel en in renaal proximaal tubulusepitheel. Er werd geen onverwachte weefselkruisreactiviteit waargenomen.

Reproductieonderzoek bij dieren met eculizumab werd niet uitgevoerd vanwege een gebrek aan farmacologische activiteit bij niet-humane soorten.

In een toxiciteitsonderzoek van 26 weken uitgevoerd bij muizen met een surrogaat antilichaam gericht tegen murien C5, had behandeling geen effect op de onderzochte toxiciteitsparameters. In de loop van het onderzoek werd bij zowel mannetjes- als vrouwtjesmuizen de hemolytische activiteit effectief geblokkeerd.

Er werden geen duidelijke behandelinggerelateerde effecten of negatieve effecten waargenomen in reproductietoxicologieonderzoeken bij muizen met een surrogaat terminaal complementremmend antilichaam dat werd gebruikt om de reproductieveiligheid van de C5-blokkade te beoordelen. In deze onderzoeken werden de vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling, de ontwikkelingstoxiciteit en pre- en postnatale ontwikkeling beoordeeld.

Wanneer de moeder werd blootgesteld aan het antilichaam in de fase van de organogenese, werden twee gevallen van retinadysplasie en één geval van navelbreuk waargenomen bij 230 nakomelingen van moeders die blootgesteld waren aan de hogere antilichaamdosis (ongeveer 4 maal de maximaal aanbevolen dosis eculizumab bij mensen, gebaseerd op een vergelijking van het lichaamsgewicht); de blootstelling gaf echter geen aanleiding tot een stijging van het foetale verlies of neonataal overlijden.

Er werden geen dieronderzoeken uitgevoerd om het genotoxisch en carcinogeen potentieel van eculizumab te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Azijnzuur
Natriumhydroxide
Dinatrium-edetaat (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 80 (E433)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na verdunning zijn chemische en fysieke stabiliteit bij gebruik aangetoond voor het volgende:

- polyolefine infuuszakken: 14 dagen bij 2°C tot 8°C, gevolgd door maximaal 48 uur bij 2°C tot 8°C of kamertemperatuur;
- PVC-infuuszakken: 48 uur bij 2°C tot 8°C of kamertemperatuur.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2°C tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Injectieflacons met BEKEMV in de oorspronkelijke verpakking kunnen **eenmalig gedurende een periode van maximaal 7 dagen** uit de koelkast worden verwijderd. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (type I-glas) met een stop van elastomeer en een aluminium verzegeling met een flip-off dop.

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moet de BEKEMV-oplossing visueel worden gecontroleerd op vaste deeltjes en verkleuring.

Instructies

Verdunning moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de voorschriften voor goede werkmethoden, voornamelijk met betrekking tot de naleving van asepsis.

Zuig de volledige hoeveelheid BEKEMV op uit de injectieflacon(s) met behulp van een steriele injectiespuit.

Breng de aanbevolen dosis over in een infuuszak.

Verdun BEKEMV tot een eindconcentratie van 5 mg/ml door aan de infuuszak natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water als verdunningsmiddel toe te voegen.

Het eindvolume van een 5 mg/ml verdunde oplossing is 60 ml voor 300 mg-doses, 120 ml voor 600 mg-doses en 180 ml voor 900 mg-doses en 240 ml voor 1.200 mg-doses. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

De infuuszak met de verdunde oplossing voorzichtig schudden om ervoor te zorgen dat het product en het verdunningsmiddel goed worden gemengd.

Voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing op kamertemperatuur komen door blootstelling aan de omgevingstemperatuur.

Gooi eventueel ongebruikt product dat overblijft in een injectieflacon weg.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1727/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 april 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Extra risicobeperkende maatregelen

De vergunninghouder moet in overleg met elke nationale instantie een gecontroleerd geneesmiddelendistributiesysteem en voorlichtingsmateriaal, met inbegrip van een patiëntenveiligheidskaart, overeenkomen en deze programma's op nationaal niveau uitvoeren om te waarborgen dat:

1. Al het medisch personeel dat mogelijk eculizumab voorschrijft het geschikte voorlichtingsmateriaal krijgt.
2. Alle patiënten die met eculizumab worden behandeld een patiëntenveiligheidskaart krijgen.
3. Het geneesmiddel kan alleen worden gedistribueerd nadat schriftelijk is bevestigd dat de patiënt een meningokokkenvaccinatie en/of antibioticaprofylaxe heeft gekregen of zal krijgen.
4. Herinneringen voor vaccinatie naar de voorschrijvende artsen worden verstuurd

Het voorlichtingsmateriaal moet in overleg met de nationale bevoegde instantie worden overeengekomen en moet het volgende bevatten:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Richtlijn voor de arts voor het voorschrijven
- Bijsluiter
- Informatieve brochures voor patiënt/ouder
- Patiëntenveiligheidskaart

De richtlijnen voor de arts voor het voorschrijven dienen specifiek gericht te zijn op de indicatie en dienen de volgende kernboodschappen te bevatten:

- Een behandeling met eculizumab verhoogt het risico op ernstige infectie en sepsis, in het bijzonder *Neisseria meningitidis* en andere *Neisseria*-species, waaronder gedissemineerde gonorrhoe.
- Alle patiënten moeten worden opgevolgd voor tekenen van meningokokkeninfectie.
- De noodzaak dat patiënten twee weken vóór toediening van eculizumab gevaccineerd worden tegen *Neisseria meningitidis* en/of antibioticaprofylaxe krijgen.
- De vereiste dat kinderen voordat ze met eculizumab worden behandeld, gevaccineerd worden tegen *Pneumococcus* en *Haemophilus influenzae*.
- Een belangrijk risico op *Aspergillus*-infectie bij patiënten die behandeld worden met eculizumab. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten geadviseerd worden om oplettend te zijn voor risicofactoren en voor tekenen en symptomen die kunnen wijzen op een *Aspergillus*-infectie. Praktisch advies moet opgenomen worden in de richtlijnen voor de arts om het risico te beperken.
- Het risico op reacties op het infuus, met inbegrip van anafylaxie en advies over opvolging na het infuus.
- Het risico op het ontwikkelen van antilichamen tegen eculizumab.
- Het risico op ernstige hemolyse na stopzetting en uitstel van toediening van eculizumab, de criteria ervoor, de vereiste controle na de behandeling en de voorgestelde behandeling (alleen PNH).
- Het risico op ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie na stopzetting en uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen, symptomen, controle en behandeling ervan (alleen aHUS).
- Waarschuwing dat het middel sorbitol bevat en de risico's voor patiënten met erfelijke fructose-intolerantie wanneer deze intraveneus worden blootgesteld aan sorbitol.

- Contra-indicatie van BEKEMV bij patiënten met HFI (ongeacht leeftijd) en bij kinderen jonger dan 2 jaar, die mogelijk nog niet gediagnosticeerd zijn met erfelijke fructose-intolerantie.
- De noodzaak om uitleg te geven aan patiënten/verzorgenden over het volgende en dat zij het volgende ook begrijpen:
 - de risico's van een behandeling met eculizumab;
 - de tekenen en symptomen van sepsis/ernstige infectie en welke maatregel dient te worden genomen;
 - richtlijnen voor de patiënt/verzorgende en de inhoud ervan;
 - de noodzaak dat men de patiëntenveiligheidskaart bij zich heeft en dat men beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg vertelt dat hij/zij met eculizumab wordt behandeld;
 - de vereiste van vaccinaties/antibiotica-profylaxe;
 - de risico's van ernstige metabolische schade als gevolg van behandeling met BEKEMV als de patiënt ook erfelijke fructose-intolerantie heeft.

De richtlijnen voor de patiënt/ouder dienen specifiek gericht te zijn op de indicatie en dienen de volgende kernboodschappen te bevatten:

- Een behandeling met eculizumab verhoogt het risico op een ernstige infectie, in het bijzonder *Neisseria meningitidis* en andere *Neisseria*-species, waaronder gedissemineerde gonorroe.
- Tekenen en symptomen van een ernstige infectie en de noodzaak om spoedeisende medische zorg te krijgen.
- De patiëntenveiligheidskaart en de noodzaak die bij zich te hebben en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg te vertellen dat zij met eculizumab worden behandeld.
- Het belang van een meningokokkenvaccinatie voorafgaand aan de behandeling met eculizumab en/of antibiotica-profylaxe te krijgen.
- De noodzaak dat kinderen tegen *Pneumococcus* en *Haemophilus influenzae* worden gevaccineerd voordat ze met eculizumab worden behandeld.
- Het risico op reacties op het infuus met eculizumab, met inbegrip van anafylaxie, en de noodzaak van klinische controle na het infuus.
- Risico op ernstige hemolyse (bij PNH) na stopzetting/uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen en symptomen ervan en de aanbeveling om de voorschrijvende arts te raadplegen voordat de toediening van eculizumab wordt gestaakt/uitgesteld.
- Risico op ernstige complicaties als gevolg van trombotische microangiopathie (bij aHUS) na stopzetting/uitstel van toediening van eculizumab, de tekenen en symptomen ervan en de aanbeveling om een voorschrijvend arts te raadplegen voordat de toediening van eculizumab wordt gestaakt/uitgesteld.
- De (mogelijk levensbedreigende) risico's van ernstige metabolische schade als gevolg van behandeling met BEKEMV als de patiënt ook erfelijke fructose-intolerantie heeft.
- Contra-indicatie van BEKEMV bij patiënten met HFI (ongeacht leeftijd) en bij baby's en kinderen jonger dan 2 jaar, die mogelijk nog niet gediagnosticeerd zijn met erfelijke fructose-intolerantie.

De patiëntenveiligheidskaart moet het volgende vermelden:

- Tekenen en symptomen van infectie en sepsis.
- Waarschuwing dat men onmiddellijk medische zorg nodig heeft indien het hierboven vermelde aanwezig is.
- Verklaring dat de patiënt eculizumab krijgt.
- Waarschuwing dat het middel sorbitol bevat en de risico's voor patiënten met erfelijke fructose-intolerantie wanneer deze intraveneus worden blootgesteld aan geneesmiddelen die sorbitol bevatten.
- Contra-indicatie van BEKEMV bij patiënten met HFI (ongeacht leeftijd) en bij baby's en bij kinderen jonger dan 2 jaar, die mogelijk nog niet gediagnosticeerd zijn met erfelijke fructose-intolerantie.
- Contactgegevens waar beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg aanvullende informatie kan krijgen.

De vergunninghouder dient jaarlijks een herinnering te sturen aan voorschrijvers of apothekers die BEKEMV voorschrijven/verstrekken opdat de voorschrijver/apotheker controleert of (her)vaccinatie tegen *Neisseria meningitidis* noodzakelijk is voor zijn/haar patiënten die met BEKEMV worden behandeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BEKEMV 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie
eculizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumhydroxide, dinatrium-edetaat (EDTA), sorbitol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon van 30 ml (10 mg/ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing die moet worden geïnfundeerd 5 mg/ml.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) en kinderen jonger dan 2 jaar mogen dit geneesmiddel niet toegediend krijgen vanwege de aanwezigheid van sorbitol.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1727/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BEKEMV 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie
eculizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon van 30 ml bevat 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumhydroxide, dinatrium-edetaat (EDTA), sorbitol, polysorbaat 80 en water voor injecties.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon van 30 ml (10 mg/ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na verdunning.
Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing die moet worden geïnfundeed 5 mg/ml.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1727/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BEKEMV 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie eculizumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BEKEMV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BEKEMV en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is BEKEMV?

BEKEMV bevat de werkzame stof eculizumab; het behoort tot de categorie van geneesmiddelen die monoklonale antilichamen genoemd worden. Eculizumab bindt aan en remt een specifiek eiwit in het lichaam dat ontsteking veroorzaakt en voorkomt op die manier dat uw lichaamssystemen kwetsbare bloedcellen of de nieren aanvallen en vernietigen.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie

BEKEMV wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een bepaalde soort ziekte die het bloedsysteem aantast, paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) genaamd. Bij patiënten met PNH kunnen de rode bloedcellen vernietigd worden. Dit kan aanleiding geven tot een laag aantal bloedcellen (anemie), vermoeidheid, moeilijkheden bij het functioneren, pijn, donkere urine, kortademigheid en bloedklonters. Eculizumab kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en dus ook het vermogen van het lichaam om zijn eigen, kwetsbare PNH-bloedcellen aan te vallen en te vernietigen.

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom

BEKEMV wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassenen en kinderen met een bepaalde soort ziekte die het bloedsysteem en de nieren aantast, atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) genaamd. Bij patiënten met aHUS kunnen hun nieren en bloedcellen, waaronder bloedplaatjes, ontstoken zijn. Dit kan leiden tot een laag aantal bloedcellen (trombocytopenie en bloedarmoede), verminderde of helemaal geen nierfunctie meer, bloedstolsels, vermoeidheid en moeilijkheden bij het functioneren. Eculizumab kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en dus ook het

vermogen van het lichaam om zijn eigen, kwetsbare bloed- en niercellen aan te vallen en te vernietigen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft fructose-intolerantie, een zeldzame erfelijke aandoening waarbij een persoon fructose niet kan afbreken.
- Dit geneesmiddel mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 2 jaar. Dit geneesmiddel bevat sorbitol en sorbitol kan levensbedreigend zijn bij erfelijke fructose-intolerantie (HFI). Bij zuigelingen en kinderen jonger dan 2 jaar is erfelijke fructose-intolerantie mogelijk nog niet gediagnosticeerd. (Zie de speciale waarschuwingen aan het eind van deze rubriek onder de subtitel 'BEKEMV bevat sorbitol').
- U bent niet gevaccineerd tegen een meningokokkeninfectie, tenzij u antibiotica inneemt tot 2 weken na uw vaccinatie om het risico op infectie te verminderen.
- U heeft een meningokokkeninfectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Waarschuwing voor meningokokkeninfectie en andere *Neisseria*-infecties

Door behandeling met BEKEMV kan uw natuurlijke weerstand tegen infecties afnemen, in het bijzonder tegen bepaalde organismen die een meningokokkeninfectie (ernstige infectie van de hersenvliezen en sepsis) en andere *Neisseria*-infecties, waaronder verspreide gonorroe, veroorzaken.

Raadpleeg uw arts vóór aanvang van de behandeling met BEKEMV om er ervoor te zorgen dat u ten minste 2 weken vóór u de behandeling start, wordt gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*, een organisme dat een meningokokkeninfectie veroorzaakt, of om ervoor te zorgen dat u antibiotica inneemt om het risico van infectie tot 2 weken na vaccinatie te beperken.

Vergewis u ervan dat uw laatste meningokokkenvaccinatie nog geldig is. U moet zich er ook van bewust zijn dat vaccinatie dit type infectie mogelijk niet voorkomt. Het is mogelijk dat uw arts van oordeel is dat u, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen, bijkomende maatregelen dient te nemen om infectie te vermijden.

Als u risico loopt op gonorroe, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Klachten van een meningokokkeninfectie

Omdat het belangrijk is dat bepaalde typen infecties bij patiënten die BEKEMV krijgen toegediend snel worden herkend en behandeld, ontvangt u een kaart die u bij u moet dragen waarop specifieke waarschuwingsklachten vermeld staan. Deze kaart heet de 'Patiëntenveiligheidskaart'.

Als zich bij u een van de volgende klachten voordoet, moet u uw arts onmiddellijk op de hoogte brengen:

- hoofdpijn met misselijkheid of braken
- hoofdpijn met een stijve nek of rug
- koorts
- huiduitslag
- verwardheid
- hevige spierpijn in combinatie met griepachtige klachten
- gevoeligheid voor licht

Behandeling van een meningokokkeninfectie op reis

Als u reist in een afgelegen gebied waar u geen contact kunt opnemen met uw arts of waar u tijdelijk geen medische behandeling kunt ontvangen, kan uw arts vooraf als voorzorgsmaatregel een voorschrift/recept uitschrijven voor een antibioticum tegen *Neisseria meningitidis* dat u bij u draagt. Als zich bij u een van bovenstaande klachten voordoet, moet u het antibioticum als voorgeschreven innemen. U moet eraan denken zo snel mogelijk een arts te raadplegen, ook al voelt u zich beter nadat u het antibioticum heeft ingenomen.

Infecties

Informeer uw arts voordat u start met BEKEMV als u een infectie heeft.

Allergische reacties

BEKEMV bevat een eiwit en eiwitten kunnen bij sommige mensen allergische reacties veroorzaken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties worden gevaccineerd.

Ouderen

Er zijn geen speciale voorzorgsmaatregelen nodig voor de behandeling van patiënten van 65 jaar en ouder.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BEKEMV nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het gebruik van effectieve anticonceptie tijdens en tot 5 maanden na de behandeling moet worden overwogen bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

BEKEMV heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te gebruiken.

BEKEMV bevat sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 50 mg sorbitol per ml.

Sorbitol is een bron van fructose. Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, een zeldzame erfelijke aandoening, mag u (of uw kind) dit middel niet toegediend krijgen. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie kunnen fructose niet afbreken. Dat kan ernstige bijwerkingen veroorzaken.

Als u (of uw kind) erfelijke fructose-intolerantie heeft, moet u dit aan uw arts melden, voordat u (of uw kind) dit middel toegediend krijgt. Meld ook aan uw arts als uw kind zoete voedingsmiddelen of dranken niet meer verdraagt doordat uw kind misselijk wordt of moet braken of doordat uw kind last krijgt van onaangename verschijnselen zoals een opgeblazen gevoel, maagkrampen of diarree.

BEKEMV bevat natrium

BEKEMV bevat natrium indien verdund met natriumchloride.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Eenmaal verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,34 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 180 ml bij de maximale dosering. Dit komt overeen met 17,0% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Houd hier rekening mee als u een natriumarm dieet volgt.

Eenmaal verdund met natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,18 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 180 ml bij de maximale dosering. Dit komt overeen met 9,0% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Houd hier rekening mee als u een natriumarm dieet volgt. Als uw zorgverlener BEKEMV-flacons verdund met 5% glucose-oplossing is het geneesmiddel in wezen ‘natriumvrij’.

Soliris bevat polysorbaat 80

Dit medicijn bevat 3,0 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon (injectieflacon van 30 ml). Dit komt overeen met 0,3 mg/kg of minder bij de maximumdosis voor volwassen patiënten en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 10 kg en komt overeen met 0,6 mg/kg of minder bij de maximumdosis voor pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van 5 tot < 10 kg.

Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u/uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ten minste 2 weken vóór u met de behandeling met BEKEMV begint, dient uw arts u een vaccin tegen meningokokkeninfectie toe als dit nog niet eerder was toegediend of als uw vaccinatie verlopen is. Als uw kind jonger is dan het zou moeten zijn voor vaccinatie of als u niet ten minste 2 weken vóór de start van uw behandeling met BEKEMV bent gevaccineerd, zal uw arts antibiotica voorschrijven tot 2 weken na uw vaccinatie om zo het risico op infectie te verminderen.

Uw arts zal uw kind dat jonger is dan 18 jaar, een vaccin toedienen tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen voor vaccinatie per leeftijdsgroep.

Instructies voor correct gebruik

De behandeling wordt toegediend door uw arts of ander medisch personeel via infusie van verdunde BEKEMV uit een infuuszak via een slangetje rechtstreeks in een van uw aders. Aanbevolen wordt dat voor het begin van uw behandelingen, de zogeheten initiële fase, een periode van 4 weken wordt aangehouden en dat deze wordt gevolgd door een onderhoudsfase.

Als u dit geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van PNH

Voor volwassenen:

- Initiële fase:

Wekelijks gedurende de eerste vier weken dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde BEKEMV toe. Elke infusie bestaat uit een dosis van 600 mg (2 injectieflacons van 30 ml) en neemt 25 - 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) in beslag.

- Onderhoudsfase:
- In de vijfde week dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde BEKEMV toe in een dosis van 900 mg (3 injectieflacons van 30 ml) gedurende een periode van 25 - 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten).
- Na de vijfde week dient uw arts als langdurige behandeling elke twee weken 900 mg verdunde BEKEMV toe.

Als u dit geneesmiddel gebruikt voor de behandeling van aHUS

Voor volwassenen:

- Initiële fase:

Personen die plasmawisseling ondergaan, kunnen bijkomende doses van BEKEMV krijgen. Elke infusie bestaat uit een dosis van 900 mg (3 injectieflacons van 30 ml) en neemt 25 - 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten) in beslag.

- Onderhoudsfase:
- In de vijfde week dient uw arts een intraveneuze infusie van verdunde BEKEMV toe in een dosis van 1.200 mg (4 injectieflacons van 30 ml) gedurende een periode van 25 - 45 minuten (35 minuten $\pm$ 10 minuten).
- Na de vijfde week dient uw arts als langdurige behandeling elke twee weken 1.200 mg verdunde BEKEMV toe.

Voor kinderen en jongeren tot 18 jaar:

- Kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH of aHUS en die 40 kg of meer wegen, worden behandeld met de dosis voor volwassenen.
- Kinderen en jongeren tot 18 jaar met PNH of aHUS en die minder dan 40 kg wegen, hebben een lagere dosis nodig op basis van hun gewicht. Uw arts zal dit berekenen.

Voor kinderen ouder dan 2 jaar en jongeren tot 18 jaar met PNH of aHUS met een lichaamsgewicht minder dan 40 kg:

Lichaamsgewicht patiënt	Initiële fase	Onderhoudsfase
30 tot < 40 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	900 mg in week 3; daarna 900 mg elke 2 weken
20 tot < 30 kg	600 mg wekelijks, gedurende de eerste 2 weken	600 mg in week 3; daarna 600 mg elke 2 weken
10 tot < 20 kg	Een enkele dosis van 600 mg in week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 2 weken
5 tot < 10 kg	Een enkele dosis van 300 mg in week 1	300 mg in week 2; daarna 300 mg elke 3 weken

Personen die plasmawisseling ondergaan, krijgen mogelijk extra doses BEKEMV.

Na elke infusie wordt u ongeveer één uur geobserveerd. De instructies van uw arts moeten zorgvuldig worden opgevolgd.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis BEKEMV toegediend heeft gekregen dan is voorgeschreven, neem dan contact op met uw arts voor advies.

Bent u een afspraak voor behandeling met BEKEMV vergeten?

Als u een afspraak bent vergeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts voor advies en zie de rubriek 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' hieronder.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Onderbreking of beëindiging van de behandeling met BEKEMV kan ertoe leiden dat uw klachten van PNH snel en ernstiger terugkeren. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en zal u de risico's uitleggen. Uw arts zal u nauwlettend willen opvolgen gedurende minstens 8 weken.

Het risico van stopzetting van BEKEMV omvat onder meer een versterkte vernietiging van uw rode bloedcellen, wat kan leiden tot:

- een aanzienlijke daling van uw aantal rode bloedcellen (bloedarmoede),
- verwardheid of verandering in uw alertheid,
- pijn op de borst of angina pectoris,
- een stijging van uw creatininespiegel in serum (problemen met uw nieren), of
- trombose (stolselvorming in het bloed).

Als u een of meer van deze klachten krijgt, raadpleeg dan uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel voor aHUS

Onderbreking of beëindiging van de behandeling met BEKEMV kan ertoe leiden dat uw klachten van aHUS terugkeren. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en zal u de risico's uitleggen. Uw arts zal u nauwlettend willen volgen.

Het risico van stopzetting van BEKEMV omvat onder meer een verergering van de ontsteking van uw bloedplaatjes, wat kan leiden tot:

- een aanzienlijke daling van uw aantal bloedplaatjes (trombocytopenie),
- een aanzienlijke stijging in de vernietiging van uw rode bloedcellen,
- minder plassen (problemen met uw nieren),
- een stijging van uw serumcreatininegehalte (problemen met uw nieren),
- verwardheid of verandering in uw alertheid,
- pijn op de borst of angina pectoris,
- kortademigheid, of
- trombose (stolselvorming in het bloed).

Als u een van deze klachten ervaart, neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en de voordelen en risico's van BEKEMV aan u uitleggen voorafgaand aan de behandeling.

De meest ernstige bijwerking was meningokokkensepsis. Als u klachten van een meningokokkeninfectie heeft (zie rubriek 2 - Waarschuwing voor meningokokkeninfectie en andere *Neisseria*-infecties), moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen inhouden, vraag uw arts dan om uitleg.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)

- hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)

- infectie van de long (pneumonie), verkoudheid (nasofaryngitis), infectie van de urinewegen (urineweginfectie)
- laag aantal witte bloedcellen (leukopenie), vermindering in rode bloedcellen waardoor de huid bleek kan worden en zwakte of kortademigheid kunnen optreden
- slapeloosheid
- duizeligheid, hoge bloeddruk
- infectie van de bovenste luchtwegen, hoesten, keelpijn (orofaryngeale pijn), ontsteking van de luchtwegen met hoesten en het opgeven van slijm (bronchitis), koortslip (herpes simplex)
- diarree, braken, misselijkheid, buikpijn, huiduitslag, haaruitval (alopecia), jeukende huid (pruritus)
- pijn in de gewrichten (armen en benen), pijn in de ledematen (armen en benen)
- koorts (pyrexie), vermoeidheid, griepachtige aandoening
- infusiegerelateerde reactie

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)

- ernstige infectie (meningokokkeninfectie), sepsis, septische shock, virusinfectie, infectie van de onderste luchtwegen, buikgriep (gastro-intestinale infectie), blaasontsteking (cystitis)
- infectie, schimmelinfectie, ophoping van etter (abces), bepaald type huidinfectie (cellulitis), griep (influenza), sinusitis, tandinfectie (abces), tandvleesinfectie
- relatief weinig plaatjes in het bloed (trombocytopenie), laag aantal lymfocyten, een specifieke soort witte bloedcellen (lymfopenie), hartkloppingen
- ernstige allergische reactie die ademhalingsproblemen of duizeligheid veroorzaakt (anafylactische reactie), overgevoeligheid
- verlies van eetlust
- depressie, angst, stemmingswisselingen, slaapstoornis
- tintelingen in een deel van het lichaam (paresthesie), beven, smaakstoornissen (dysgeusie), flauwvallen
- wazig zien
- oorsuizingen, draaiduizeligheid (vertigo)
- plotse en snelle ontwikkeling van extreem hoge bloeddruk, lage bloeddruk, opvliegers, aderaandoening
- dyspneu (ademhalingsproblemen), bloedneus, neusverstopping (nasale congestie), keelirritatie, loopneus (rhinorroe)
- ontsteking van het peritoneum (het buikvlies dat zich rond de meeste organen in de buik bevindt), constipatie, maagproblemen na het eten (dyspepsie), opgezette buik
- netelroos, rode huid, droge huid, rode of paarse vlekken onder de huid, meer zweten, ontsteking van de huid
- spierkramp, spierpijn, rug- en nekpijn, botpijn
- nierfunctiestoornis, moeilijk of pijnlijk plassen (dysurie), bloed in urine
- spontane erectie
- zwelling (oedeem), ongemak op de borst, gevoel van zwakte (asthenie), pijn op de borst, pijn op de infusieplaats, koude rillingen
- verhoging van leverenzymen, verminderde hoeveelheid van het bloedvolume dat uit rode bloedcellen bestaat, verlaagd gehalte van het eiwit in rode bloedcellen waarmee zuurstof wordt getransporteerd

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten)

- infectie door schimmels (*Aspergillus*-infectie), infectie van het gewricht (bacteriële artritis), *Haemophilus* infectie, impetigo, bacteriële seksueel overdraagbare ziekte (gonorroe)
- huidtumor (melanoom), beenmergaandoening
- vernietiging van rode bloedcellen (hemolyse), klonteren van cellen, abnormale stollingsfactor, abnormale bloedstolling
- ziekte met overactieve schildklier (ziekte van Graves)
- abnormale dromen
- oogirritatie
- blauwe plekken
- ongewone terugstroming van voedsel uit de maag, tandvleespijn
- vergeling van de huid en/of ogen (geelzucht)
- huidskleurstoornis
- mondspierspasme, zwelling van de gewrichten
- menstruele stoornis
- abnormale lekkage van het geïnfundeerde geneesmiddel uit de ader, abnormaal gevoel op de infusieplek, opvliegers

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het injectieflaconetiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Injectieflacons met BEKEMV in de oorspronkelijke verpakking kunnen **eenmalig gedurende een periode van maximaal 7 dagen** uit de koelkast worden verwijderd. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Na verdunning moet het product binnen 24 uur gebruikt worden.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is eculizumab (300 mg/30 ml in een injectieflacon, overeenkomend met 10 mg/ml).

- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - azijnzuur
 - natriumhydroxide
 - dinatrium-edetaat (EDTA)
 - sorbitol (E420, zie rubriek 2 “BEKEMV bevat sorbitol”)
 - polysorbaat 80
 - water voor injecties

BEKEMV bevat natrium en polysorbaat 80. Zie rubriek 2.

Hoe ziet BEKEMV eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BEKEMV heeft de verschijningsvorm van een concentraat voor oplossing voor infusie (30 ml in een injectieflacon – verpakkingsgrootte van 1).

BEKEMV is een heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg voor gebruik en hantering van BEKEMV

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

1. Hoe wordt BEKEMV afgeleverd?

Elke injectieflacon van BEKEMV bevat 300 mg van de werkzame stof in 30 ml oplossing van het product.

2. Vóór toediening

Verdunningen moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de voorschriften voor goede werkmethoden, met name wat betreft de naleving van asepsis.

BEKEMV moet vóór toediening worden bereid door een hiervoor bevoegde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg waarbij gebruik wordt gemaakt van een aseptische techniek.

- Controleer visueel de oplossing van BEKEMV op vaste deeltjes en verkleuring.
- Zuig de benodigde hoeveelheid BEKEMV op uit de injectieflacon(s) met behulp van een steriele injectiespuit.
- Breng de aanbevolen dosis over in een infuuszak.
- Verdun BEKEMV tot een eindconcentratie van 5 mg/ml (initiële concentratie gedeeld door 2) door toevoeging van de juiste hoeveelheid verdunningsmiddel aan de infuuszak.
 - Gebruik voor 300 mg-doses 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) en voeg 30 ml verdunningsmiddel toe.
 - Gebruik voor 600 mg-doses 60 ml BEKEMV en voeg 60 ml verdunningsmiddel toe.
 - Gebruik voor 900 mg-doses 90 ml BEKEMV en voeg 90 ml verdunningsmiddel toe.
 - Gebruik voor 1.200 mg-doses 120 ml BEKEMV en voeg 120 ml verdunningsmiddel toe.Het eindvolume van een 5 mg/ml verdunde oplossing van BEKEMV is 60 ml voor 300 mg-doses, 120 ml voor 600 mg-doses, 180 ml voor 900 mg-doses en 240 ml voor 1.200 mg-doses.
- Verdunningsmiddelen zijn natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, natriumchloride 4,5 mg/ml (0,45%) oplossing voor injectie of 5% glucose in water.
- Voor een goede menging van het geneesmiddel en het verdunningsmiddel de infuuszak met de verdunde BEKEMV-oplossing voorzichtig schudden.
- Voorafgaand aan toediening moet de verdunde oplossing op kamertemperatuur [18°C – 25°C] komen door blootstelling aan de omgevingstemperatuur.
- De verdunde oplossing mag niet worden verwarmd in een magnetron of met enige andere warmtebron anders dan de heersende kamertemperatuur.
- Eventueel ongebruikt geneesmiddel in een injectieflacon weggooien.
- Verdunde oplossingen van BEKEMV kunnen maximaal 24 uur vóór toediening bij 2°C – 8°C worden bewaard.

3. Toediening

- BEKEMV niet toedienen als een intraveneuze push- of bolusinjectie.
- BEKEMV mag alleen via intraveneuze infusie worden toegediend.
- De verdunde oplossing van BEKEMV moet worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende 25 tot 45 minuten (35 minuten ± 10 minuten) bij volwassenen en gedurende 1 tot 4 uur bij pediatrie patiënten jonger dan 18 jaar door middel van de zwaartekracht, met een spuitpomp of een infusiepomp. Tijdens toediening aan de patiënt hoeft de verdunde oplossing van BEKEMV niet tegen licht te worden beschermd.

Na infusie moet de patiënt gedurende één uur worden gecontroleerd. Als zich tijdens de toediening van BEKEMV een ongewenst voorval voordoet, kan de infusie worden vertraagd of stopgezet, al naargelang het oordeel van de arts. Als de infusie wordt vertraagd, mag de totale infusietijd niet langer dan twee uur bedragen voor volwassenen en vier uur voor pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar.

4. Speciale instructies met betrekking tot hantering en bewaring

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Injectieflacons met BEKEMV in de oorspronkelijke verpakking kunnen **eenmalig gedurende een periode van maximaal 7 dagen** uit de koelkast worden verwijderd. Aan het einde van deze periode kan het product terug in de koelkast worden geplaatst. Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het injectieflaconetiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.