

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

BEKEMV 300 mg concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eculizumab é um anticorpo (IgG<sub>2/4κ</sub>) monoclonal humanizado produzido numa linha celular de CHO portecologia de ADN recombinante.

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).

### Excipientes com efeito conhecido

Cada ml da solução contém 50 mg de sorbitol. Cada frasco para injetáveis contém 1500 mg de sorbitol.

Cada frasco para injetáveis contém 3,0 mg de polissorbato 80 (frascos para injetáveis de 30 ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, pH 5,2.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

BEKEMV é indicado em adultos e crianças para o tratamento de

- Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN). A evidência do benefício clínico é demonstrada em doentes com hemólise com sintoma(s) clínico(s) indicativos de elevada atividade de doença, independentemente da história de transfusões (ver secção 5.1).
- Síndrome hemolítica urémica atípica (SHUa) (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

BEKEMV tem de ser administrado por um profissional de saúde e sob supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com doenças hematológicas e renais.

Pode considerar-se a perfusão no domicílio em doentes que toleraram bem as perfusões no centro hospitalar. A decisão sobre a administração de perfusões a um doente no domicílio deverá ser tomada após a avaliação e recomendação do médico assistente. As perfusões no domicílio devem ser efetuadas por um profissional de saúde qualificado.

## Posologia

### HPN em adultos

O regime posológico na HPN para doentes adultos ( $\geq 18$  anos) consiste numa fase inicial de 4 semanas, seguida por uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 600 mg de BEKEMV administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 - 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos), uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 900 mg de BEKEMV administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 - 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) na quinta semana, seguida de 900 mg de BEKEMV administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 - 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos), a cada  $14 \pm 2$  dias (ver secção 5.1).

### SHUa em adultos

O regime posológico na SHUa para doentes adultos ( $\geq 18$  anos de idade) consiste numa fase inicial de 4 semanas seguida de uma fase de manutenção:

- Fase inicial: 900 mg de BEKEMV administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 - 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos), uma vez por semana nas primeiras 4 semanas.
- Fase de manutenção: 1200 mg de BEKEMV administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 - 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) na quinta semana, seguida de 1200 mg de BEKEMV administrado por perfusão intravenosa com a duração de 25 - 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos), a cada  $14 \pm 2$  dias (ver secção 5.1).

### Doentes pediátricos com HPN e SHUa

Os doentes pediátricos com HPN e SHUa com peso corporal  $\geq 40$  kg são tratados de acordo com as recomendações posológicas para adultos, respetivamente.

BEKEMV é contraindicado em crianças com menos de 2 anos de idade (ver secção 4.3).

Nos doentes pediátricos com HPN e SHUa com mais de 2 anos de idade e com peso corporal inferior a 40 kg, o regime posológico de BEKEMV consiste em:

<b>Peso corporal do doente</b>	<b>Fase inicial</b>	<b>Fase de manutenção</b>
30 a < 40 kg	600 mg por semana durante as primeiras 2 semanas	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg por semana durante as primeiras 2 semanas	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a < 20 kg	600 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a < 10 kg	300 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Eculizumab não foi estudado em doentes com HPN com peso inferior a 40 kg. A posologia de eculizumab a utilizar com doentes pediátricos com HPN com peso inferior a 40 kg, é idêntica às recomendações posológicas, com base no peso, propostas para os doentes pediátricos com SHUa. Com base nos dados farmacocinéticos (PK)/farmacodinâmicos (PD) disponíveis em doentes com SHUa e HPN tratados com eculizumab, prevê-se que este regime posológico baseado no peso proposto para os doentes pediátricos resulte num perfil de eficácia e segurança semelhante ao dos adultos.

É necessária uma posologia suplementar de BEKEMV no contexto da terapêutica concomitante com PF/SP/PPfc (plasmaferese ou substituição do plasma, ou perfusão de plasma fresco congelado), conforme descrito abaixo:

<b>Tipo de intervenção com plasma</b>	<b>Dose mais recente de BEKEMV</b>	<b>Dose suplementar de BEKEMV com cada intervenção com PF/SP/PPfc</b>	<b>Momento da administração da dose suplementar de BEKEMV</b>
Plasmaferese ou substituição do plasma	300 mg	300 mg por cada sessão de plasmaferese ou de substituição do plasma	No espaço de 60 minutos após cada plasmaferese ou substituição do plasma
	≥ 600 mg	600 mg por cada sessão de plasmaferese ou de substituição do plasma	
Perfusão de plasma fresco congelado	≥ 300 mg	300 mg por perfusão de plasma fresco congelado	60 minutos antes de cada perfusão de plasma fresco congelado

Abreviaturas: PF/SP/PPfc = plasmaferese/substituição do plasma/perfusão de plasma fresco congelado

#### Monitorização do tratamento

Os doentes com SHUa devem ser monitorizados relativamente aos sinais e sintomas de microangiopatia trombótica (MAT) (ver secção 4.4 Monitorização laboratorial na SHUa).

Recomenda-se a continuação do tratamento com BEKEMV durante a vida do doente, a não ser que a descontinuação de BEKEMV seja clinicamente indicada (ver secção 4.4).

#### Populações especiais

##### *Idosos*

BEKEMV pode ser administrado a doentes com 65 ou mais anos de idade. Não existem evidências que sugiram a necessidade de quaisquer precauções especiais quando se procede ao tratamento de pessoas idosas, embora a experiência com eculizumab nesta população de doentes ainda seja limitada.

##### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

A segurança e eficácia de BEKEMV não foram estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

#### Modo de administração

BEKEMV não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus. BEKEMV deve ser administrado apenas por perfusão intravenosa, como descrito em baixo.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

A solução diluída de BEKEMV deve ser administrada por perfusão intravenosa durante 25 - 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) nos adultos e 1 - 4 horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos, por linha intravenosa, uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de BEKEMV da luz durante a administração ao doente.

Os doentes devem ficar sob observação durante uma hora após a perfusão. No caso da ocorrência de um acontecimento adverso durante a administração de BEKEMV, a perfusão pode ser abrandada ou interrompida segundo o critério do médico. No caso de diminuição da velocidade da perfusão, o tempo total de administração não pode exceder duas horas nos adultos e quatro horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos.

Existem dados limitados de segurança que suportem as perfusões no domicílio, por isso, são recomendadas precauções adicionais no enquadramento doméstico, tal como a disponibilidade de tratamento de emergência de reações à perfusão ou anafiláticas.

As reações à perfusão estão descritas nas secções 4.4 e 4.8.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade ao eculizumab ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

BEKEMV é contraíndicado em sujeitos com intolerância hereditária à frutose (IHF). Antes de iniciar o tratamento, a IHF deve ser excluída de acordo com os parâmetros clínicos apropriados por idade (ver secção 4.4).

BEKEMV é contraíndicado em bebés e crianças com menos de 2 anos de idade, pois é possível que ainda não tenham sido diagnosticados com intolerância hereditária à frutose (IHF) (ver secção 4.4).

A terapêutica com BEKEMV não pode ser iniciada em doentes (ver secção 4.4):

- com infeção por *Neisseria meningitidis* não resolvida
- que não estejam atualmente vacinados contra a *Neisseria meningitidis*, a menos que recebam tratamento profilático com antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Não se prevê que BEKEMV afete a componente aplástica da anemia em doentes com HPN.

#### Infeção meningocócica

Devido ao seu mecanismo de ação, a utilização de BEKEMV aumenta a suscetibilidade dos doentes a infeção meningocócica (*Neisseria meningitidis*). Pode ocorrer doença meningocócica devida a qualquer um dos serogrupos. No sentido de reduzir o risco de infeção, todos os doentes têm de ser vacinados pelo menos 2 semanas antes de receber BEKEMV a menos que o risco de atrasar a terapêutica com BEKEMV ultrapasse os riscos de desenvolver uma infeção meningocócica. Os doentes que iniciem tratamento com BEKEMV em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica tetravalente têm de receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a vacinação contra os serogrupos A, C, Y e W 135, na prevenção dos serogrupos meningocócicos patogénicos mais comuns. Quando disponível, também se recomenda a vacina contra o serogrupo B. Os doentes têm de ser vacinados de acordo com as diretrizes nacionais de vacinação atuais para uso de vacinação.

A vacinação pode ativar ainda mais o complemento. Como resultado, os doentes com patologias mediadas pelo complemento, incluindo HPN e SHUa, podem apresentar sinais e sintomas exacerbados subjacentes às suas doenças, como a hemólise (HPN) e MAT (SHUa). Consequentemente, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sintomas da doença após a vacinação recomendada.

A vacinação pode não ser suficiente para prevenir a infeção meningocócica. Devem ponderar-se as orientações oficiais sobre o uso adequado de agentes antibacterianos. Foram notificados casos graves ou fatais de infeção meningocócica em doentes tratados com eculizumab. A sépsis é uma manifestação frequente das infeções meningocócicas em doentes tratados com eculizumab (ver secção 4.8). Todos

os doentes devem ser monitorizados para a deteção de sinais precoces de infeção meningocócica, examinados de imediato no caso de suspeita de infeção e, se necessário, tratados com antibióticos apropriados. Os doentes devem ser informados sobre estes sinais e sintomas e as medidas a tomar para procurar cuidados médicos imediatos. Os médicos têm de discutir os benefícios e os riscos da terapêutica com BEKEMV com os doentes e fornecer-lhes uma brochura informativa do doente e um cartão de segurança do doente (ver folheto informativo para obter uma descrição).

### Outras infeções sistémicas

Devido ao seu mecanismo de ação, o tratamento com BEKEMV deve ser administrado com precaução nos doentes com infeções sistémicas ativas. Os doentes podem ter uma suscetibilidade aumentada para infeções, especialmente por *Neisseria* e bactérias encapsuladas. Foram notificadas infeções graves por *Neisseria spp.* (exceto *Neisseria meningitidis*), incluindo infeções gonocócicas disseminadas.

Os doentes devem receber informação, através do folheto informativo, para uma maior sensibilização relativamente às infeções graves potenciais e aos seus sinais e sintomas. Os médicos devem aconselhar os doentes sobre a prevenção da gonorreia.

### Reações à perfusão

A administração de BEKEMV pode resultar em reações à perfusão ou em imunogenicidade suscetível de causar reações alérgicas ou de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia). Nos ensaios clínicos, 1 (0,9%) doente com miastenia grave generalizada refratária (MGg) teve uma reação à perfusão que exigiu a descontinuação de eculizumab. Nenhum doente com HPN ou SHUa apresentou uma reação à perfusão que implicasse a descontinuação do tratamento com eculizumab. A administração de BEKEMV deve ser interrompida em todos os doentes que façam reações graves à perfusão e deverão receber tratamento médico adequado.

### Imunogenicidade

Pode verificar-se o desenvolvimento de anticorpos anti-eculizumab durante o tratamento com eculizumab. Não se observou uma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos e a resposta clínica ou os acontecimentos adversos.

### Imunização

Antes do início da terapêutica com BEKEMV, recomenda-se que os doentes com HPN e SHUa iniciem as imunizações de acordo com as diretrizes de imunização em vigor. Adicionalmente, todos os doentes têm de ser vacinados contra infeções meningocócicas pelo menos 2 semanas antes do tratamento com BEKEMV, a menos que o risco de atrasar o tratamento com BEKEMV ultrapasse os riscos de desenvolver uma infeção meningocócica. Os doentes que iniciem tratamento com BEKEMV em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica tetravalente têm de receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Recomenda-se a utilização de vacinas contra os serogrupos A, C, Y e W 135, na prevenção dos serogrupos meningocócicos patogénicos mais comuns. Quando disponível, também se recomenda a vacina contra o serogrupo B (ver infeção meningocócica).

Os doentes com idade inferior a 18 anos têm de ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas, e necessitam de seguir rigorosamente as recomendações nacionais de vacinação para cada grupo etário.

A vacinação pode ativar ainda mais o complemento. Como resultado, os doentes com patologias mediadas pelo complemento, incluindo HPN e SHUa podem apresentar sinais e sintomas exacerbados subjacentes às suas doenças, como a hemólise (HPN) e MAT (SHUa). Consequentemente, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto aos sintomas da doença após a vacinação recomendada.

### Terapêutica anticoagulante

O tratamento com BEKEMV não deverá alterar o tratamento anticoagulante.

### Monitorização laboratorial na HPN

Os doentes com HPN devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de hemólise intravascular, incluindo os níveis séricos da lactato desidrogenase (LDH). Os doentes com HPN a receber tratamento com BEKEMV devem ser monitorizados de forma semelhante para deteção de hemólise intravascular através da medição dos níveis da LDH, podendo necessitar de um ajuste da dose dentro do calendário posológico recomendado de  $14 \pm 2$  dias durante a fase de manutenção (até cada 12 dias).

### Monitorização laboratorial na SHUa

Os doentes com SHUa a receber tratamento com BEKEMV devem ser monitorizados para deteção de microangiopatia trombótica através da contagem de plaquetas, níveis séricos da LDH e creatinina sérica, podendo necessitar de um ajuste da dose dentro do calendário posológico recomendado de  $14 \pm 2$  dias durante a fase de manutenção (até cada 12 dias).

### Descontinuação do tratamento na HPN

Caso os doentes com HPN descontinuem o tratamento com BEKEMV devem ser monitorizados de perto para a deteção de sinais e sintomas de hemólise intravascular grave. A hemólise grave é identificada por níveis séricos de LDH superiores aos níveis anteriores ao tratamento, em conjunto com qualquer um dos sinais seguintes: decréscimo absoluto superior a 25% no tamanho do clone de HPN (na ausência de diluição devida a transfusão) numa semana ou menos; um nível de hemoglobina  $< 5$  g/dl ou um decréscimo  $> 4$  g/dl numa semana ou menos; angina; alteração no estado mental; um aumento de 50% no nível de creatinina sérica; ou trombose. Os doentes que descontinuem o tratamento com BEKEMV devem ser mantidos sob observação durante, pelo menos, 8 semanas, para deteção de hemólise grave e outras reações.

Caso ocorra hemólise grave após a descontinuação do tratamento com BEKEMV, devem ser considerados os seguintes procedimentos/tratamentos: transfusão de sangue (concentrado de eritrócitos), transfusão desubstituição caso a contagem de eritrócitos da HPN seja  $> 50\%$  da contagem total de eritrócitos por citometria de fluxo; anticoagulação; corticosteroides; ou reinstituição de BEKEMV. Nos estudos clínicos com doentes com HPN, 16 doentes descontinuaram o regime de tratamento com eculizumab. Não se observou a ocorrência de hemólise grave.

### Descontinuação do tratamento na SHUa

Foram observadas complicações graves da microangiopatia trombótica (MAT) desde 4 e até 127 semanas após a descontinuação do tratamento com eculizumab em alguns doentes. A descontinuação do tratamento apenas deverá ser considerada se medicamente justificável.

Em estudos clínicos com doentes com SHUa, 61 doentes (21 doentes pediátricos) descontinuaram o tratamento com eculizumab, com um período de acompanhamento mediano de 24 semanas. Foram observadas quinze complicações graves da microangiopatia trombótica (MAT) em 12 doentes após a descontinuação do tratamento e ocorreram 2 complicações graves da MAT noutros 2 doentes que receberam um regime posológico reduzido de eculizumab fora do regime posológico aprovado (ver secção 4.2). Ocorreram complicações graves da MAT em doentes independentemente de terem uma mutação genética identificada, polimorfismo de alto risco ou auto-anticorpo. Ocorreram complicações médicas graves adicionais nesses doentes, incluindo agravamento grave da função renal, hospitalização relacionada com a doença e progressão para doença renal terminal com necessidade de diálise. Apesar do reinício da terapêutica com eculizumab após a descontinuação, a progressão para doença renal terminal ocorreu em um doente.

Caso os doentes com SHUa descontinuem o tratamento com BEKEMV, estes devem ser monitorizados de perto para deteção de sinais e sintomas de complicações graves da microangiopatia trombótica. A monitorização pode ser insuficiente para prever ou prevenir complicações graves da microangiopatia trombótica em doentes com SHUa após descontinuação do tratamento com BEKEMV.

As complicações graves da microangiopatia trombótica após a descontinuação do tratamento podem ser identificadas por (i) quaisquer duas avaliações, ou avaliação repetida, de qualquer um dos seguintes: uma diminuição da contagem de plaquetas em 25% ou mais relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais elevado da contagem de plaquetas durante o tratamento com BEKEMV; um aumento de 25% ou mais nos níveis da creatinina sérica relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais baixo durante o tratamento com BEKEMV; ou, um aumento nos níveis séricos da LDH em 25% ou mais relativamente ao valor no início do tratamento, ou ao valor mais baixo durante o tratamento com BEKEMV; ou (ii) qualquer um dos seguintes: alteração da função mental ou convulsões; angina ou dispneia; ou trombose.

Caso ocorram complicações graves da microangiopatia trombótica após a descontinuação de BEKEMV, deve considerar-se a reinstituição do tratamento com BEKEMV, medidas de suporte com SP/PP, ou medidas de suporte apropriadas específicas para cada órgão incluindo suporte renal com diálise, suporte respiratório com ventilação mecânica ou anticoagulação.

### Materiais educacionais

Todos os médicos que pretendam prescrever BEKEMV têm de garantir que estão familiarizados com o guia do médico para prescrição. Os médicos têm de discutir os benefícios e os riscos da terapêutica com BEKEMV com os doentes e fornecer-lhes uma brochura informativa do doente e um cartão de segurança do doente.

Os doentes devem ser instruídos para procurarem cuidados médicos de imediato caso apresentem febre, cefaleias acompanhadas de febre e/ou rigidez no pescoço ou sensibilidade à luz, uma vez que estes sinais poderão ser indicativos de infeção meningocócica.

### Excipientes com efeito conhecido

#### Sorbitol

Cada ml deste medicamento contém 50 mg de sorbitol (E420). Este medicamento não pode ser administrado a doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF). Em doentes com IHF com mais de 2 anos de idade, desenvolve-se uma aversão espontânea a alimentos que contenham frutose que pode ser combinada com um conjunto de sintomas (vómitos, distúrbios gastrointestinais, apatia, atraso na altura e peso). Portanto, tem de ser recolhido um histórico detalhado relativamente aos sintomas da IHF para cada doente antes de lhe ser administrado BEKEMV. Em caso de administração inadvertida e suspeita de intolerância à frutose a perfusão tem de ser parada imediatamente, a glicémia normal tem de ser restabelecida e a função orgânica estabilizada por meios de cuidados intensivos (ver secção 4.3).

Os bebés e crianças (com menos de 2 anos de idade), podem ainda não ter sido diagnosticados com IHF. Os medicamentos contendo sorbitol/frutose administrados por via intravenosa podem colocar a vida em risco e são contraindicados nesta população (ver secções 4.2 e 4.3).

#### Sódio

Os frascos para injetáveis de BEKEMV contêm menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”. Em diluição com solução de glucose 5%, este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

Quando diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contém 0,34 g de sódio por 180 ml na dose máxima, equivalente a 17,0% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Quando diluído com solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), este medicamento contém 0,18 g de sódio por 180 ml na dose máxima, equivalente a 9,0% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

#### Polissorbato 80

Este medicamento contém 3,0 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis (frascos para injetáveis de 30 ml), o que é equivalente a 0,3 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes adultos e doentes pediátricos, com um peso corporal superior a 10 kg, e é equivalente a 0,6 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes pediátricos, com um peso corporal de 5 a < 10 kg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. Com base no potencial efeito de inibição de eculizumab na citotoxicidade dependente do complemento de rituximab, eculizumab poderá reduzir os efeitos farmacodinâmicos esperados do rituximab.

A substituição do plasma (SP), a plasmafereze (PF) e a perfusão de plasma fresco congelado (PPfc) demonstraram reduzir os níveis séricos de eculizumab. É necessária uma dose suplementar de eculizumab nestes contextos. Ver secção 4.2 para obter orientação em caso de tratamento SP, PF ou PPfc concomitante.

A utilização concomitante de eculizumab com imunoglobulina intravenosa (IgIV) pode reduzir a eficácia de eculizumab. Há que monitorizar atentamente para ver se ocorre uma redução da eficácia de eculizumab.

A utilização concomitante de eculizumab com bloqueadores do recetor Fc neonatal (FcRn) poderá diminuir as exposições sistémicas e reduzir a eficácia de eculizumab. Há que monitorizar atentamente para ver se ocorre uma redução da eficácia de eculizumab.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Deve considerar-se a utilização de contraceção adequada para prevenir a gravidez e durante, pelo menos, 5 meses após a última dose do tratamento com eculizumab em mulheres com potencial para engravidar.

#### Gravidez

Não existem estudos bem controlados em mulheres grávidas tratadas com eculizumab. Uma quantidade limitada de dados em gravidezes expostas a eculizumab (menos de 300 gravidezes expostas) indicam que não há um risco acrescido de malformações fetais ou de toxicidade fetal/neonatal. Contudo, dada a ausência de estudos bem controlados, as incertezas mantêm-se. Por conseguinte, recomenda-se uma análise individual dos benefícios e riscos antes de se iniciar o tratamento, e durante o tratamento, com eculizumab em mulheres grávidas. Se o tratamento for considerado necessário durante a gravidez, recomenda-se uma monitorização materna e fetal cuidadosa, de acordo com as diretrizes locais.

Não foram realizados estudos de reprodução com eculizumab em animais (ver secção 5.3).

Sabe-se que a IgG humana atravessa a barreira placentária humana e, por conseguinte, eculizumab poderá potencialmente causar a inibição do complemento terminal na circulação fetal. Como tal, BEKEMV só deve ser administrado a uma mulher grávida se for claramente necessário.

#### Amamentação

Não são esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, uma vez que os dados limitados disponíveis sugerem que eculizumab não é excretado no leite humano. Contudo, devido às limitações dos dados disponíveis, devem considerar-se os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e para a saúde juntamente com a necessidade clínica da mãe em receber eculizumab e quaisquer potenciais efeitos adversos de eculizumab ou da doença subjacente da mãe na criança amamentada.

#### Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos com eculizumab na fertilidade.

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de BEKEMV sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

Foram obtidos dados de suporte de segurança a partir de 33 estudos clínicos que incluíram 1555 doentes expostos a eculizumab em populações de doença mediada pelo complemento, incluindo HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da neuromielite ótica (NMO). A reação adversa mais frequente foi cefaleias (ocorreram principalmente na fase inicial de administração da dose), e a reação adversa mais grave foi a infeção meningocócica.

#### Lista tabelada das reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas provenientes da notificação espontânea e dos ensaios clínicos concluídos com eculizumab, incluindo estudos na HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO. As reações adversas notificadas com uma frequência de muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ) ou raras ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ) com eculizumab estão apresentadas por classes de sistemas de órgãos e termo preferido. Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 1. Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com eculizumab, incluindo doentes com HPN, SHUa, MGg refratária e doença do espectro da NMO, bem como a partir da experiência pós-comercialização**

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frequentes (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10 000, &lt; 1/1000)</b>
<b>Infeções e infestações</b>		Pneumonia Infeção do trato respiratório superior, Bronquite, Nasofaringite, Infeção do trato urinário, Herpes oral	Infeção meningocócica <sup>b</sup> , Sépsis, Choque séptico, Peritonite, Infeção do trato respiratório inferior, Infeção fúngica, Infeção viral, Abscesso <sup>a</sup> , Celulite, Gripe, Infeção gastrointestinal, Cistite, Infeção, Sinusite, Gengivite	Infeção por <i>Aspergillus</i> <sup>c</sup> , Artrite bacteriana <sup>c</sup> , Infeção gonocócica do trato genitourinário, Infeção por <i>Haemophilus</i> , Impetigo
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)</b>				Melanoma maligno, Síndrome mielodisplásica
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>		Leucopenia, Anemia	Trombocitopenia, Linfopenia	Hemólise*, Fator de coagulação anormal, Aglutinação de glóbulos vermelhos, Coagulopatia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			Reação anafilática, Hipersensibilidade	
<b>Doenças endócrinas</b>				Doença de Grave's
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			Diminuição do apetite	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>		Insónia	Depressão, Ansiedade, Alterações de humor, Alterações do sono	Sonhos anormais
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Cefaleias	Tonturas	Parestesia, Tremor, Disgeusia, Síncope	
<b>Afeções oculares</b>			Visão desfocada	Irritação da conjuntiva
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>			Acufenos, Vertigens	
<b>Cardiopatias</b>			Palpitações	
<b>Vasculopatias</b>		Hipertensão	Hipertensão acelerada, Hipotensão, Afrontamentos, Perturbações venosas	Hematoma

<b>Classes de sistemas de órgãos MedDRA</b>	<b>Muito frequentes (≥ 1/10)</b>	<b>Frequentes (≥ 1/100, &lt; 1/10)</b>	<b>Pouco frequentes (≥ 1/1000, &lt; 1/100)</b>	<b>Raras (≥ 1/10 000, &lt; 1/1000)</b>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>		Tosse, Dor orofaríngea	Dispneia, Epistaxis, Irritação da garganta, Congestão nasal, Rinorreia	
<b>Doenças gastrointestinais</b>		Diarreia, Vômitos, Náuseas, Dor abdominal,	Obstipação, Dispepsia, Distensão abdominal	Refluxo gastroesofágico, Dor gengival
<b>Afeções hepatobiliares</b>				Icterícia
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>		Erupção cutânea, Prurido, Alopecia	Urticária, Eritema, Petéquias, Hiperidrose, Pele seca, Dermatite	Despigmentação cutânea
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>		Artralgia, Mialgia, Dor nas extremidades	Espasmos musculares, Dor óssea, Dor de costas, Dor de pescoço	Trismo, Inchaço das articulações
<b>Doenças renais e urinárias</b>			Compromisso renal, Disúria, Hematúria	
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>			Ereção espontânea	Alterações menstruais
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>		Pirexia, Fadiga, Doença do tipo gripal	Edema, Desconforto no peito, Astenia, Dor no peito, Dor no local da perfusão, Arrepios	Extravasamento, Parestesia no local de perfusão, Sensação de calor
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			Aumento da alanina aminotransferase, Aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da gama-glutamiltransferase, Diminuição do hematócrito, Diminuição da hemoglobina	Teste de Coombs positivo <sup>c</sup>
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>		Reação relacionada com a perfusão		

Incluiu os estudos: asma (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiosite (C99-006), MGg refratária (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Doença do Espectro da Neuromielite Ótica (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), HPN (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoríase (C99-007), AR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-SHU (C11-001), LES (C97-002). MedDRA versão 26.1.

\* Ver “Descrição de reações adversas selecionadas.”

<sup>a</sup> Abscesso incluí o seguinte grupo de termos genéricos (PTs): abscesso do membro, abscesso do cólon, abscesso renal, abscessosubcutâneo, abscesso dentário, abscesso hepático, abscesso periretal, abscesso retal.

<sup>b</sup> Infecção meningocócica inclui o seguinte grupo de PTs: infecção meningocócica, sépsis meningocócica, meningite meningocócica.

<sup>c</sup> RAMs identificadas nas notificações pós-comercialização.

### Descrição de reações adversas selecionadas

Em todos os estudos clínicos, a reação adversa mais grave foi a sépsis meningocócica, que é uma manifestação frequente das infeções meningocócicas em doentes tratados com eculizumab (ver secção 4.4).

Foram notificados outros casos de *Neisseria spp.*, incluindo sépsis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp.* não especificadas.

Foram detetados anticorpos a eculizumab em doentes com HPN e SHUa. Tal como acontece com todas as proteínas, existe um potencial de imunogenicidade.

Foram notificados casos de hemólise no contexto de falha ou atraso na administração de eculizumab em ensaios clínicos na HPN (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de complicações da microangiopatia trombótica no contexto de falha ou atraso na administração de eculizumab em ensaios clínicos na SHUa (ver secção 4.4).

### População pediátrica

Em crianças e adolescentes com HPN (com idade entre os 11 e menos de 18 anos) incluídos no estudo pediátrico na HPN M07-005, o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em doentes adultos com HPN. A reação adversa mais frequente notificada em doentes pediátricos foi cefaleia.

Em doentes pediátricos com SHUa (com idades entre os 2 meses e menos de 18 anos) incluídos nos estudos na SHUa, C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003, o perfil de segurança mostrou-se similar ao observado em doentes adultos com SHUa. O perfil de segurança nos diferentes subgrupos etários pediátricos mostra-se semelhante.

### Outras populações especiais

#### População idosa

Não foram notificadas diferenças globais na segurança entre os doentes idosos ( $\geq 65$  anos) e mais jovens ( $< 65$  anos) com MGg refratária (ver secção 5.1).

#### Doentes com outras doenças

##### *Dados de segurança de outros estudos clínicos*

Os dados em que se baseia a segurança foram obtidos em 12 estudos clínicos concluídos que incluíram 934 doentes expostos a eculizumab em outras populações de doentes afetados por outras doenças que não a HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espetro da NMO. Um doente não vacinado diagnosticado com glomerulonefropatia membranosa idiopática contraiu meningite meningocócica. As reações adversas notificadas em doentes com outra doença que não a HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espetro da NMO, foram similares àquelas que foram notificadas em doentes com HPN, SHUa, MGg refratária ou doença do espetro da NMO (ver tabela 1 acima). Não surgiram reações adversas específicas nestes estudos clínicos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Não foram descritos casos de sobredosagem em nenhum dos estudos clínicos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores do complemento, código ATC: L04AJ01

BEKEMV é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).

BEKEMV é um anticorpo IgG<sub>2/4κ</sub> monoclonal humanizado recombinante que se liga à proteína humana C5 do complemento e inibe a ativação do complemento terminal. O anticorpo BEKEMV contém regiões constantes humanas e regiões murinas determinantes da complementaridade enxertadas na estrutura de regiões variáveis de cadeia leve e pesada humana. BEKEMV é composto por duas cadeias pesadas, com 448 aminoácidos, e duas cadeias leves, com 214 aminoácidos, tendo um peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

BEKEMV é produzido numa linha celular CHO e é purificado por cromatografia de afinidade e troca iónica. O processo de fabrico a granel da substância ativa do medicamento inclui também passos específicos de inativação viral específica e remoção.

#### Mecanismo de ação

Eculizumab, a substância ativa de BEKEMV, é um inibidor do complemento terminal que se liga de forma específica à proteína C5 do complemento, com alta afinidade, inibindo, deste modo, a sua clivagem em C5a e C5b e impedindo a geração do complexo do complemento terminal C5b-9. Eculizumab preserva os componentes iniciais da ativação do complemento que são essenciais para a opsonização dos microrganismos e para a remoção dos complexos imunitários.

Em doentes com HPN, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente hemólise intravascular mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com BEKEMV.

Na maioria dos doentes com HPN, concentrações séricas de eculizumab correspondentes a, aproximadamente, 35 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da hemólise intravascular mediada pelo complemento terminal.

Na HPN, a administração crónica de BEKEMV resultou numa redução rápida e sustentada da atividade hemolítica mediada pelo complemento.

Em doentes com SHUa, a ativação não controlada do complemento terminal e a consequente microangiopatia trombótica mediada pelo complemento são bloqueadas com o tratamento com eculizumab. Todos os doentes tratados com eculizumab, quando administrado como recomendado, demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Em todos os doentes com SHUa, concentrações séricas de eculizumab correspondentes a aproximadamente 50 - 100 microgramas/ml são suficientes para a inibição essencialmente completa da atividade do complemento terminal.

Na SHUa, a administração crónica de eculizumab resultou numa redução rápida e sustentada da microangiopatia trombótica mediada pelo complemento.

## Eficácia e segurança clínicas

### Hemoglobinúria paroxística noturna

A segurança e eficácia de eculizumab em doentes hemolíticos com HPN foram avaliadas num estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com a duração de 26 semanas (C04-001). Os doentes com HPN foram também tratados com eculizumab num estudo com um braço único de 52 semanas (C04-002) e num estudo de extensão de longa duração (E05-001). Os doentes receberam vacinação meningocócica antes de receberem eculizumab. Em todos os estudos, a dose de eculizumab foi de 600 mg todos os  $7 \pm 2$  dias durante 4 semanas, a que se seguiram 900 mg  $7 \pm 2$  dias mais tarde e, depois, 900 mg todos os  $14 \pm 2$  dias até ao final do estudo. Eculizumab foi administrado por perfusão intravenosa com uma duração de 25 – 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos). Foi também iniciado um registo observacional não-intervencional em doentes com HPN (M07-001) para caracterizar a história natural da HPN em doentes não tratados e os resultados clínicos durante o tratamento com eculizumab.

No estudo C04-001 (TRIUMPH), foram incluídos doentes com HPN que tinham recebido pelo menos 4 transfusões nos 12 meses precedentes, com confirmação por citometria de fluxo de pelo menos 10% de células HPN e contagens de plaquetas correspondentes a, pelo menos, 100 000/microlitro. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo braço de eculizumab (n = 43) ou placebo (n = 44). Antes da aleatorização, todos os doentes foram sujeitos a um período inicial de observação para confirmar a necessidade de transfusão de eritrócitos e para identificar a concentração de hemoglobina (o “valor de referência”) que iria definir a estabilização da hemoglobina e os resultados de transfusões de cada doente. O valor de referência de hemoglobina era inferior ou igual a 9 g/dl em doentes sintomáticos e inferior ou igual a 7 g/dl em doentes assintomáticos. Os parâmetros de avaliação primários da eficácia foram a estabilização da hemoglobina (doentes que mantiveram uma concentração de hemoglobina acima do valor de referência de hemoglobina evitando a necessidade de transfusão de eritrócitos durante o período total de 26 semanas) e a necessidade de transfusão de sangue. A fadiga e a qualidade de vida relacionada com aspetos de saúde foram parâmetros de avaliação secundários relevantes.

A hemólise foi monitorizada principalmente pela medição dos níveis séricos de LDH e a proporção de eritrócitos HPN foi monitorizada por citometria de fluxo. Os doentes que estavam a receber anticoagulantes e corticosteroides sistémicos no início do tratamento continuaram com esta medicação. As principais características no início do estudo estavam equilibradas (ver tabela 2).

No estudo não controlado C04-002 (SHEPHERD), os doentes com HPN que tinham recebido pelo menos uma transfusão nos 24 meses precedentes e com, pelo menos, 30 000 plaquetas/microlitro, receberam eculizumab durante um período de 52 semanas. Os medicamentos concomitantes incluíram agentes antitrombóticos em 63% dos doentes e corticosteroides sistémicos em 40% dos doentes. As características no início do estudo estão apresentadas na tabela 2.

**Tabela 2. Dados demográficos e características dos doentes nos estudos C04-001 e C04-002**

Parâmetro	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Eculizumab n = 43	Eculizumab n = 97
Média de idades (DP)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sexo - feminino (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Antecedentes de anemia aplásica ou síndromes mielodisplásicas (SMD) (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Anticoagulantes concomitantes (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Tratamentos concomitantes com esteroides/imunossupressores (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Descontinuação do tratamento	10	2	1
Concentrados de eritrócitos nos 12 meses precedentes (mediana (Q1, Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)

Parâmetro	C04-001		C04-002
	Placebo n = 44	Eculizumab n = 43	Eculizumab n = 97
Nível médio de hemoglobina (g/dl) no valor de referência (DP)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Níveis de LDH antes do tratamento (mediana, U/l)	2234,5	2032,0	2051,0
Hemoglobina livre no início do estudo (mediana, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

No estudo TRIUMPH, os doentes tratados com eculizumab apresentaram uma redução significativa da hemólise ( $p < 0,001$ ) resultando numa melhoria da anemia, indicada por um aumento da estabilização da hemoglobina e pela redução da necessidade de transfusões de eritrócitos, em comparação com os doentes tratados com placebo (ver tabela 3). Estes efeitos foram observados nos doentes de cada um dos três níveis de transfusão de eritrócitos antes do estudo (4 – 14 unidades; 15 – 25 unidades; > 25 unidades). Após 3 semanas de tratamento com eculizumab, os doentes referiram menor fadiga e uma melhoria na qualidade de vida relacionada com aspetos de saúde. Devido ao tamanho da amostra e à duração do estudo, os efeitos de eculizumab nos acontecimentos trombóticos não puderam ser avaliados. No estudo SHEPHERD, 96 dos 97 doentes incluídos completaram o estudo (um doente morreu na sequência de um acontecimento trombótico). Durante o período do tratamento, manteve-se uma redução na hemólise intravascular, medida pelos níveis séricos de LDH, a qual resultou no aumento da capacidade de evitar transfusões, numa redução da necessidade de transfusões de eritrócitos e numa redução da fadiga (ver tabela 3).

**Tabela 3. Resultados de eficácia C04-001 e C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Eculizumab n = 43	Valor p	Eculizumab n = 97	Valor p
Percentagem de doentes com níveis de hemoglobina estabilizados no final do estudo	0	49	< 0,001	N/A	
Concentrados de eritrócitos transfundidos durante o tratamento (mediana)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Nenhuma necessidade de transfusão durante o tratamento (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Níveis da LDH no final do estudo (mediana, U/l)	2167	239	< 0,001	269	< 0,001
AUC da LDH no final do estudo (mediana, U/l × Dia)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Hemoglobina livre no final do estudo (mediana, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fadiga (dimensão do efeito)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\* Os resultados do estudo C04-002 referem-se a comparações dos valores antes *versus* depois do tratamento.

Dos 195 doentes originários dos estudos C04-001, C04-002 e outros estudos iniciais, os doentes com HPN tratados com eculizumab foram incluídos num estudo de extensão de longo prazo (E05-001). Todos os doentes mantiveram uma redução da hemólise intravascular durante o período total de exposição a eculizumab, que variou entre os 10 e os 54 meses. Observaram-se menos acontecimentos trombóticos com o tratamento com eculizumab do que no mesmo período de tempo anterior ao tratamento. No entanto, esta observação foi demonstrada em ensaios clínicos não controlados.

O registo HPN (M07-001) foi usado para avaliar a eficácia de eculizumab em doentes com HPN sem história de transfusão de eritrócitos. Estes doentes tinham uma atividade de doença elevada, definida por hemólise elevada ( $LDH \geq 1,5 \times LSN$ ) e a presença do(s) sintoma(s) clínico(s) relacionado(s):

fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, falta de ar (dispneia), anemia (hemoglobina < 100 g/l), acontecimento adverso vascular major (incluindo trombose), disfagia, ou disfunção erétil.

No registo HPN, observou-se nos doentes tratados com eculizumab uma redução na hemólise e nos sintomas associados. Aos 6 meses, os doentes tratados com eculizumab sem história de transfusão de eritrócitos tiveram uma redução significativa ( $p < 0,001$ ) dos níveis de LDH (mediana de LDH de 305 U/l; ver tabela 4). Para além disso, 74% dos doentes sem história de transfusão e tratados com eculizumab tiveram melhorias clinicamente significativas na pontuação FACIT-fadiga (i.e., aumento de 4 pontos ou mais) e 84% na pontuação EORTC de fadiga (i.e., diminuição de 10 pontos ou mais).

**Tabela 4. Resultados de eficácia (níveis de LDH e FACIT-fadiga) em doentes com HPN sem história de transfusão de eritrócitos no M07-001**

	M07-001
Parâmetro	Eculizumab Sem transfusão
Nível de LDH no início do estudo (mediana, U/l)	n = 43 1447
Nível de LDH aos 6 meses (mediana, U/l)	n = 36 305
Pontuação FACIT-fadiga no início do estudo (mediana)	n = 25 32
Pontuação FACIT- fadiga na última avaliação disponível (mediana)	n = 31 44

FACIT-fadiga é medida numa escala de 0 - 52, com os valores mais altos indicarem menos fadiga

#### *Síndrome hemolítica urémica atípica*

Foram usados os dados de 100 doentes em quatro estudos prospetivos controlados, três em doentes adultos e adolescentes (C08-002A/B C08-003A/B, C10-004) um em doentes pediátricos e adolescentes (C10-003) e 30 doentes num estudo retrospectivo (C09-001r) para avaliar a eficácia de eculizumab no tratamento da SHUa.

O estudo C08-002A/B foi um estudo prospetivo, controlado e sem ocultação que incluiu doentes na fase inicial da SHUa com evidência de manifestações clínicas de microangiopatia trombótica com uma contagem de plaquetas  $\leq 150 \times 10^9/l$ , apesar da terapêutica com SP/PPfc, e com valores de LDH e de creatinina sérica acima dos limites superiores normais. O estudo C08-003A/B foi um estudo prospetivo, controlado, sem ocultação, que incluiu doentes numa fase mais tardia da SHUa sem evidência aparente de manifestações clínicas de microangiopatia trombótica e a receberem terapêutica crónica com SP/PPfc ( $\geq 1$  tratamento de SP/PPfc a cada duas semanas e não mais do que 3 tratamentos de SP/PPfc/semana durante pelo menos 8 semanas antes da primeira dose). Em ambos os estudos prospetivos, os doentes foram tratados com eculizumab durante 26 semanas e a maioria dos doentes foram incluídos num estudo de extensão de longa duração, sem ocultação. Todos os doentes incluídos em ambos os estudos prospetivos tinham um nível de ADAMTS-13 acima de 5%.

Os doentes receberam vacinação meningocócica antes do tratamento com eculizumab ou receberam tratamento profilático com os antibióticos apropriados até 2 semanas após a vacinação. Em todos os estudos, a dose de eculizumab em doentes adultos e adolescentes com SHUa foi de 900 mg a cada  $7 \pm 2$  dias durante 4 semanas, a que se seguiram 1200 mg  $7 \pm 2$  dias mais tarde, e posteriormente 1200 mg a cada  $14 \pm 2$  dias durante a duração do estudo. Eculizumab foi administrado por perfusão intravenosa durante 35 minutos. O regime posológico nos doentes pediátricos e adolescentes com peso inferior a 40 kg foi definido com base numa simulação farmacocinética (PK) que identificou a dose e o calendário recomendados com base no peso corporal (ver secção 4.2).

Os parâmetros de avaliação primários incluíram a alteração da contagem de plaquetas relativamente ao valor no início do estudo no estudo C08-002A/B e o estado livre de acontecimentos de microangiopatia trombótica (MAT) no estudo C08-003A/B. Os parâmetros de avaliação adicionais incluíram a taxa de intervenções associadas à MAT, normalização hematológica, resposta completa da MAT, alterações na LDH, função renal e qualidade de vida. O estado livre de acontecimentos de MAT foi definido como a ausência durante pelo menos 12 semanas dos seguintes: diminuição na contagem de plaquetas > 25% comparativamente ao valor no início do estudo, SP/PPfc, e nova diálise. As intervenções associadas à MAT foram definidas como SP/PPfc ou nova diálise. A normalização hematológica foi definida como a normalização da contagem de plaquetas e dos níveis de LDH mantidos durante  $\geq 2$  avaliações consecutivas por  $\geq 4$  semanas. A resposta completa da MAT foi definida como a normalização hematológica e uma redução  $\geq 25\%$  nos níveis séricos de creatinina mantidos durante  $\geq 2$  avaliações consecutivas por  $\geq 4$  semanas. As características no início do estudo estão apresentadas na tabela 5.

**Tabela 5: Dados demográficos e características dos doentes nos estudos C08-002A/B e C08-003A/B**

Parâmetro	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	Eculizumab N = 20
Tempo desde o primeiro diagnóstico até à fase de seleção em meses, mediana (min, max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Tempo desde a manifestação clínica atual da MAT até à fase de seleção em meses, mediana (min, max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Número de sessões de SP/PPfc para a manifestação clínica atual da MAT, mediana (min, max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Número de sessões de SP/PPfc nos 7 dias anteriores à administração da primeira dose de eculizumab, mediana (min, max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Contagem de plaquetas no início do estudo ( $\times 10^9/l$ ), média (DP)	109 (32)	228 (78)
LDH no início do estudo (U/l), média (DP)	323 (138)	223 (70)
Doentes sem mutação identificada, n (%)	4 (24)	6 (30)

Os doentes no estudo C08-002 A/B na SHUa receberam eculizumab por um período mínimo de 26 semanas. Após completarem o período inicial de tratamento de 26 semanas, a maioria dos doentes continuou a receber eculizumab através da inclusão num estudo de extensão. No estudo C08-002A/B na SHUa, a duração mediana da terapêutica com eculizumab foi de aproximadamente 100 semanas (intervalo: 2 semanas a 145 semanas).

Observou-se uma redução na atividade do complemento terminal e um aumento na contagem de plaquetas relativamente aos valores no início do estudo após o início de eculizumab. Foi observada uma redução na atividade do complemento terminal em todos os doentes após o início de eculizumab. A tabela 6 resume os resultados de eficácia do estudo C08-002A/B na SHUa. Todas as taxas dos parâmetros de avaliação da eficácia melhoraram ou mantiveram-se durante 2 anos de tratamento. A resposta completa da MAT foi mantida por todos os respondedores. Quando o tratamento foi mantido por mais de 26 semanas, dois doentes adicionais atingiram e mantiveram a resposta completa da MAT devido à normalização da LDH (1 doente) e uma diminuição da creatinina sérica (2 doentes). A função renal, avaliada pela TFGe, melhorou e manteve-se durante a terapêutica com eculizumab. Quatro dos cinco doentes que necessitaram de diálise aquando da entrada no estudo puderam descontinuar a diálise durante a duração do tratamento com eculizumab, e um doente voltou a necessitar de nova diálise. Os doentes notificaram uma melhoria da qualidade de vida (*quality of life* - QoL) relacionada com a saúde.

No estudo C08-002A/B na SHUa, as respostas a ecilizumab foram semelhantes nos doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas fator reguladoras do complemento.

Os doentes no estudo C08-003A/B na SHUa receberam ecilizumab por um período mínimo de 26 semanas. Após completarem o período inicial de tratamento de 26 semanas, a maioria dos doentes continuou a receber ecilizumab através da inclusão num estudo de extensão. No estudo C08-003A/B na SHUa, a duração mediana da terapêutica com ecilizumab foi de aproximadamente 114 semanas (intervalo: 26 a 129 semanas). A tabela 6 resume os resultados de eficácia do estudo C08-003A/B na SHUa. No estudo C08-003A/B na SHUa, as respostas ao ecilizumab foram semelhantes nos doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas fator reguladoras do complemento. Foi observada uma redução na atividade do complemento terminal em todos os doentes após o início de ecilizumab. Todas as taxas dos parâmetros de avaliação da eficácia melhoraram ou mantiveram-se durante 2 anos de tratamento. A resposta completa da MAT foi mantida por todos os respondedores. Quando o tratamento foi mantido por mais de 26 semanas, seis doentes adicionais atingiram e mantiveram a resposta completa da MAT devido a uma diminuição da creatinina sérica. Nenhum doente necessitou de nova diálise com ecilizumab. A função renal, avaliada pela TFG<sub>e</sub>, aumentou durante a terapêutica com ecilizumab.

**Tabela 6: Resultados da eficácia nos estudos prospetivos C08-002A/B e C08-003A/B na SHUa**

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Às 26 semanas	Aos 2 anos <sup>1</sup>	Às 26 semanas	Aos 2 anos <sup>1</sup>
Normalização da contagem de plaquetas Todos os doentes, n (%) (IC 95%) Doentes com valor anormal no início do estudo, n/n (%)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Estado livre de acontecimentos da MAT, n (%) (IC 95%)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Taxa de intervenções associadas à MAT Taxa diária pré-ecilizumab, mediana (min, max) Taxa diária durante ecilizumab, mediana (min, max) <i>Valor de p</i>	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) <i>p</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>p</i> < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 <i>p</i> < 0,0001
Melhoria na DRC de ≥ 1 estadio, n (%) (IC 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Alteração na TFG <sub>e</sub> ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : mediana (intervalo)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Melhoria na TFG <sub>e</sub> ≥ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) (IC 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Alteração na Hb > 20 g/l, n (%) (IC 95%)	11 (65) (38-86) <sup>2</sup>	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) <sup>3</sup>	13 (65) (41-85)
Normalização hematológica, n (%) (IC 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Resposta completa da MAT, n (%) (IC 95%)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

<sup>1</sup> Na data de limite de dados (20 de abril de 2012)

<sup>2</sup> Estudo C08-002: 3 doentes receberam AEE que foi descontinuado após o início de eculizumab

<sup>3</sup> Estudo C08-003: 8 doentes receberam AEE que foi descontinuado em 3 deles durante o tratamento com eculizumab

O estudo C10-004 na SHUa incluiu 41 doentes que apresentaram sinais de microangiopatia trombótica (MAT). Para estarem aptos para a inclusão no estudo, foi requerido que os doentes tivessem uma contagem de plaquetas inferior ao limite inferior do intervalo normal (LIN), evidência de hemólise como um aumento da LDH sérica, e a creatinina sérica acima dos limites superiores do normal, sem necessidade de diálise crónica. A mediana da idade do doente foi de 35 anos (intervalo: 18 a 80 anos). Todos os doentes incluídos no estudo C10-004 na SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta e um por cento dos doentes tinham uma mutação identificável do fator regulador do complemento ou autoanticorpo. Um total de 35 doentes receberam SP/PPfc antes de eculizumab. A tabela 7 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença iniciais dos doentes incluídos no estudo C10-004 na SHUa.

**Tabela 7: Características iniciais dos doentes incluídos no estudo C10-004 na SHUa**

Parâmetro	Estudo C10-004 na SHUa N = 41
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,79 (0,03; 311)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,52 (0,03; 19)
Contagem de plaquetas inicial ( $\times 10^9/l$ ), mediana (min, max)	125 (16; 332)
LDH inicial (U/l), mediana (min, max)	375 (131; 3318)
TFGe inicial (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediana (min, max)	10 (6; 53)

Os doentes no estudo C10-004 na SHUa receberam eculizumab no mínimo durante 26 semanas. Após o período de tratamento inicial de 26 semanas, a maioria dos doentes foram escolhidos para continuar com a dosagem crónica.

Foram observados após o início da terapêutica com eculizumab, uma redução na atividade do complemento terminal e um aumento na contagem das plaquetas em relação ao início do estudo. Eculizumab reduziu os sinais da atividade MAT mediada pelo complemento, como demonstrado por um aumento na média da contagem de plaquetas desde o início do estudo até às 26 semanas. No estudo C10-004 na SHUa, a média ( $\pm$  DP) da contagem de plaquetas aumentou de  $119 \pm 66 \times 10^9/l$  no início do estudo para  $200 \pm 84 \times 10^9/l$  ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média ( $\pm$  DP) da contagem de plaquetas à semana 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/l$ ). A função renal, tal como medida pela TFGe, melhorou durante a terapêutica com eculizumab. Vinte dos 24 doentes que precisaram de diálise no início do estudo foram capazes de descontinuar a diálise durante o tratamento com eculizumab. A tabela 8 resume os resultados da eficácia no estudo C10-004 na SHUa.

**Tabela 8: Resultados de eficácia para o estudo prospetivo C10-004 na SHUa**

Parâmetros da eficácia	Estudo C10-004 na SHUa (N = 41) Às 26 semanas
Alteração na contagem de plaquetas na semana 26 ( $10^9/l$ )	111 (-122, 362)
Normalização hematológica, n (%)	36 (88)
Duração mediana da normalização hematológica, semanas (intervalo) <sup>1</sup>	46 (10, 74)

<b>Parâmetros da eficácia</b>	<b>Estudo C10-004 na SHUa (N = 41) Às 26 semanas</b>
Resposta completa da MAT, n (%) Duração mediana da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) <sup>1</sup>	23 (56) 42 (6, 74)
Estado livre de acontecimentos da MAT, n (%) IC 95%	37 (90) 77; 97
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo) Antes de eculizumab Em tratamento com eculizumab	0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

<sup>1</sup> Até à data de limite de dados (4 de setembro de 2012), com mediana de duração da terapêutica com eculizumab de 50 semanas (intervalo: 13 semanas a 86 semanas).

O tratamento mais prolongado com eculizumab (mediana de 52 semanas, com um intervalo de 15 a 126 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhorias clinicamente significativas em doentes adultos com SHUa. Quando o tratamento com eculizumab foi continuado por mais do que 26 semanas, três doentes adicionais (63% dos doentes no total) atingiram resposta completa da MAT e quatro doentes adicionais (98% dos doentes no total) atingiram a normalização hematológica. Na última avaliação, 25 dos 41 doentes (61%) atingiram uma melhoria da TFGe  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em relação ao início do estudo.

#### População pediátrica

##### Hemoglobinúria paroxística noturna

Um total de 7 doentes pediátricos com HPN, com um peso mediano de 57,2 kg (intervalo de 48,6 a 69,8 kg) e idade entre os 11 e 17 anos (idade mediana: 15,6 anos), receberam eculizumab no estudo M07-005.

O tratamento com eculizumab no regime posológico proposto na população pediátrica foi associado a uma redução da hemólise intravascular medida através dos níveis séricos de LDH. Também resultou numa diminuição marcada ou na eliminação de transfusões sanguíneas, e uma tendência no sentido de uma melhoria global da função geral. A eficácia do tratamento com eculizumab em doentes pediátricos com HPN mostrou-se consistente com o observado em doentes adultos com HPN incluídos nos estudos de referência na HPN (C04-001 e C04-002) (ver tabelas 3 e 9).

**Tabela 9. Resultados de eficácia no estudo pediátrico M07-005 na HPN**

	Média (DP)	Valor p	
		Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon	Teste t para amostras emparelhadas
Alteração do valor de LDH (U/l) às 12 semanas em relação ao início do estudo	-771 (914)	0,0156	0,0336
AUC da LDH (U/l × dia)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Alteração da hemoglobina livre no plasma (mg/dl) às 12 semanas em relação ao início do estudo	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Alteração no tamanho do clone de glóbulos vermelhos tipo III (percentagem de células aberrantes) em relação ao início do estudo	1,80 (358,1)		
Alteração na escala nuclear genérica PedsQL™ 4.0 (doentes) às 12 semanas em relação ao início do estudo	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256

	Média (DP)	Valor p	
		Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon	Teste t para amostras emparelhadas
Alteração na escala nuclear genérica PedsQL™ 4.0 (pais) às 12 semanas em relação ao início do estudo	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Alteração da fadiga multidimensional PedsQL™ (doentes) às 12 semanas em relação ao início do estudo	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Alteração da fadiga multidimensional PedsQL™ (pais) às 12 semanas em relação ao início do estudo	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

### Síndrome Hemolítica Urémica Atípica

Um total de 15 doentes pediátricos (com idades entre os 2 meses e os 12 anos) receberam eculizumab no estudo C009-001r na SHUa. Quarenta e sete por cento dos doentes tinham uma mutação identificada no fator regulador do complemento ou autoanticorpo. O tempo mediano desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose de eculizumab foi de 14 meses (intervalo <1, 110 meses). O tempo mediano desde a manifestação atual de microangiopatia trombótica até à primeira dose de eculizumab foi de 1 mês (intervalo < 1 a 16 meses). A duração mediana da terapêutica com eculizumab foi de 16 semanas (intervalo 4 a 70 semanas) para crianças com idade < 2 anos (n = 5) e 31 semanas (intervalo de 19 a 63 semanas) para crianças dos 2 a < 12 anos de idade (n = 10).

Em geral, os resultados de eficácia para estes doentes pediátricos pareceram ser consistentes com o que foi observado nos doentes incluídos nos estudos de referência C08-002 e C08-003 na SHUa (tabela 6). Nenhum doente pediátrico necessitou de nova diálise durante o tratamento com eculizumab.

**Tabela 10: Resultados de eficácia nos doentes pediátricos incluídos no estudo C09-001r na SHUa**

Parâmetro da eficácia	< 2 anos (n = 5)	2 a < 12 anos (n = 10)	< 12 anos (n = 15)
Doentes com normalização da contagem de plaquetas, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Resposta completa da MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo)			
Antes de eculizumab	1 (0; 2)	< 1 (0,07; 1,46)	< 1 (0; 2)
Durante o tratamento com eculizumab	< 1 (0; < 1)	0 (0; < 1)	0 (0; < 1)
Doentes com melhoria na TFGe $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Em doentes pediátricos com uma duração mais curta da atual manifestação clínica grave da microangiopatia trombótica (MAT) antes de eculizumab, houve um controlo da MAT e uma melhoria da função renal com o tratamento com eculizumab (tabela 10).

Em doentes pediátricos com uma duração mais prolongada da atual manifestação clínica grave da MAT antes de eculizumab, houve um controlo da MAT com o tratamento com eculizumab. No entanto, a função renal não se alterou devido a dano renal irreversível prévio (tabela 11).

**Tabela 11: Resultados da eficácia em doentes pediátricos no estudo C09-001r de acordo com a duração da atual manifestação clínica grave da microangiopatia trombótica (MAT)**

	Duração da atual manifestação clínica grave da MAT	
	< 2 meses N = 10 (%)	> 2 meses N = 5 (%)
Normalização da contagem de plaquetas	9 (90)	5 (100)
Estado livre de acontecimentos da MAT	8 (80)	3 (60)
Resposta completa da MAT	7 (70)	0
Melhoria na TFG <sub>e</sub> ≥ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	7 (70)	0*

\* Um doente atingiu uma melhoria da TFG<sub>e</sub> após transplante renal

Um total de 22 doentes pediátricos e adolescentes (com idades entre os 5 meses e os 17 anos) receberam eculizumab no estudo C10-003 na SHUa.

No estudo C10-003, foi requerido que os doentes tivessem uma contagem de plaquetas inferior ao limite inferior do intervalo normal (LIN), evidência de hemólise como um aumento da LDH sérica acima dos limites superiores do normal e, nível de creatinina sérica ≥ percentil 97 da idade, sem necessidade de diálise crónica. A mediana da idade dos doentes era de 6,5 anos (intervalo: 5 meses aos 17 anos). Os doentes incluídos no estudo C10-003 na SHUa apresentaram um nível de ADAMTS-13 acima dos 5%. Cinquenta por cento dos doentes tiveram uma mutação identificável do fator regulador do complemento ou autoanticorpo. Um total de 10 doentes receberam SP/PPfc antes de eculizumab. A tabela 12 resume as principais características clínicas e relacionadas com a doença no início do estudo dos doentes incluídos no estudo C10-003 na SHUa.

**Tabela 12: Características no início do estudo de doentes pediátricos e adolescentes incluídos no estudo C10-003 na SHUa**

Parâmetro	1 mês a < 12 anos (N = 18)	Todos os doentes (N = 22)
Tempo desde o diagnóstico de SHUa até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Tempo desde a manifestação clínica atual de MAT até à primeira dose do estudo (em meses), mediana (min, max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Contagem de plaquetas no início do estudo ( $\times 10^9/l$ ), mediana (min, max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH no início do estudo (U/l), mediana (min, max)	1510 (282; 7164)	1244 (282; 7164)
TFG <sub>e</sub> no início do estudo (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), mediana (min, max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Os doentes no estudo C10-003 na SHUa receberam eculizumab no mínimo durante 26 semanas. Após o período de tratamento inicial de 26 semanas, a maioria dos doentes foram escolhidos para continuar com a dosagem crónica. Foi observada em todos os doentes, após o início da terapêutica com eculizumab, uma redução na atividade do complemento terminal. Eculizumab reduziu os sinais da atividade da MAT mediada pelo complemento, como demonstrado por um aumento na média da contagem de plaquetas desde o início do estudo até às 26 semanas. A média ( $\pm$  DP) da contagem de plaquetas aumentou de  $88 \pm 42 \times 10^9/l$  no início do estudo para  $281 \pm 123 \times 10^9/l$  ao fim de uma semana; este efeito foi mantido durante as 26 semanas (média ( $\pm$  DP) da contagem de plaquetas na semana 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). A função renal, tal como medido pela TFG<sub>e</sub>, melhorou durante a terapêutica com eculizumab. Nove dos 11 doentes que precisaram de diálise no início do estudo não precisaram de fazer diálise após o dia 15 de estudo do tratamento com eculizumab. As respostas foram similares em todas as idades desde os 5 meses aos 17 anos de idade. No estudo C10-003 na SHUa, as

respostas ao eculizumab foram similares em doentes com e sem mutações identificadas nos genes que codificam as proteínas fator reguladoras fator do complemento ou autoanticorpos contra o fator H.

A tabela 13 resume os resultados da eficácia no estudo C10-003 na SHUa.

**Tabela 13: Resultados da eficácia no estudo prospectivo C10-003 na SHUa**

<b>Parâmetro da Eficácia</b>	<b>1 mês a &lt; 12 anos (N = 18) Às 26 semanas</b>	<b>Todos os doentes (N = 22) Às 26 semanas</b>
Normalização hematológica completa, n (%)	14 (78)	18 (82)
Duração mediana da normalização hematológica completa, semanas (intervalo) <sup>1</sup>	35 (13; 78)	35 (13; 78)
Resposta completa da MAT, n (%)	11 (61)	14 (64)
Duração mediana da resposta completa da MAT, semanas (intervalo) <sup>1</sup>	40 (13; 78)	37 (13; 78)
Estado livre de acontecimentos da MAT, n (%)	17 (94)	21 (96)
IC 95%	NA	77; 99
Taxa diária de intervenções associadas à MAT, mediana (intervalo)		
Antes do tratamento com eculizumab, mediana	NA	0,4 (0; 1,7)
Em tratamento com eculizumab, mediana	NA	0 (0; 1,01)
Melhoria na TFGe $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	16 (89)	19 (86)
Alteração na TFGe ( $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) às 26 semanas, mediana (intervalo)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
Melhoria na DRC de $\geq 1$ estadio, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Estado livre de acontecimentos de SP/PPfc, n (%)	16 (89)	20 (91)
Estado livre de acontecimentos de nova diálise, n (%)	18 (100)	22 (100)
IC 95%	NA	85;100

<sup>1</sup> Até à data limite dos dados (12 de outubro de 2012), com uma mediana de duração da terapêutica com eculizumab de 44 semanas (intervalo: 1 dose a 88 semanas).

O tratamento mais prolongado com eculizumab (mediana de 55 semanas, com um intervalo de 1 dia a 107 semanas) foi associado a um aumento da taxa de melhorias clinicamente significativas em doentes pediátricos e adolescentes com SHUa. Quando o tratamento com eculizumab foi continuado por mais do que 26 semanas, um doente adicional (68% dos doentes no total) atingiu resposta completa da MAT e dois doentes adicionais (91% dos doentes no total) atingiram a normalização hematológica. Na última avaliação, 19 dos 22 doentes (86%) atingiram uma melhoria da TFGe  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> em relação ao início do estudo. Nenhum doente precisou de nova diálise com eculizumab.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Farmacocinética e metabolismo da substância ativa

#### Biotransformação

Os anticorpos humanos são sujeitos à digestão endocítica nas células do sistema reticuloendotelial. Eculizumab contém apenas aminoácidos de ocorrência natural e não possui metabolitos ativos conhecidos. Os anticorpos humanos são predominantemente catabolizados por enzimas lisossômicas em aminoácidos e péptidos pequenos.

#### Eliminação

Não foram realizados estudos específicos para avaliar as vias de excreção/eliminação hepática, renal, pulmonar ou gastrointestinal de eculizumab. Em rins normais, os anticorpos não são excretados, sendo

excluídos da filtração devido ao seu tamanho.

#### Relação(ões) farmacocinética(s)/farmacodinâmica(s)

Em 40 doentes com HPN, utilizou-se um modelo de um compartimento para estimar os parâmetros farmacocinéticos após a administração de doses múltiplas. A depuração média foi de  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, o volume de distribuição médio foi de  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg, e a média da semivida de eliminação foi de  $11,3 \pm 3,4$  dias. O estado estacionário é atingido às 4 semanas utilizando o regime posológico para adultos com HPN.

Em doentes com HPN, a atividade farmacodinâmica está diretamente correlacionada com as concentrações séricas de ecilizumab e a manutenção de níveis mínimos superiores a  $\geq 35$  microgramas/ml resulta num bloqueio essencialmente completo da atividade hemolítica na maior parte dos doentes com HPN.

Foi conduzida uma segunda análise de PK populacional com um modelo padrão de um compartimento utilizando os dados de PK de doses múltiplas de 37 doentes com SHUa que receberam o regime recomendado de ecilizumab nos estudos C08-002A/B e C08-003A/B. Neste modelo, a depuração de ecilizumab num doente típico com SHUa com um peso de 70 kg foi de 0,0139 l/h e o volume de distribuição foi de 5,6 l. A semivida de eliminação foi de 297 h (aproximadamente 12,4 dias).

O segundo modelo de PK populacional foi aplicado aos dados de PK de doses múltiplas de 22 doentes pediátricos com SHUa a receber o regime recomendado de ecilizumab no estudo C10-003 na SHUa. A depuração e volume de distribuição de ecilizumab são dependentes do peso, o que constitui a base para um regime de doses categorizado pelo peso em doentes pediátricos (ver secção 4.2). Os valores da depuração de ecilizumab em doentes pediátricos com SHUa foram de 10,4, 5,3 e 2,2 ml/h com um peso corporal de 70, 30 e 10 kg, respetivamente, e os valores correspondentes do volume de distribuição foram de 5,23, 2,76 e 1,21 l, respetivamente. A semivida de eliminação correspondente permaneceu quase inalterada no intervalo de 349 a 378 h (aproximadamente 14,5 a 15,8 dias).

A depuração e a semivida de ecilizumab foram também avaliadas durante as intervenções de substituição do plasma. A substituição do plasma resultou numa diminuição de aproximadamente 50% nas concentrações do ecilizumab após uma intervenção de 1 hora e a semivida de eliminação do ecilizumab foi reduzida para 52,4 horas.

É recomendada uma posologia suplementar quando ecilizumab é administrado a doentes com SHUa a receberem perfusão ou substituição do plasma (ver secção 4.2).

Todos os doentes com SHUa tratados com ecilizumab, quando administrado como recomendado, demonstraram uma redução rápida e sustentada na atividade do complemento terminal. Em doentes com SHUa, a atividade farmacodinâmica está diretamente correlacionada com as concentrações séricas do ecilizumab e a manutenção de níveis mínimos de aproximadamente 50-100 microgramas/ml resulta num bloqueio essencialmente completo da atividade do complemento terminal em todos os doentes com SHUa.

Os parâmetros PK são consistentes entre as populações de doentes com HPN e SHUa.

A atividade farmacodinâmica medida por concentrações de C5 livre  $< 0,5$  microgramas/ml, está correlacionada com o bloqueio essencialmente completo da atividade do complemento terminal em doentes com HPN e SHUa.

#### Populações especiais

Não foram efetuados estudos dedicados para avaliar a farmacocinética de ecilizumab em populações especiais de doentes identificadas pelo sexo, raça, idade (geriátrica) ou presença de compromisso renal ou hepático.

A análise PK populacional (PopPK) de dados recolhidos nos estudos com eculizumab demonstrou que o sexo, raça, idade (geriátrica) ou presença de compromisso da função renal ou hepática não influenciam a PK de eculizumab.

### População pediátrica

A farmacocinética de eculizumab foi avaliada no estudo M07-005 em doentes pediátricos com HPN (idade entre os 11 e os 18 anos) e nos estudos C08-002, C08-003, C09-001r e C10-003 em doentes pediátricos com SHUa (idade entre os 2 meses e menos de 18 anos). A análise PopPK mostrou que para a HPN e SHUa, o peso corporal foi uma covariável significativa, exigindo uma posologia baseada no peso corporal para os doentes pediátricos.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

A especificidade do eculizumab para o C5 no plasma humano foi avaliada em dois estudos *in vitro*.

A reatividade tecidular cruzada de eculizumab foi determinada por avaliação da ligação a um painel de 38 tecidos humanos. A expressão de C5 no painel de tecidos humanos analisado neste estudo é compatível com relatórios publicados sobre a expressão de C5, na medida em que este foi referido como estando presente nos músculos lisos, músculos estriados e epitélio tubular proximal renal. Não se observou qualquer reatividade tecidular cruzada inesperada.

Não foram efetuados estudos de reprodução com eculizumab em animais devido à ausência de atividade farmacológica nas espécies não humanas.

Num estudo de toxicidade de 26 semanas realizado em ratinhos com um anticorpo de substituição direcionado contra o C5 murino, o tratamento não afetou qualquer um dos parâmetros de toxicidade analisados. A atividade hemolítica no decorrer do estudo foi eficazmente bloqueada em ratinhos, tanto no macho como na fêmea.

Não se observaram quaisquer efeitos claramente relacionados com o tratamento nem quaisquer efeitos adversos nos estudos de toxicologia reprodutiva em ratinhos com um anticorpo de substituição inibidor do complemento terminal, que foi utilizado para avaliar a segurança reprodutiva do bloqueio de C5. Estes estudos incluíram a avaliação da fertilidade e desenvolvimento embrionário precoce, toxicidade do desenvolvimento e desenvolvimento pré e pós-natal.

Na exposição materna ao anticorpo durante a organogénese, foram observados dois casos de displasia retinal e um caso de hérnia umbilical entre as 230 crias nascidas de fêmeas expostas às doses mais elevadas de anticorpo (aproximadamente 4 vezes a dose máxima de eculizumab recomendada em seres humanos com base numa comparação de peso corporal). No entanto, a exposição não aumentou a perda fetal nem a morte neonatal.

Não foram efetuados estudos em animais para avaliar o potencial genotóxico e carcinogénico de eculizumab.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Ácido acético  
Hidróxido de sódio  
Edetato dissódico (EDTA)  
Sorbitol (E420)  
Polissorbato 80 (E433)  
Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos

Após diluição, a estabilidade química e física em utilização foi demonstrada para o seguinte:

- Sacos IV em poliolefina: 14 dias entre 2°C e 8°C, seguidos por um período máximo de 48 horas entre 2°C e 8°C ou à temperatura ambiente
- Sacos IV em PVC: 48 horas entre 2°C e 8°C ou à temperatura ambiente

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado de imediato, os tempos de armazenamento em utilização e condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, habitualmente, não seriam superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Os frascos para injetáveis de BEKEMV na sua embalagem de origem podem ser removidos da refrigeração **apenas por um período único de até 7 dias**. Após este período, o medicamento pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis (vidro de tipo I) com uma rolha elastomérica e um selo de alumínio com tampa destacável.

Apresentação de um frasco para injetáveis.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração, a solução de BEKEMV deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas e descoloração.

### Instruções

A diluição deve ser realizada de acordo com as regras das boas práticas, em particular no que respeita à assepsia.

Retire a quantidade total de BEKEMV do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa estéril.

Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.

Dilua BEKEMV numa concentração final de 5 mg/ml, por adição no saco de perfusão de uma solução injetável de cloreto de sódio de 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio de 4,5 mg/ml (0,45%), ou glucose a 5% em água, como diluente.

O volume final de uma solução diluída de 5 mg/ml é de 60 ml para doses de 300 mg, 120 ml para doses de 600 mg e 180 ml para doses de 900 mg e 240 ml para doses de 1200 mg. A solução deve ser transparente e incolor.

Agite suavemente o saco de perfusão contendo a solução diluída, de modo a garantir uma mistura completa do produto e do diluente.

Deixe a solução diluída atingir a temperatura ambiente antes da administração, por exposição à temperatura ambiente.

Qualquer porção não utilizada remanescente num frasco para injetáveis deve ser eliminada.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1727/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 19 de abril de 2023

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Amgen Singapore Manufacturing  
1 Tuas View Drive  
Singapura 637026

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/EC e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

## Medidas adicionais de minimização do risco

O titular da AIM deverá acordar com cada autoridade nacional competente os detalhes de um sistema de distribuição de medicamento controlado e materiais educacionais, incluindo um cartão de segurança do doente, e deverá implementar esses programas a nível nacional de modo a assegurar que:

1. Todos os profissionais de saúde, que possam prescrever eculizumab, recebam os materiais educacionais apropriados.
2. Todos os doentes tratados com eculizumab recebam um cartão de segurança do doente.
3. A distribuição do medicamento só seja possível após a confirmação escrita de que o doente recebeu ou vai receber a vacinação meningocócica e/ou profilaxia com antibióticos.
4. Sejam enviados avisos de vacinação aos prescritores.

Os materiais educacionais deverão ser acordados com a Autoridade Nacional Competente e devem conter o seguinte:

- Resumo das características do medicamento
- Guia dos médicos para prescrição
- Folheto informativo
- Brochura informativa do doente/dos pais
- Cartão de segurança do doente

Os guias dos médicos para prescrição deverão ser específicos para cada indicação e deverão conter as seguintes mensagens chave:

- O tratamento com eculizumab aumenta o risco de infeção grave e sépsis, especialmente de *Neisseria meningitidis* e outras *Neisseria spp.*, incluindo gonorreia disseminada.
- Todos os doentes têm de ser monitorizados para despistar sinais de infeção meningocócica.
- A necessidade dos doentes de serem vacinados contra a *Neisseria meningitidis* duas semanas antes de receberem eculizumab e/ou receberem profilaxia com antibióticos.
- O requisito de vacinar as crianças contra pneumococos e o *Haemophilus influenzae* antes do tratamento com eculizumab.
- Existe um risco significativo de infeção por *Aspergillus* em doentes tratados com eculizumab. Deve ser recomendado aos profissionais de saúde que procurem fatores de risco e sinais e sintomas de infeção por *Aspergillus*. Devem ser incluídos conselhos práticos para mitigar este risco.
- O risco de reações à perfusão, incluindo anafilaxia e aconselhamento para monitorização pós-perfusão.
- O risco de desenvolver anticorpos ao eculizumab.
- O risco de hemólise grave na sequência da descontinuação e adiamento da administração de eculizumab, seus critérios, a monitorização pós-tratamento e gestão proposta (apenas na HPN).
- Risco de complicações graves da microangiopatia trombótica na sequência da descontinuação e adiamento da administração de eculizumab, seus sinais, sintomas, monitorização e gestão (apenas na SHUa).
- Advertência relativa ao teor de sorbitol e os riscos para os doentes com IHF quando expostos por via intravenosa ao sorbitol.
- Contraindicação para BEKEMV em doentes com IHF (independentemente da idade) e em crianças com idade inferior a 2 anos, que podem ainda não ter sido diagnosticadas com IHF.
- A necessidade de explicar e assegurar o entendimento por parte dos doentes/cuidadores:
  - dos riscos do tratamento com eculizumab
  - dos sinais e sintomas de sépsis/infeção grave e as ações a tomar
  - dos guias dos doentes/cuidadores e seus conteúdos
  - da necessidade de trazer consigo o cartão de segurança do doente e de dizer a qualquer profissional de saúde que ele/ela está a receber o tratamento com eculizumab
  - do requisito de vacinação/profilaxia com antibiótico
  - dos riscos de danos metabólicos graves devidos ao tratamento com BEKEMV se o doente também tiver IHF

Os guias dos doentes/pais deverão ser específicos para cada indicação e deverão conter as seguintes mensagens chave:

- O tratamento com eculizumab aumenta o risco de infeção grave, especialmente de *Neisseria meningitidis* e outras *Neisseria spp.*, incluindo gonorreia disseminada.
- Sinais e sintomas de infeção grave e a necessidade de receber tratamento médico urgente.
- O cartão de segurança do doente e a necessidade de o trazer consigo e de dizer a qualquer profissional de saúde que o esteja a seguir que está a ser tratado com eculizumab.
- A importância da vacinação meningocócica antes do tratamento com eculizumab e/ou de receber profilaxia com antibióticos.
- A necessidade de vacinar as crianças contra pneumococos e o *Haemophilus influenzae* antes do tratamento com eculizumab.
- O risco de reações à perfusão com eculizumab, incluindo anafilaxia e a necessidade de monitorização clínica pós-perfusão.
- Risco de hemólise grave (na HPN) na sequência da descontinuação/adiamento das administrações de eculizumab, seus sinais e sintomas, e a recomendação para consultar o prescriptor antes da descontinuação/adiamento das administrações de eculizumab.
- Risco de complicações graves da microangiopatia trombótica (na SHUa) na sequência da descontinuação/adiamento das administrações de eculizumab, seus sinais e sintomas, e a recomendação para consultar o prescriptor antes da descontinuação/adiamento das administrações de eculizumab.
- Os riscos de danos metabólicos graves (potencialmente fatais) devidos ao tratamento com BEKEMV se o doente também tiver IHF.
- Contraindicação para BEKEMV em doentes com IHF (independentemente da idade) e em bebés e crianças com idade inferior a 2 anos, que podem ainda não ter sido diagnosticadas com IHF.

O cartão de segurança do doente deve conter:

- Sinais e sintomas de infeção e sépsis.
- Aviso para procurar de imediato os cuidados médicos na presença dos sinais e sintomas acima mencionados.
- Informação de que o doente está a receber eculizumab.
- Advertência relativa ao teor de sorbitol e riscos potencialmente fatais dos doentes com IHF que são expostos por via intravenosa a medicamentos que contêm sorbitol.
- Contraindicação para BEKEMV em doentes com IHF (independentemente da idade) e em bebés e crianças com idade inferior a 2 anos, que podem ainda não ter sido diagnosticadas com IHF.
- Contatos a partir dos quais o profissional de saúde pode receber informação adicional.

O Titular de AIM deverá enviar anualmente aos prescritores ou farmacêuticos que prescrevem/dispensam BEKEMV, um aviso de modo a que o prescriptor/farmacêutico verifique se a (re)-vacinação contra a *Neisseria meningitidis* é necessária para os seus doentes a fazer BEKEMV.

**ANEXO III**

**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BEKEMV 300 mg concentrado para solução para perfusão  
eculizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Ácido acético, hidróxido de sódio, edetato dissódico (EDTA), sorbitol, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis de 30 ml (10 mg/ml)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após diluição.  
Após diluição, a concentração final da solução para perfusão é de 5 mg/ml.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Os doentes com intolerância hereditária à frutose (IHF) e crianças < 2 anos de idade não podem receber este medicamento devido ao conteúdo de sorbitol.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1727/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****ETIQUETA DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BEKEMV 300 mg concentrado para solução para perfusão  
eculizumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Um frasco para injetáveis de 30 ml contém 300 mg de eculizumab (10 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Ácido acético, hidróxido de sódio, edetato dissódico (EDTA), sorbitol, polissorbato 80 e água para  
preparações injetáveis.  
Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
1 frasco para injetáveis de 30 ml (10 mg/ml)

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa após diluição.  
Após diluição, a concentração final da solução para perfusão é de 5 mg/ml.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.  
Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/23/1727/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **BEKEMV 300 mg concentrado para solução para perfusão eculizumab**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é BEKEMV e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar BEKEMV
3. Como utilizar BEKEMV
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar BEKEMV
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é BEKEMV e para que é utilizado**

##### **O que é BEKEMV**

BEKEMV contém substância ativa eculizumab que pertence a uma classe de medicamentos chamados anticorpos monoclonais. Eculizumab liga-se e inibe uma proteína específica do organismo que causa inflamação prevenindo assim que o seu organismo ataque e destrua células vulneráveis no sangue ou os rins.

##### **Para que é utilizado BEKEMV**

##### **Hemoglobinúria paroxística noturna**

BEKEMV é utilizado para tratar doentes adultos e crianças com um certo tipo de doença que afeta o sistema sanguíneo chamada Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN). Nos doentes com HPN, os seus glóbulos vermelhos podem ser destruídos, o que leva a valores baixos nas contagens de glóbulos vermelhos (anemia), cansaço, dificuldade no funcionamento, dor, urina escura, falta de ar e coágulos de sangue. Eculizumab pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir as suas próprias células HPN vulneráveis no sangue.

##### **Síndrome hemolítica urémica atípica**

BEKEMV é também utilizado para tratar doentes adultos e crianças com um certo tipo de doença que afeta o sistema sanguíneo e os rins chamada Síndrome Hemolítica Urémica atípica (SHUa). Nos doentes com SHUa, os seus rins e células do sangue, incluindo as plaquetas, podem estar inflamados o que leva a valores baixos nas contagens das células do sangue (trombocitopenia e anemia), perda ou redução da função dos rins, coágulos de sangue, cansaço e dificuldade no funcionamento. Eculizumab pode bloquear a resposta inflamatória do organismo e a sua capacidade de atacar e destruir as suas

próprias células vulneráveis no sangue e dos rins.

## 2. O que precisa de saber antes de utilizar BEKEMV

### Não utilize BEKEMV

- Se tem alergia a eculizumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se tiver intolerância à frutose, uma doença genética rara onde a enzima que digere a frutose não é produzida.
- Crianças com menos de 2 anos de idade não podem receber este medicamento. Este medicamento contém sorbitol e o sorbitol pode ser fatal na intolerância hereditária à frutose (IHF). Em bebés e crianças com menos de 2 anos de idade a IHF poderá ainda não ter sido diagnosticada. (Ver as precauções especiais no final da secção com o título “BEKEMV contém sorbitol”).
- Se não foi vacinado contra a infeção meningocócica a menos que tome antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado.
- Se tem uma infeção meningocócica.

### Advertências e precauções

#### Advertência relativa a infeções meningocócicas e outras infeções por *Neisseria*

O tratamento com BEKEMV pode reduzir a resistência natural a infeções, sobretudo contra determinados organismos causadores de infeção meningocócica (infeção grave no revestimento do cérebro e sépsis) e outras infeções por *Neisseria*, incluindo gonorreia disseminada.

Consulte o seu médico antes de tomar BEKEMV para ter a certeza de que é vacinado contra a *Neisseriameningitidis*, um organismo que causa infeção meningocócica, pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento, ou que toma antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas após ter sido vacinado.

Garanta que a sua vacinação meningocócica está atualizada. É necessário estar também ciente de que a vacinação pode não prevenir este tipo de infeção. De acordo com as recomendações nacionais, o seu médico poderá considerar que necessita de medidas suplementares para prevenir a infeção.

Se estiver em risco de contrair gonorreia, aconselhe-se com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

#### Sintomas de infeção meningocócica

Dada a importância da rapidez na identificação e no tratamento de determinados tipos de infeção em doentes que recebem BEKEMV, ser-lhe-á fornecido um cartão, que terá de ter sempre consigo, com uma listagem dos sintomas de desencadeamento específicos. Este cartão chama-se “Cartão de Segurança do Doente”.

Se apresentar algum dos seguintes sintomas, deve informar de imediato o seu médico:

- dores de cabeça com náuseas ou vômitos
- dores de cabeça com rigidez no pescoço ou nas costas
- febre
- erupção na pele
- confusão
- dores musculares fortes associadas a sintomas do tipo gripal
- sensibilidade à luz

## Tratamento para a infecção meningocócica em viagem

Se estiver a viajar numa região remota, onde não lhe seja possível contactar o seu médico ou onde se encontre temporariamente impossibilitado de receber tratamento médico, o seu médico pode tomar providências no sentido de passar uma receita, como medida de prevenção, para um antibiótico que combata a *Neisseria meningitidis* e que deve levar consigo. Se apresentar algum dos sintomas acima referidos, tome os antibióticos, tal como lhe foram receitados. Tenha em mente que deve consultar um médico logo que possível, mesmo que se sinta melhor depois de ter tomado os antibióticos.

### **Infeções**

Antes de iniciar BEKEMV, informe o seu médico se sofre de quaisquer infeções.

### **Reações alérgicas**

BEKEMV contém uma proteína e as proteínas podem causar reações alérgicas em algumas pessoas.

### **Crianças e adolescentes**

Os doentes com menos de 18 anos de idade têm de ser vacinados contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas.

### **Idosos**

Não existem precauções especiais necessárias no tratamento de pessoas com 65 ou mais anos de idade.

### **Outros medicamentos e BEKEMV**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### Mulheres com potencial para engravidar

Deve considerar-se a utilização de um método contraceptivo eficaz durante e até 5 meses depois do tratamento, em mulheres que possam engravidar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

A influência de BEKEMV sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas é desprezável ou nula.

### **BEKEMV contém sorbitol**

Este medicamento contém 50 mg de sorbitol em cada ml.

O sorbitol é uma fonte de frutose. Se tiver (ou se o seu filho tiver) intolerância hereditária à frutose (IHF), uma doença genética rara, você (ou o seu filho) não pode receber este medicamento. Os doentes com IHF não conseguem digerir a frutose deste medicamento, o que pode causar efeitos secundários graves.

Tem de informar o seu médico antes de receber este medicamento se você (ou o seu filho) tem IHF ou se o seu filho deixou de poder ingerir alimentos ou bebidas doces, porque se sente enjoado, com vômitos ou se fica com efeitos desagradáveis como inchaço, dores de estômago ou diarreia.

## Sódio

BEKEMV contém sódio quando diluído com cloreto de sódio.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Quando diluído com solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), este medicamento contém 0,34 g de sódio (principal componente de sal de cozinha/ sal de mesa) por 180 ml na dose máxima. Isto é equivalente a 17,0% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Deve tomar isto em consideração caso esteja numa dieta controlada de sódio.

Quando diluído com solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%), este medicamento contém 0,18 g de sódio (principal componente de sal de cozinha/ sal de mesa) por 180 ml na dose máxima, equivalente a 9,0% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Deve tomar isto em consideração caso esteja numa dieta controlada de sódio.

Caso o seu profissional de saúde dilua os frascos para injetáveis de BEKEMV com solução de glucose 5%, este medicamento é praticamente “isento de sódio”.

## Polissorbato 80

Este medicamento contém 3,0 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis (frascos para injetáveis de 30 ml), o que é equivalente a 0,3 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes adultos e doentes pediátricos, com um peso corporal superior a 10 kg, e é equivalente a 0,6 mg/kg ou menos, com a dose máxima para doentes pediátricos, com um peso corporal de 5 a < 10 kg. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se você/o seu filho tiver quaisquer alergias conhecidas.

### 3. Como utilizar BEKEMV

Pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com BEKEMV, o seu médico administrará uma vacina contra a infeção meningocócica, caso não lhe tenha sido previamente administrada ou se o prazo da sua vacinação tiver sido ultrapassado. Se a sua criança estiver abaixo da idade de vacinação ou se você não tiver sido vacinado pelo menos 2 semanas antes de iniciar o tratamento com BEKEMV, o seu médico irá prescrever-lhe antibióticos para reduzir o risco de infeção até 2 semanas depois de ter sido vacinado.

O seu médico irá administrar à sua criança com idade inferior a 18 anos uma vacina contra o *Haemophilus influenzae* e infeções pneumocócicas de acordo com as recomendações nacionais de vacinação para cada grupo etário.

### Instruções para uso adequado

O tratamento será administrado pelo seu médico ou outro prestador de cuidados de saúde através da perfusão de uma diluição do frasco para injetáveis de BEKEMV a partir de um saco de perfusão, por meio de um tubo, diretamente numa das suas veias. É aconselhável que o início dos seus tratamentos, a chamada fase inicial, se prolongue por 4 semanas e que seja seguida por uma fase de manutenção.

### Se utilizar este medicamento para tratar a HPN

Para adultos:

- Fase inicial:

Todas as semanas, ao longo das quatro primeiras semanas, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de BEKEMV diluído. Cada perfusão consistirá numa dose de 600 mg (2 frascos para injetáveis de 30 ml) e demorará 25 – 45 minutos (35 minutos ± 10 minutos).

- Fase de manutenção:
- Na quinta semana, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de BEKEMV diluído numa dose de 900 mg (3 frascos para injetáveis de 30 ml) ao longo de um período de 25 – 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos).  
Após a quinta semana, o seu médico administrará 900 mg de BEKEMV diluído, de duas em duas semanas, sob a forma de um tratamento a longo prazo.

#### Se utilizar este medicamento para tratar SHUa

Para adultos:

- Fase inicial:

Todas as semanas, ao longo das quatro primeiras semanas, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de BEKEMV diluído. Cada perfusão consistirá numa dose de 900 mg (3 frascos para injetáveis de 30 ml) e demorará 25 – 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos).

- Fase de manutenção:
- Na quinta semana, o seu médico administrará uma perfusão intravenosa de BEKEMV diluído numa dose de 1200 mg (4 frascos para injetáveis de 30 ml) ao longo de um período de 25 – 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos).
- Após a quinta semana, o seu médico administrará 1200 mg de BEKEMV diluído, de duas em duas semanas, sob a forma de um tratamento a longo prazo.

Para crianças e adolescentes:

- As crianças e adolescentes com HPN ou SHUa, e que tenham 40 kg ou um peso superior, são tratados com a posologia para adultos.
- As crianças e adolescentes com HPN ou SHUa, e que tenham um peso inferior a 40 kg, necessitam de uma dose inferior com base no seu peso. O seu médico calculará esta dose.

Para crianças e adolescentes com HPN ou SHUa com idade superior a 2 anos e peso corporal inferior a 40 kg:

<b>Peso corporal do doente</b>	<b>Fase inicial</b>	<b>Fase de manutenção</b>
30 a < 40 kg	600 mg por semana durante as primeiras 2 semanas	900 mg na semana 3; seguidos de 900 mg a cada 2 semanas
20 a < 30 kg	600 mg por semana durante as primeiras 2 semanas	600 mg na semana 3; seguidos de 600 mg a cada 2 semanas
10 a < 20 kg	600 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 2 semanas
5 a < 10 kg	300 mg em dose única na semana 1	300 mg na semana 2; seguidos de 300 mg a cada 3 semanas

Os indivíduos submetidos a substituição do plasma podem receber doses adicionais de BEKEMV.

Após cada perfusão, ficará em observação durante cerca de uma hora. As instruções do seu médico devem ser cuidadosamente seguidas.

#### **Se receber mais BEKEMV do que deveria**

Caso suspeite de que lhe foi administrada acidentalmente uma dose de BEKEMV superior à prescrita, consulte o seu médico.

## **Caso se tenha esquecido de uma consulta para receber BEKEMV**

Caso se esqueça de uma consulta, contacte de imediato o seu médico e consulte a secção abaixo “Se parar de utilizar BEKEMV”.

### **Se parar de utilizar BEKEMV para a HPN**

A interrupção ou a paragem do tratamento com BEKEMV pode provocar um retorno dos sintomas de HPN, com maior gravidade, pouco depois. O seu médico discutirá consigo os possíveis efeitos indesejáveis e explicará os riscos. O seu médico quererá monitorizá-lo de perto, pelo menos, durante 8 semanas.

Os riscos de parar o tratamento com BEKEMV incluem um aumento da destruição dos glóbulos vermelhos, o que pode causar:

- Uma diminuição significativa das contagens de glóbulos vermelhos (anemia),
- Confusão ou alteração no estado de alerta,
- Dor no peito ou angina de peito,
- Um aumento do nível de creatinina sérica (problemas com os rins), ou
- Trombose (coagulação do sangue).

Se tiver algum destes sintomas, contacte o seu médico.

### **Se parar de utilizar BEKEMV para a SHUa**

A interrupção ou paragem do tratamento com BEKEMV pode provocar um retorno dos sintomas da SHUa. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicará os riscos. O seu médico quererá monitorizá-lo de perto.

Os riscos de parar o tratamento com BEKEMV incluem um aumento da inflamação das plaquetas, o que pode causar:

- Uma diminuição significativa das plaquetas (trombocitopenia),
- Um aumento significativo na destruição dos glóbulos vermelhos,
- Redução da quantidade de urina (problemas nos rins),
- Um aumento nos níveis de creatinina sérica (problemas nos rins),
- Confusão ou alteração do estado de alerta,
- Dor no peito, ou angina de peito,
- Falta de ar, ou
- Trombose (coagulação do sangue).

Se tiver algum destes sintomas contacte o seu médico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. O seu médico discutirá consigo os efeitos indesejáveis possíveis e explicará os benefícios e riscos de BEKEMV antes do tratamento.

O efeito indesejável mais grave foi sépsis meningocócica. Se apresentar algum dos sintomas de infeção meningocócica (ver secção 2 Advertência relativa à infeção meningocócica e outras infeções por *Neisseria*), deve informar imediatamente o seu médico.

Se tiver dúvidas sobre o significado dos efeitos indesejáveis abaixo indicados, peça ao seu médico que lhe dê uma explicação.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- dores de cabeça

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção nos pulmões (pneumonia), constipação (nasofaringite), infecção do sistema urinário (infecção do trato urinário)
- contagem de glóbulos brancos baixa (leucopenia), diminuição dos glóbulos vermelhos o que faz com que a pele fique pálida ou causa fraqueza e falta de ar
- incapacidade de dormir
- tonturas, tensão arterial elevada
- infecção do trato respiratório superior, tosse, dor na garganta (dor orofaríngea), bronquite, herpes labial (herpes simplex)
- diarreia, vômitos, náuseas, dor abdominal, erupção na pele, perda de cabelo (alopecia), comichão na pele (prurido)
- dor nas articulações (braços e pernas), dor nos membros (braços e pernas)
- febre (pirexia), sensação de cansaço (fadiga), sintomas do tipo gripal
- reação relacionada com a perfusão

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- infecção grave (infecção meningocócica), sépsis, choque séptico, infecção viral, infecção do trato respiratório inferior, gastroenterite (infecção gastrointestinal), cistite
- infecção, infecção fúngica, acumulação de pus (abscesso), tipo de infecção da pele (celulite), gripe, sinusite, infecção nos dentes (abscesso), infecção das gengivas
- número relativamente pequeno de plaquetas no sangue (trombocitopenia), valor baixo de linfócitos - um tipo específico de glóbulos brancos (linfopenia), sentir os batimentos do coração (palpitações)
- reação alérgica grave que causa dificuldade em respirar ou tonturas (reação anafilática), hipersensibilidade
- perda de apetite
- depressão, ansiedade, alterações de humor, alterações do sono
- formiguelo numa parte do corpo (parestesia), tremores, alterações do paladar (disgeusia), desmaio
- visão desfocada
- zumbido nos ouvidos, vertigens
- desenvolvimento súbito e rápido de tensão arterial extremamente elevada, tensão arterial baixa, afrontamentos, alterações nas veias
- dispnéia (dificuldade em respirar), hemorragia nasal, nariz entupido (congestão nasal), irritação na garganta, corrimento nasal (rinorreia)
- inflamação no peritônio (o tecido que reveste a maioria dos órgãos no abdómen), prisão de ventre, desconforto no estômago após as refeições (dispepsia), distensão abdominal
- urticária, vermelhidão da pele, pele seca, pontos vermelhos ou púrpura sob a pele, transpiração aumentada, inflamação da pele
- câibras musculares, dores musculares, dor nas costas e pescoço, dor óssea
- alterações renais, dificuldade ou dor ao urinar (disúria), sangue na urina
- ereção espontânea do pênis
- inchaço (edema), desconforto no peito, sensação de fraqueza (astenia), dor no peito, dor no local da perfusão, arrepios
- aumento das enzimas do fígado, diminuição da proporção do volume do sangue que é ocupado pelos glóbulos vermelhos, diminuição na proteína dos glóbulos vermelhos que transporta o oxigénio

**Raros** (podem afetar até 1 em 1 000 pessoas)

- infecção por fungos (infecção por *Aspergillus*), infecção nas articulações (artrite bacteriana), infecção por *Haemophilus*, impetigo, doença transmitida sexualmente por bactérias (gonorreia)
- tumor da pele (melanoma), alterações da medula óssea
- destruição dos glóbulos vermelhos (hemólise), aglutinação dos glóbulos vermelhos, fator de coagulação anormal, coagulação anormal do sangue
- doença relacionada com a hiperatividade da tiroide (doença de Grave's)

- sonhos involuntários
- irritação dos olhos
- nódulos negros
- refluxo involuntário dos alimentos do estômago, dor nas gengivas
- pele e/ou olhos amarelados (icterícia)
- alteração da cor da pele
- espasmo do músculo da boca, inchaço das articulações
- alterações menstruais
- saída anormal do medicamento administrado para fora da veia, sensação estranha no local da perfusão, sensação de calor

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar BEKEMV**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Os frascos para injetáveis de BEKEMV na sua embalagem de origem podem ser removidos da refrigeração **apenas por um período único de até 7 dias**. Após este período, o medicamento pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Após a diluição, o produto deve ser utilizado nas 24 horas subsequentes.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de BEKEMV**

- A substância ativa é eculizumab (300 mg/30 ml num frasco para injetáveis, correspondentes a uma concentração de 10 mg/ml).
- Os outros componentes são:
  - ácido acético,
  - hidróxido de sódio,
  - edetato dissódico (EDTA),
  - sorbitol (E420, ver secção 2 “BEKEMV contém sorbitol”),
  - polissorbato 80
  - água para preparações injetáveis

BEKEMV contém sódio e polissorbato 80. Ver secção 2.

## Qual o aspeto de BEKEMV e conteúdo da embalagem

BEKEMV é apresentado na forma de concentrado para solução para perfusão (30 ml num frasco para injetáveis – embalagem com 1 frasco para injetáveis).

BEKEMV é uma solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

## Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

## Fabricante

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

### 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

### Nederland

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

### Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel.: +372 586 09553

### Norge

Amgen AB  
Tlf: +47 23308000

### Ελλάδα

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

### Österreich

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

**Espanha**

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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em.**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Instruções de utilização para profissionais de saúde que manuseiam BEKEMV**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde.

**1. Como é apresentado BEKEMV?**

Cada frasco para injetáveis de BEKEMV contém 300 mg da substância ativa em 30 ml de solução do produto.

## 2. Antes da administração

A diluição deve ser realizada de acordo com as regras das boas práticas, em particular no que respeita à assepsia.

BEKEMV deve ser preparado para administração por um profissional de saúde qualificado utilizando técnica asséptica.

- Inspecione visualmente a solução de BEKEMV para a deteção de partículas e descoloração.
- Retire a quantidade necessária de BEKEMV do(s) frasco(s) para injetável(eis) utilizando uma seringa estéril.
- Transfira a dose recomendada para um saco de perfusão.
- Dilua BEKEMV para uma concentração final de 5 mg/ml (concentração inicial dividida por 2) adicionando a quantidade adequada de diluente ao saco de perfusão.
  - Para doses de 300 mg, use 30 ml de BEKEMV (10 mg/ml) e adicione 30 ml de diluente.
  - Para doses de 600 mg, use 60 ml de BEKEMV e adicione 60 ml de diluente.
  - Para doses de 900 mg, use 90 ml de BEKEMV e adicione 90 ml de diluente.
  - Para doses de 1200 mg, use 120 ml de BEKEMV e adicione 120 ml de diluente.O volume final de uma solução diluída de BEKEMV 5 mg/ml é de 60 ml para doses de 300 mg, 120 ml para doses de 600 mg, 180 ml para doses de 900 mg ou 240 ml para doses de 1200 mg.
- Os diluentes são solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução injetável de cloreto de sódio 4,5 mg/ml (0,45%) ou glucose a 5% em água.
- Agite suavemente o saco de perfusão contendo a solução diluída de BEKEMV de modo a garantir uma mistura completa do medicamento e do diluente.
- Deixe a solução diluída aquecer até à temperatura ambiente [18°C – 25°C] antes da administração, por exposição à temperatura ambiente.
- A solução diluída não pode ser aquecida no micro-ondas nem utilizando qualquer outra fonte de calor, excetuando a temperatura ambiente.
- Elimine qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.
- A solução diluída de BEKEMV pode ser conservada a 2°C – 8°C por um período máximo de 24 horas antes da administração.

## 3. Administração

- Não administre BEKEMV como uma injeção intravenosa rápida ou bólus.
- BEKEMV só deve ser administrado por perfusão intravenosa.
- A solução diluída de BEKEMV deve ser administrada por perfusão intravenosa durante 25 a 45 minutos (35 minutos  $\pm$  10 minutos) em adultos e 1 – 4 horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos, por linha intravenosa, uma bomba tipo seringa ou uma bomba de perfusão. Não é necessário proteger a solução diluída de BEKEMV da luz durante a administração ao doente.

O doente deve ficar sob observação durante uma hora após a perfusão. No caso da ocorrência de um acontecimento adverso durante a administração de BEKEMV, a perfusão pode ser abrandada ou interrompida segundo o critério do médico. No caso de diminuição da velocidade da perfusão, o tempo total de administração não pode exceder duas horas em adultos e quatro horas em doentes pediátricos com idade inferior a 18 anos.

## 4. Instruções especiais de manuseamento e conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Os frascos para injetáveis de BEKEMV na sua embalagem original podem ser removidos da refrigeração **apenas por um período único de até 7 dias**. Após este período, o medicamento pode voltar a ser colocado no frigorífico.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no rótulo do frasco para injetáveis após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.