

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BEKEMV 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Eculizumab este un anticorp umanizat monoclonal (de tip IgG2/4κ), produs într-o linie de celule CHO prin tehnologie ADN recombinant.

Un flacon de 30 ml conține eculizumab 300 mg (10 mg/ml).

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml de soluție conține 50 mg sorbitol. Fiecare flacon conține 1 500 mg sorbitol.
Fiecare flacon conține 3.0 mg polisorbitat 80 (30 ml mg pe flacon).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Soluție transparentă până la opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu pH 5,2.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BEKEMV este indicat pentru tratarea adulților și copiilor cu

- hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). Dovezi privind beneficiile clinice sunt demonstrate la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) ce indică o activitate intensă a bolii, indiferent de antecedentele legate de transfuzii (vezi pct. 5.1).
- sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

BEKEMV trebuie administrat de către personalul medical și sub supravegherea unui medic specializat în abordarea terapeutică a pacienților cu tulburări hematologice și renale.

La pacienții care au prezentat o bună toleranță a perfuziilor la clinică, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor la domiciliu. Administrarea perfuziilor la domiciliu trebuie luată în urma evaluării și recomandării medicului curant. Perfuziile la domiciliu trebuie administrate de către un profesionist calificat din domeniul sănătății.

Doze

HPN la adulți

Schema de dozaj pentru HPN pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de încărcare cu durata de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de încărcare: 600 mg BEKEMV, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni
- Perioada de întreținere: 900 mg BEKEMV, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 900 mg BEKEMV administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile (vezi pct. 5.1).

SHUa la adulți

Schema de dozaj pentru SHUa la pacienții adulți (≥ 18 ani) constă dintr-o perioadă de încărcare de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere:

- Perioada de încărcare: 900 mg BEKEMV, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute), săptămânal, în primele 4 săptămâni.
- Perioada de întreținere: 1 200 mg BEKEMV, administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute) în a cincea săptămână, urmate de 1 200 mg BEKEMV administrate prin perfuzie intravenoasă cu durata de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute) la intervale de 14 ± 2 zile (vezi pct. 5.1).

Copii și adolescenți, în HPN și SHUa

Pacienții copii și adolescenți cu HPN și respectiv SHUa cu greutatea corporală ≥ 40 kg sunt tratați conform recomandărilor de dozare pentru adulți.

BEKEMV este contraindicat la copii cu vârsta sub 2 ani (vezi pct. 4.3).

La pacienții copii și adolescenți cu HPN și SHUa cu vârsta peste 2 ani și cu greutatea corporală sub 40 kg, schema de dozaj cu BEKEMV constă în:

Greutatea corporală a pacientului	Perioada de încărcare	Perioada de întreținere
între 30 și < 40 kg	600 mg săptămânal în primele 2 săptămâni	900 mg în săptămâna 3; apoi 900 mg la fiecare 2 săptămâni
între 20 și < 30 kg	600 mg săptămânal în primele 2 săptămâni	600 mg în săptămâna 3; apoi 600 mg la fiecare 2 săptămâni
între 10 și < 20 kg	600 mg ca doză unică în săptămâna 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 2 săptămâni
între 5 și < 10 kg	300 mg ca doză unică în săptămâna 1	300 mg în săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 3 săptămâni

Ecuzumab nu a fost studiat la pacienții cu HPN a căror greutate este mai mică de 40 kg. Doza de ecuzumab care trebuie administrată la copii și adolescenți cu HPN cu greutatea sub 40 kg este identică cu cea din recomandările de administrare a dozei bazate pe greutate oferite pentru copiii și adolescenții cu SHUa. Pe baza datelor farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD) disponibile la pacienții cu SHUa și HPN tratați cu ecuzumab, se preconizează ca această schemă terapeutică bazată pe greutatea corporală pentru pacienții copii și adolescenți să aibă ca rezultat un profil de eficacitate și siguranță similar cu cel observat la adulți.

Sunt necesare doze suplimentare de BEKEMV în cazul terapiilor concomitente cu PF/SP/TP (plasmafereză sau schimb de plasmă sau transfuzie cu plasmă proaspătă congelată), așa cum se descrie mai jos:

Tip de terapie cu plasmă	Cea mai recentă doză de BEKEMV	Doza suplimentară de BEKEMV, cu fiecare intervenție terapeutică cu PF/SP/TP	Timp de administrare a dozei suplimentare de BEKEMV
Plasmafereză sau schimb de plasmă	300 mg	300 mg pentru fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă	În decurs de 60 minute după fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă
	≥ 600 mg	600 mg pentru fiecare sesiune de plasmafereză sau schimb de plasmă	
Transfuzie cu plasmă proaspătă congelată	≥ 300 mg	300 mg pentru fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată	Cu 60 minute înainte de fiecare transfuzie de plasmă proaspătă congelată

Abrevieri: PF/SP/TP = plasmafereză/schimb de plasmă/transfuzie cu plasmă

Monitorizarea tratamentului

Pacienții cu SHUa trebuie monitorizați în vederea identificării semnelor și simptomelor de microangiopatie trombotică (MAT) (vezi pct. 4.4 Monitorizare de laborator în SHUa).

Se recomandă continuarea tratamentului cu BEKEMV pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care condițiile clinice impun întreruperea tratamentului cu BEKEMV (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

BEKEMV poate fi administrat la pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste. Nu există dovezi conform cărora sunt necesare precauții speciale, atunci când sunt tratate persoanele vârstnice – deși experiența privind utilizarea ecilizumab la acest grup de pacienți este încă limitată.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea BEKEMV nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

BEKEMV nu trebuie administrat intravenos rapid și nici în bolus. BEKEMV trebuie administrat exclusiv sub formă de perfuzie intravenoasă, conform descrierii de mai jos.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Soluția diluată de BEKEMV trebuie administrată intravenos, în decurs de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute) la pacienții adulți și în decurs de 1 – 4 ore la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, în perfuzie simplă, pe injectomat sau pe pompă de perfuzie. În timpul administrării, nu e necesară protejarea de lumină a soluției diluate de BEKEMV.

Pacienții trebuie monitorizați timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrării BEKEMV, rata de perfuzie poate fi scăzută sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă rata de perfuzie este scăzută, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două ore la adulți și patru ore la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Există date de siguranță limitate care susțin administrarea perfuziilor la domiciliu, se recomandă precauții suplimentare în cazul pregătirii administrării perfuziilor la domiciliu, cum ar fi disponibilitatea tratamentului de urgență a reacțiilor la perfuzare sau a anafilaxiei.

Reacțiile la perfuzare sunt descrise la pct. 4.4 și 4.8.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la eculizumab sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

BEKEMV este contraindicat la subiecții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). Înainte de inițierea tratamentului, IEF trebuie exclusă din afecțiunile clinice specifice vârstei (vezi pct. 4.4).

BEKEMV este contraindicat la sugari și copii cu vârsta sub 2 ani, deoarece este posibil să nu fie încă diagnosticați cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) (vezi pct. 4.4).

Tratamentul cu BEKEMV nu trebuie inițiat la pacienții (vezi pct. 4.4):

- cu infecție netratată cu *Neisseria meningitidis*
- nevaccinați recent împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care li se administrează tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu se așteaptă ca BEKEMV să afecteze componenta aplastică a anemiei la pacienții cu HPN.

Infecție meningococică

Datorită mecanismului său de acțiune, utilizarea BEKEMV crește sensibilitatea pacientului la infecția meningococică (provocată de *Neisseria meningitidis*). Boala meningococică se poate produce din cauza oricărui serogrup. Pentru a reduce riscul infecției, toți pacienții trebuie să fie vaccinați cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a li se administra BEKEMV, cu excepția cazului în care întârzierea tratamentului cu BEKEMV depășește riscurile de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienților cărora li se inițiază tratamentul cu BEKEMV la mai puțin de 2 săptămâni de la administrarea unui vaccin tetravalent împotriva infecțiilor meningococice trebuie să li se administreze un tratament profilactic cu antibiotice adecvate, cu o durată de 2 săptămâni de la vaccinare. Se recomandă vaccinurile contra serogrupurilor A, C, Y și W 135, pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Vaccinul împotriva serogrupului B, acolo unde este disponibil, este de asemenea recomandat. Pacienții trebuie vaccinați în conformitate cu ghidurile medicale curente privind vaccinările.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN și SHUa, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum este hemoliza (HPN) și MAT (SHUa). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Este posibil ca vaccinarea să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie avute în vedere recomandările oficiale privind utilizarea corespunzătoare a chimioterapicelor antibacteriene. S-au raportat cazuri de infecție meningococică severă sau letală la pacienții tratați cu eculizumab. Sepsisul este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu eculizumab (vezi pct. 4.8). Se recomandă monitorizarea tuturor pacienților pentru observarea primelor

semne ale infecției meningococice, examinarea imediată în cazul suspectării infecției și tratament antibiotic adecvat, dacă este cazul.

Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și cum să se adreseze fără întârziere pentru a obține asistență medicală. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre avantajele și riscurile tratamentului cu BEKEMV și trebuie să asigure pacienților o broșură de informare și un card pentru siguranța pacienților (vezi prospectul pentru descriere).

Alte infecții sistemice

Datorită mecanismului său de acțiune, tratamentul cu BEKEMV trebuie să fie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Pacienții pot prezenta sensibilitate crescută la infecții, în special cele determinate de *Neisseria* și de bacterii încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specii de *Neisseria* (altele decât *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Se recomandă informarea pacienților prin prospectul medicamentului, pentru a crește gradul de conștientizare legat de posibilitatea apariției unor infecții grave și pentru a identifica semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să informeze pacienții cu privire la profilaxia gonoreei.

Reacții la perfuzare

Administrarea BEKEMV poate determina reacții la perfuzare sau imunogenitate, care pot provoca reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie). În studiile clinice, 1 (0,9%) pacient cu miastenia gravis generalizată refractară (MGg) a dezvoltat o reacție la perfuzare, ceea ce a necesitat întreruperea administrării eculizumab. Niciun pacient cu HPN sau SHUa nu a dezvoltat reacții la perfuzare în urma cărora să fie necesară întreruperea administrării eculizumab. Administrarea BEKEMV trebuie întreruptă la toți pacienții care prezintă reacții la perfuzare, asigurându-se tratamentul medical adecvat.

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu eculizumab pot apărea anticorpi anti-eculizumab. Nu s-a observat nicio corelație aparentă între apariția anticorpilor și răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu BEKEMV, se recomandă ca pacienții cu HPN și SHUa să inițieze imunizările în conformitate cu ghidurile de vaccinare curente. În afară de aceasta, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu minimum 2 săptămâni înainte de tratamentul cu BEKEMV, cu excepția cazului în care riscul pe care îl comportă întârzierea tratamentului cu BEKEMV depășește riscul de a dezvolta o infecție meningococică. Pacienții care inițiază tratamentul cu BEKEMV la mai puțin de 2 săptămâni după ce le-a fost administrat un vaccin meningococic tetravalent trebuie să primească un tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare. Se recomandă utilizarea vaccinurilor contra serogrupurilor A, C, Y și W 135, pentru prevenirea serogrupurilor meningococice frecvent patogene. Vaccinul împotriva serogrupului B, acolo unde este disponibil, este de asemenea recomandat (vezi infecție meningococică).

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva *Haemophilus influenzae* și infecțiilor pneumococice și trebuie să urmeze cu strictețe recomandările naționale de vaccinare pentru fiecare grupă de vârstă.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. În consecință, pacienții cu boli mediate de complement, inclusiv HPN și SHUa, pot prezenta semne și simptome crescute ale bolii subiacente, cum este hemoliza (HPN) și MAT (SHUa). Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista simptomele bolii după vaccinarea recomandată.

Tratament anticoagulant

Tratamentul cu BEKEMV nu trebuie să conducă la modificarea tratamentului anticoagulant.

Monitorizare de laborator în HPN

Pacienții cu HPN trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare, inclusiv prin valorile serice de lactat dehidrogenază (LDH). De asemenea, pacienții cu HPN tratați cu BEKEMV trebuie monitorizați pentru depistarea hemolizei intravasculare prin măsurarea valorilor LDH și poate fi necesară modificarea dozei în timpul schemei recomandate de dozaj, de 14 ± 2 zile, în timpul fazei de întreținere (până la fiecare 12 zile).

Monitorizare de laborator în SHUa

Pacienții cu SHUa cărora li se administrează tratament cu BEKEMV trebuie monitorizați pentru depistarea microangiopatiei trombotice prin măsurarea numărului de trombocite, valorilor serice ale LDH și ale creatininei serice și ar putea necesita modificarea dozei în cadrul schemei de dozaj recomandată, de 14 ± 2 zile, în timpul fazei de întreținere (până la fiecare 12 zile).

Întreruperea tratamentului pentru HPN

Dacă pacienții cu HPN întrerup tratamentul cu BEKEMV, aceștia trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea semnelor și simptomelor hemolizei intravasculare grave. Hemoliza gravă se identifică prin valori serice de LDH mai mari decât valorile anterioare tratamentului, asociate cu oricare dintre următoarele elemente: o scădere absolută mai mare de 25% a mărimii clonei de HPN (în absența diluției datorate transfuziei) în interval de o săptămână sau mai scurt; o valoare a hemoglobinei de < 5 g/dl sau o scădere de > 4 g/dl în interval de o săptămână sau mai scurt; angină; modificări ale stării mintale; o creștere de 50% a creatininemiei; sau tromboză. Pacienții care întrerup tratamentul cu BEKEMV trebuie monitorizați timp de minimum 8 săptămâni pentru a se detecta hemoliza gravă sau alte reacții.

În cazul în care se produce o hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu BEKEMV, se vor avea în vedere următoarele proceduri/tratamente: transfuzie (masă eritrocitară) sau exsanguinotransfuzie dacă eritrocitele HPN reprezintă $> 50\%$ din totalul eritrocitelor măsurate prin citometrie în flux; tratament anticoagulant; corticosteroizi; sau reluarea tratamentului cu BEKEMV. În studiile clinice HPN, 16 pacienți au întrerupt regimul de tratament cu ecilizumab. Nu au fost depistate semne de hemoliză gravă.

Întreruperea tratamentului pentru SHUa

La unii pacienți, au fost observate complicații ale microangiopatiei trombotice (MAT) în decurs de 4 săptămâni până la 127 săptămâni după întreruperea tratamentului cu ecilizumab. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare numai dacă aceasta este justificată din punct de vedere medical.

În studiile clinice privind SHUa, 61 pacienți (21 pacienți copii și adolescenți) au întrerupt tratamentul cu ecilizumab, cu o perioadă de urmărire mediană de 24 săptămâni. S-au observat 15 complicații severe ale microangiopatiei trombotice (MAT) la 12 pacienți în urma întreruperii tratamentului și 2 complicații severe ale MAT au apărut la alți 2 pacienți cărora li s-a administrat ecilizumab în schema de dozaj scăzut, în afara schemelor de dozaj aprobate (vezi pct. 4.2). Complicațiile severe ale MAT au apărut la pacienți indiferent dacă aceștia prezentau sau nu o mutație genetică identificată, polimorfism cu grad mare de risc sau autoanticorpi. La acești pacienți au apărut complicații medicale grave suplimentare, inclusiv agravare severă a funcției renale, spitalizare asociată bolii și progresia la boală renală în stadiul final ce a necesitat dializă. În pofida reinițierii tratamentului cu ecilizumab în urma întreruperii, progresia la boală renală în stadiul final a apărut la un pacient.

Dacă pacienții cu SHUa întrerup tratamentul cu BEKEMV, ei trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de complicații severe ale microangiopatiei trombotice. Monitorizarea poate fi insuficientă pentru prognozarea sau prevenirea complicațiilor severe ale microangiopatiei trombotice la pacienții cu SHUa în urma întreruperii tratamentului cu BEKEMV.

Complicațiile severe ale microangiopatiei trombotice după întreruperea tratamentului pot fi identificate prin (i) oricare doi, sau măsurarea repetată a oricăruia dintre următorii indicatori: o scădere de 25% sau mai mult a numărului trombocitelor comparată cu valoarea inițială sau cu valoarea maximă înregistrată în timpul tratamentului cu BEKEMV; o creștere de 25% sau mai mult a valorii creatininei serice, comparate cu valoarea inițială sau cu valoarea minimă înregistrată în timpul tratamentului cu BEKEMV; sau o creștere de 25% sau mai mult a valorii serice a LDH comparate cu valoarea inițială sau cu valoarea minimă înregistrată în timpul tratamentului cu BEKEMV; sau (ii) oricare din următoarele: status mintal alterat sau convulsii; angină sau dispnee; sau tromboză.

În cazul în care apar complicații severe ale microangiopatiei trombotice după întreruperea tratamentului cu BEKEMV, trebuie luată în considerare reluarea tratamentului cu BEKEMV, terapie suportivă cu SP/TP sau măsuri suportive adecvate specifice în funcție de organ, inclusiv suport renal prin dializă, suport respirator cu ventilație mecanică sau tratament anticoagulant.

Materiale cu caracter educativ

Toți medicii care intenționează să prescrie BEKEMV trebuie să se asigure că sunt familiarizați cu ghidul de prescriere destinat medicului. Medicii trebuie să discute cu pacienții despre beneficiile și riscurile tratamentului cu BEKEMV și să le pună la dispoziție broșura cu informații pentru pacient și cardul pentru siguranța pacientului.

Pacienții trebuie instruiți să solicite imediat asistență medicală în cazul în care prezintă febră, cefalee asociată cu febră și/sau rigiditatea cefei sau sensibilitate la lumină, deoarece aceste semne pot indica o infecție meningococică.

Excipienți cu efect cunoscut

Conținutul de sorbitol

Fiecare ml de soluție conține 50 mg sorbitol (E420). Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) nu trebuie să utilizeze acest medicament. La pacienții cu IEF cu vârsta peste 2 ani, se dezvoltă o aversiune spontană pentru alimentele care conțin fructoză și poate fi combinată cu apariția simptomelor (vărsături, tulburări gastro-intestinale, apatie, întârziere în creșterea în înălțime și greutate). Prin urmare, o anamneză detaliată privind simptomele IEF trebuie efectuată fiecărui pacient înainte de administrarea BEKEMV. În caz de administrare accidentală și suspiciune de intoleranță la fructoză, perfuzia trebuie oprită imediat, glicemia normală trebuie restabilită și funcția organelor trebuie să fie stabilizată prin terapie intensivă (vezi pct 4.3).

Sugarii și copiii (cu vârsta sub 2 ani) nu pot fi încă diagnosticați cu IEF. Medicamentele (conținând sorbitol/fructoză) administrate intravenos pot pune în pericol viața și trebuie contraindicate la această populație (vezi pct. 4.2 și 4.3).

Conținutul de sodiu

Flacoanele de BEKEMV conțin sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conțin sodiu”. La diluare cu soluție de glucoză 5%, medicamentul practic „nu conține sodiu”.

Odată diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), acest medicament conține 0,34 g sodiu per 180 ml, echivalent cu 17,0% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Odată diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), acest medicament conține 0,18 g sodiu per 180 ml, echivalent cu 9,0% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Polisorbat 80

Acest medicament conține 3.0 mg polisorbat 80 în fiecare flacon (flacon de 30 ml), care este echivalent cu 0,3 mg/kg sau mai puțin la doza maximă pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu greutate corporală mai mare de 10 kg și este echivalent cu 0.6 mg/kg sau mai puțin la doza maximă pentru copii și adolescenți cu greutate corporală între 5 și <10 kg. Polisorbati pot provoca reacții alergice.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza efectului inhibitor potențial al ecilizumabului asupra citotoxicității dependente de complement a rituximabului, ecilizumabul poate scădea efectele farmacodinamice preconizate ale rituximabului.

S-a demonstrat că schimbul de plasmă (SP), plasmafereza (PF) și transfuzia cu plasmă proaspătă congelată (TP) reduc concentrațiile serice de ecilizumab. În aceste situații este necesară o doză suplimentară de ecilizumab. Vezi pct. 4.2 pentru recomandări în cazul tratamentului concomitent cu SP, PF sau TP.

Utilizarea concomitentă a ecilizumabului cu imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) poate reduce eficacitatea ecilizumabului. Se recomandă monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a ecilizumabului.

Utilizarea concomitentă a ecilizumabului cu blocați ai receptorilor Fc neonatali (FcRn) poate să scadă expunerile sistemice și poate reduce eficacitatea ecilizumabului. Se recomandă monitorizarea îndeaproape pentru depistarea unei eficacități reduse a ecilizumab.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea contracepției adecvate în scopul prevenirii sarcinii în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză de tratament cu ecilizumab.

Sarcina

Nu există studii bine controlate la femeile gravide tratate cu ecilizumab. Datele provenite de la un număr limitat de sarcini expuse la ecilizumab (rezultatele a mai puțin de 300 sarcini) indică faptul că nu există un risc crescut de malformații fetale sau toxicitate feto-neonatală. Cu toate acestea, din cauza absenței unor studii bine controlate, rămân unele incertitudini. Prin urmare, se recomandă o analiză individuală a raportului beneficiu/risc înainte de începerea și în timpul tratamentului cu ecilizumab la femeile gravide. Dacă un atare tratament este considerat necesar în timpul sarcinii, se recomandă o monitorizare maternă și fetală atentă, conform ghidurilor locale.

La animale, nu s-au efectuat studii privind efectele ecilizumab asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Se știe că, la om, imunoglobulina umană IgG traversează bariera feto-placentară și, astfel, ecilizumab ar putea determina inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale. De aceea, BEKEMV nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat, deoarece datele limitate disponibile sugerează că eculizumab nu se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza limitărilor datelor disponibile, beneficiile alăptării din punct de vedere al dezvoltării și sănătății trebuie luate în considerare în conjuncție cu necesitatea clinică a administrării de eculizumab la mamă și cu orice reacții adverse posibile asupra copilului alăptat, cauzate de eculizumab sau de afecțiunea de fond a mamei.

Fertilitatea

Nu a fost efectuat niciun studiu specific cu eculizumab cu privire la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BEKEMV nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

S-au obținut date de susținere privind siguranța din 33 studii clinice, care au inclus 1 555 pacienți expuși la eculizumab în populații cu boli mediate de complement, inclusiv HPN, SHUa, miastenia gravis generalizată refractară (MGg) și tulburarea din spectrul neuromielitei optice (TSNMO). Cea mai frecventă reacție adversă raportată a fost cefaleea (apărută în majoritatea cazurilor în faza incipientă a administrării), iar cea mai gravă reacție adversă a fost infecția meningococică.

Tabelul reacțiilor adverse

Tabelul 1 redă reacțiile adverse observate din raportările spontane și în studii clinice finalizate cu eculizumab, inclusiv studii privind HPN, SHUa, MGg refractară și TSNMO. Reacțiile adverse raportate ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$) sau rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$) în urma tratamentului cu eculizumab sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de termenul preferat. În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacții adverse raportate în cadrul studiilor clinice efectuate cu eculizumab, inclusiv la pacienți cu HPN, SHUa, MGg și TSNMO refractară, precum și în experiența ulterioară punerii pe piață

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)
Infecții și infestări		Pneumonie, infecție a tractului respirator superior, bronșită, rinofaringită, infecție de tract urinar, herpes oral	Infecție meningococică ^b , sepsis, șoc septic, peritonită, infecție a tractului respirator inferior, infecție micotică, infecție virală, abces ^a , celulită, gripă, infecție gastro-intestinală, cistită, infecție, sinuzită, gingivită	Aspergiloză ^c , artrită bacteriană ^c , infecție gonococică a tractului genitourinar, infecție cu <i>Haemophilus</i> , impetigo
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				Melanom malign, sindrom mielodisplazic
Tulburări hematologice și limfatice		Leucopenie, anemie	Trombocitopenie, limfopenie	Hemoliză*, factor anormal de coagulare, aglutinarea eritrocitelor, coagulopatie
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică, hipersensibilitate	
Tulburări endocrine				Boala Grave
Tulburări metabolice și de nutriție			Scăderea apetitului alimentar	
Tulburări psihice		Insomnie	Depresie, anxietate, oscilații ale dispoziției, tulburare de somn	Vise anormale
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Amețeală	Parestezie, tremor, disgeuzie, sincopă	
Tulburări oculare			Vedere încetșată	Iritație conjunctivală
Tulburări acustice și vestibulare			Tinitus, vertij	
Tulburări cardiace			Palpitații	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1 000 și < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 și < 1/1 000)
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială	Hipertensiune arterială accelerată, hipotensiune arterială, bufeuri, afectări venoase	Hematom
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Tuse, durere orofaringiană	Dispnee, epistaxis, iritație a gâtului, congestie nazală, rinoree	
Tulburări gastro-intestinale		Diaree, vărsături, greață, durere abdominală	Constipație, dispepsie, distensie abdominală	Boală de reflux gastroesofagian, durere gingivală
Tulburări hepatobiliare				Icter
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie	Urticarie, eritem, peteșii, hiperhidroză, xerodermie, dermatită	Depigmentarea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților	Spasme musculare, durere osoasă, durere de spate, durere a gâtului	Trismus, tumefacție articulară
Tulburări renale și ale căilor urinare			Insuficiență renală, disurie, hematurie	
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Erecție peniană spontană	Tulburare menstruală
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Febră, fatigabilitate, boală asemănătoare gripei	Edem, disconfort toracic, astenie, durere toracică, durere la locul perfuzării, frisoane	Extravazare, parestezie la locul perfuzării, bufeuri
Investigații diagnostice			Creșterea alanin-aminotransferazei, creșterea aspartat-aminotransferazei, creșterea gama-glutamilttransferazei, scăderea hematocritului, scăderea hemoglobinei	Testul Coombs pozitiv ^c
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție la perfuzie		

Studii incluse: astm (C07-002), SHUa (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomiozită (C99-006), MGg refractară (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Tulburare din spectrul neuromielitei optice (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), psoriazis (C99-007), AR (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), SHU-ECTS (C11-001), LES (C97-002). Versiune MedDRA 26.1.

* Vezi „Descrierea reacțiilor adverse selectate”.

^a Abcesele includ următorul grup de termeni preferați (TP): abces al membrului, abces colonic, abces renal, abces subcutanat, abces dentar, abces hepatic, abces perirectal, abces rectal.

^b Infecția meningococică include următorul grup de TP: infecție meningococică, sepsis cu meningococ, meningită meningococică.

^c RA identificate în raportările de după punerea pe piață.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul tuturor studiilor clinice, reacția adversă cea mai gravă a constituit-o sepsisul meningococic, care este o manifestare frecventă a infecțiilor meningococice la pacienții tratați cu eculizumab (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate alte cazuri de infecții cu specii de *Neisseria*, inclusiv sepsis cu *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* nespecificată.

Anticorpul la eculizumab au fost detectați la pacienții cu HPN și SHUa. Similar tuturor proteinelor, există potențial de imunogenitate.

Au fost raportate cazuri de hemoliză în urma omiterii sau administrării cu întârziere a unor doze de eculizumab în studiile clinice privind HPN (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice privind SHUa au fost raportate cazuri de complicații ale microangiopatiei trombotice în urma omiterii sau administrării cu întârziere a unor doze de eculizumab (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

La pacienții copii și adolescenți cu HPN (cu vârsta cuprinsă între 11 și sub 18 ani) incluși în studiul M07-005 privind HPN efectuat la copii și adolescenți, profilul de siguranță a părut similar cu cel observat la pacienții adulți cu HPN. Cea mai frecventă reacție adversă raportată la pacienții copii și adolescenți a fost cefaleea.

La pacienții copii și adolescenți cu SHUa (cu vârsta cuprinsă între 2 luni și sub 18 ani) incluși în studiile privind SHUa C08-002, C08-003, C09-001r și C10-003, profilul de siguranță pare să fie similar cu cel observat la pacienții adulți cu SHUa. Profilurile de siguranță la diferitele subgrupe de vârstă ale copiilor și adolescenților par să fie similare.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu au fost raportate diferențe generale cu privire la siguranță între pacienții vârstnici (≥ 65 ani) și pacienții mai tineri (< 65 ani) cu MGg refractară (vezi pct. 5.1).

Pacienți cu alte patologii

Date de siguranță din alte studii clinice

Date suplimentare de siguranță au fost obținute în urma a 12 studii clinice finalizate, care au inclus 934 pacienți cărora li s-a administrat tratamentul cu eculizumab, în cazul altor tipuri de boli decât HPN, SHUa, MGg refractară sau TSNMO. A existat un pacient nevaccinat diagnosticat cu glomerulonefrită membranoasă idiopatică și care a dezvoltat meningită meningococică. Reacțiile adverse raportate la pacienții cu alte boli decât HPN, SHUa, MGg refractară sau TSNMO au fost

similare cu cele raportate la pacienții cu HPN, SHUa, MGg refractară sau TSNMO (vezi tabelul 1 de mai sus). Nu s-au constatat reacții adverse specifice în aceste studii clinice.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj în cadrul niciunui studiu clinic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai complementului, codul ATC: L04AJ01.

BEKEMV este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente; www.ema.europa.eu.

BEKEMV este un anticorp monoclonal umanizat recombinant de tip IgG_{2/4k}, care se leagă de proteina complementară umană C5 și inhibă activarea complementului terminal. Anticorpul BEKEMV conține regiuni constante umane și regiuni murinice determinate complementar grefate pe regiunile cadru umane variabile de lanțuri ușoare și grele. BEKEMV este compus din două lanțuri grele de 448 aminoacizi și două lanțuri ușoare de 214 aminoacizi și are o masă moleculară de aproximativ 148 kDa.

BEKEMV este produs într-o linie de celule CHO și purificat prin epurare și cromatografie cu schimb de ioni. Procesul general de producere a substanței active mai cuprinde inactivare virală specifică și etapele de eliminare.

Mecanism de acțiune

Ecuzumab, substanța activă din BEKEMV, este un inhibitor al fazei finale de activare a complementului care are afinitate mare de legare, specifică, la nivelul fracțiunii C5 a complementului, inhibând astfel separarea sa în C5a și C5b și împiedicând generarea complexului final al complementului C5b-9. Ecuzumab păstrează componentele timpurii ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și eliminarea („clearance”) complexelor imune.

La pacienții cu HPN, tratamentul cu BEKEMV blochează activarea necontrolată a complementului terminal și hemoliza intravasculară mediată de complement rezultată.

Concentrațiile serice ale ecuzumabului, de aproximativ 35 micrograme/ml, sunt suficiente pentru inhibarea practic completă a hemolizei intravasculare complement terminal-mediate la majoritatea pacienților cu HPN.

În HPN, administrarea cronică a BEKEMV a avut ca rezultat o reducere rapidă și durabilă a activității hemolitice mediate de complement.

La pacienții cu SHUa tratamentul cu ecuzumab blochează activarea necontrolată a complementului terminal și a microangiopatiei trombotice mediate de complement rezultante. Toți pacienții tratați cu ecuzumab, când a fost administrat conform recomandărilor, au prezentat o reducere rapidă și durabilă

a activității complementului terminal. Concentrații serice ale eculizumabului de aproximativ 50 - 100 micrograme/ml sunt suficiente pentru inhibarea practic completă a activității complementului terminal la toți pacienții cu SHUa.

În SHUa, administrarea îndelungată de eculizumab a avut ca rezultat o reducere rapidă și durabilă a microangiopatiei trombotice mediate de complement.

Eficacitate și siguranță clinică

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Siguranța și eficacitatea administrării eculizumab la pacienții HPN cu hemoliză au fost evaluate într-un studiu randomizat dublu-orb, placebo-controlat, pe o perioadă de 26 săptămâni (C04-001). Pacienții cu HPN au fost tratați, de asemenea, cu eculizumab într-un studiu cu un singur braț cu durată de 52 săptămâni (C04-002) și într-un studiu extins pe termen lung (E05-001). Pacienților li s-a efectuat vaccinarea meningococică înainte de începerea tratamentului cu eculizumab. În toate studiile, doza de eculizumab a fost de 600 mg la intervale de 7 ± 2 zile, timp de 4 săptămâni, urmată apoi de 900 mg la 7 ± 2 zile, apoi de 900 mg la intervale de 14 ± 2 zile, pe durata studiului. Eculizumab a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în decurs de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute). Un studiu observațional neintervențional de registru la pacienții cu HPN (M07-001) a fost de asemenea inițiat, pentru a caracteriza istoricul natural al HPN la pacienții netratați și rezultatele clinice pe durata tratamentului cu eculizumab.

În studiul C04-001 (TRIUMPH), pacienții HPN cu cel puțin 4 transfuzii în ultimele 12 luni, confirmarea citometrică de flux de minimum 10% de celule (clona) HPN și un număr de trombocite de cel puțin 100 000/microlitru, au fost tratați randomizat fie cu eculizumab (n = 43), fie cu placebo (n = 44). Înainte de randomizare, toți pacienții au traversat o perioadă de observare inițială pentru a confirma nevoia de transfuzie cu eritrocite și pentru a se identifica concentrația de hemoglobină („nivel predefinit”) care va caracteriza rezultatul stabilizării și transfuziei de hemoglobină pentru fiecare pacient. Nivelul predefinit de hemoglobină a fost de până la 9 g/dl la pacienții care prezentau simptome și de până la 7 g/dl la pacienții care nu prezentau simptome. Obiectivele primare de evaluare a eficacității au fost reprezentate de stabilizarea hemoglobinei (pacienții care mențin concentrația de hemoglobină deasupra unui nivel predefinit și evită transfuzia de eritrocite pe întreaga perioadă de 26 săptămâni), precum și de cerințele de transfuzie sanguină. Oboseala și calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate au constitui obiectivele secundare relevante de evaluare a eficacității.

Hemoliza a fost monitorizată în principal prin măsurarea valorilor serice ale LDH, iar proporția de eritrocite HPN a fost monitorizată prin citometrie de flux. Pacienții cărora li se administrau inițial anticoagulanți și corticosteroizi sistemici au continuat aceste tratamente. Principalele caracteristici inițiale au fost compensate (vezi tabelul 2).

În studiul necontrolat C04-002 (SHEPHERD), pacienții cu HPN, cu cel puțin o transfuzie în ultimele 24 luni și cu un număr de trombocite de cel puțin 30 000/microlitru, au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de 52 săptămâni. Administrarea simultană de medicamente antitrombotice s-a făcut la 63% dintre pacienți, iar cea de corticosteroizi sistemici, la 40% dintre pacienți. Caracteristicile inițiale sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Demografia pacienților și caracteristicile acestora în C04-001 și C04-002

	C04-001		C04-002
Parametru	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	Ecuzumab N = 97
Vârstă medie (DS)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sex – feminin (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Istoric de anemie aplastică sau MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)

	C04-001		C04-002
Parametru	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	Ecuzumab N = 97
Administrare simultană de anticoagulante (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Administrare simultană de corticosteroizi sau tratamente imunosupresive (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Tratament întrerupt	10	2	1
PRBC în ultimele 12 luni (mediană (Q1, Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Valoare medie a Hb (g/dl) la nivelul predefinit (DS)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Valorile LDH înainte de tratament (mediană, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Hemoglobină liberă la momentul inițial (mediană, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

În studiul TRIUMPH, pacienții tratați cu ecuzumab au prezentat o reducere semnificativă a hemolizei ($p < 0,001$), având ca rezultat ameliorarea anemiei, dovedită prin stabilizarea valorilor hemoglobinei și prin reducerea necesității de transfuzie de masă eritocitară, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi tabelul 3). Aceste efecte s-au manifestat la pacienții din toate cele trei grupuri de transfuzii de masă eritocitară anterioare studiului (4 – 14 unități, 15 – 25 unități, > 25 unități). După 3 săptămâni de tratament cu ecuzumab, pacienții au raportat reducerea oboselei și ameliorarea calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate. Datorită dimensiunilor eșantionului și a duratei studiului, nu s-au putut evalua efectele ecuzumab asupra evenimentelor tromboembolice. În cazul studiului SHEPHERD, 96 din 97 pacienți înrolați au încheiat experimentul (unul a decedat în urma unui eveniment tromboembolic). Pe durata tratamentului, s-a constatat o reducere susținută a hemolizei intravasculare, măsurată prin valori serice de LDH, ceea ce a condus la creșterea evitării transfuziei, reducerea necesității de transfuzie de masă eritocitară și reducerea stării de oboseală (vezi tabelul 3).

Tabelul 3. Rezultate privind eficacitatea în studiile C04-001 și C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	Valoare - P	Ecuzumab N = 97	Valoare - P
Procentul pacienților cu valori stabilizate de hemoglobină, la încheierea studiului	0	49	< 0,001	N/A	
PRBC transfuzate în timpul tratamentului (mediană)	10,0	0	< 0,001	0	< 0,001
Evitarea transfuziei în timpul tratamentului (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
Valori LDH la încheierea studiului (mediană, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
ASC LDH la încheierea studiului (mediană, U/l × zi)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Ecuzumab N = 43	Valoare - P	Ecuzumab N = 97	Valoare - P
Hemoglobină liberă la încheierea studiului (mediană, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Oboseală (mărimea efectului)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Rezultatele din studiul C04-002 se referă la comparații pretratament – posttratament.

Dintre cei 195 pacienți aparținând studiilor C04-001, C04-002 și altor studii inițiale, pacienții cu HPN tratați cu ecuzumab au fost înrolați într-un studiu extins pe termen lung (E05-001). Toți pacienții au înregistrat o reducere a hemolizei intravasculare pentru o perioadă totală de expunere la ecuzumab cuprinsă între 10 și 54 luni. S-a manifestat o reducere a ratei evenimentelor tromboembolice pe durata tratamentului cu ecuzumab, comparativ cu aceeași perioadă de timp în faza de pretratament. Totuși, aceste constatări au apărut în studii clinice necontrolate.

Studiul de registru privind HPN (M07-001) a fost utilizat pentru evaluarea eficacității ecuzumab la pacienții cu HPN fără istoric de transfuzii de masă eritrocitară. Acești pacienți prezentau o activitate intensă a bolii, definită prin hemoliză mare ($LDH \geq 1,5 \times LSN$) și prezența unuia sau mai multor simptome clinice asociate: oboseală, hemoglobinurie, durere abdominală, respirație dificilă (dispnee), anemie (hemoglobină < 100 g/l), eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfație sau disfuncție erectilă.

În studiul de registru privind HPN, s-a observat o reducere a hemolizei și simptomelor asociate la pacienții tratați cu ecuzumab. După 6 luni, pacienții tratați cu ecuzumab care nu aveau în antecedente transfuzii cu masă eritrocitară prezentau valori semnificativ scăzute ($p < 0,001$) ale LDH (valoare mediană a LDH de 305 U/l; vezi tabelul 4). Mai mult, 74% dintre pacienții fără antecedente de transfuzie tratați cu ecuzumab au înregistrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere clinic ale scorului FACIT-oboeseală (adică, o creștere de 4 puncte sau mai mult) și 84% ale scorului oboeseli EORTC (adică, o scădere de 10 puncte sau mai mult).

Tabelul 4. Rezultate privind eficacitatea (valorile LDH și FACIT-oboeseală) la pacienții cu HPN fără istoric de transfuzii în studiul M07-001

	M07-001
Parametru	Ecuzumab Fără transfuzii
Valoarea LDH la momentul inițial (mediană, U/l)	N = 43 1 447
Valoarea LDH la 6 luni (mediană, U/l)	N = 36 305
Scorul FACIT-oboeseală la momentul inițial (mediană)	N = 25 32
Scorul FACIT-oboeseală la ultima evaluare disponibilă (mediană)	N = 31 44

FACIT-oboeseală se măsoară pe o scală între 0 și 52, valorile mai mari indicând o oboeseală mai mică

Sindromul hemolitic uremic atipic

Eficacitatea ecuzumab în tratamentul SHUa a fost evaluată în patru studii prospective controlate, trei la pacienți adulți și adolescenți (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), unul la pacienți copii și

adolescenți (C10-003), care au inclus 100 de pacienți, și într-un studiu retrospectiv (C09-001r), care a inclus 30 pacienți.

Studiul C08-002A/B a fost un studiu prospectiv, controlat, deschis, care a inclus pacienți cu SHUa în faza de debut, care manifestau semne clinice de microangiopatie trombotică, având valori ale trombocitelor de $\leq 50 \times 10^9/l$, în pofida SP/TP și care aveau valori ale LDH și ale creatininei serice peste limitele superioare normale. Studiul C08-003A/B a fost un studiu prospectiv, controlat, deschis, care a implicat pacienți cu SHUa cu durată mai extinsă, care nu prezentau manifestări clinice evidente de microangiopatie trombotică și care primeau terapie cronică cu SP/TP (≥ 1 sesiune de tratament cu SP/TP la fiecare două săptămâni și nu mai mult de 3 sesiuni de SP/TP pe săptămână, timp de cel puțin 8 săptămâni înaintea primei doze). Pacienții din ambele studii prospective au fost tratați cu eculizumab timp de 26 săptămâni și majoritatea pacienților au fost înrolați într-un studiu deschis extins, pe termen lung. Toți pacienții înrolați în ambele studii prospective aveau un nivel al ADAMTS-13 de peste 5%.

Pacienților li s-a administrat un vaccin meningococic înainte de a le fi administrat eculizumab sau au primit tratament antibiotic profilactic adecvat timp de 2 săptămâni după vaccinare. În toate studiile, doza de eculizumab la pacienții adulți și adolescenți cu SHUa a fost de 900 mg la fiecare 7 ± 2 zile, timp de 4 săptămâni, urmate de 1 200 mg după 7 ± 2 zile, apoi 1 200 mg la fiecare 14 ± 2 zile pe toată perioada studiului. Eculizumab a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă, timp de 35 minute. Regimul de dozare pentru pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală mai mică de 40 kg a fost definit pe baza unei simulări farmacocinetice (FC) care a identificat doza recomandată și programul de administrare în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 4.2).

Obiectivele primare de evaluare a eficacității au inclus modificarea valorilor inițiale ale trombocitelor în studiul C08-002A/B și absența reacțiilor adverse de microangiopatie trombotică (MAT) în studiul C08-003A/B. Alte obiective au inclus frecvența intervențiilor în cazul MAT, normalizarea hematologică, răspunsul complet în cazul MAT, modificări ale valorilor LDH, funcția renală și calitatea vieții. Absența reacțiilor adverse de MAT a fost definită ca absența, timp de cel puțin 12 săptămâni, a următoarelor: scăderea numărului de trombocite cu $> 25\%$ față de valoarea inițială, SP/TP și dializă nouă. Intervențiile în cazul MAT au fost definite ca SP/TP sau dializă nouă. Normalizarea hematologică a fost definită ca normalizarea numărului de trombocite și a valorilor LDH, menținută pe parcursul a ≥ 2 măsurători consecutive, timp de ≥ 4 săptămâni. Răspunsul complet în cazul MAT a fost definit ca normalizare hematologică și o reducere $\geq 25\%$ a valorilor creatininei serice, menținută pe parcursul a ≥ 2 măsurători consecutive timp de ≥ 4 săptămâni. Caracteristicile inițiale sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Date demografice și caracteristici ale pacienților din studiile C08-002A/B și C08-003A/B

Parametru	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	Eculizumab N = 20
Timpul scurs de la primul diagnostic până la includerea în studiu în luni, mediană (min., max.)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Timpul scurs de la manifestarea clinică curentă a MAT până la includerea în studiu, în luni, mediană (min., max.)	< 1 (< 1 ; 4)	9 (1, 45)
Numărul de sesiuni SP/TP în cadrul manifestării clinice curente de MAT, mediană (min., max.)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Numărul de sesiuni SP/TP în cele 7 zile anterioare primei doze de eculizumab, mediană, (min., max.)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Numărul mediu inițial de trombocite ($\times 10^9/l$) (DS)	109 (32)	228 (78)
Valoarea medie inițială a LDH (U/l) (DS)	323 (138)	223 (70)
Pacienți fără mutații identificate, n (%)	4 (24)	6 (30)

În studiul C08-002A/B privind SHUa, pacienților li s-a administrat eculizumab timp de cel puțin 26 săptămâni. După terminarea perioadei inițiale de tratament de 26 săptămâni, majoritatea pacienților a continuat să primească tratament cu eculizumab prin înrolarea într-un studiu de extensie. În studiul C08-002A/B privind SHUa, durata mediană a tratamentului cu eculizumab a fost de aproximativ 100 săptămâni (interval cuprins între 2 săptămâni și 145 săptămâni).

După începerea tratamentului cu eculizumab s-a observat o reducere a activității complementului terminal și o creștere a numărului de trombocite, comparativ cu nivelul inițial. Reducerea activității complementului terminal a fost observată la toți pacienții după începerea tratamentului cu eculizumab. Tabelul 6 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C08-002A/B privind SHUa. Toate valorile obiectivelor de evaluare a eficacității s-au îmbunătățit sau s-au menținut pe durata celor 2 ani de tratament. Răspunsul complet în cazul MAT s-a menținut la toți respondenții. Atunci când tratamentul a fost continuat timp de peste 26 săptămâni, doi pacienți suplimentari au obținut și menținut un răspuns complet în cazul MAT ca urmare a normalizării valorii LDH (1 pacient) și a scăderii creatininei serice (2 pacienți).

Funcția renală, măsurată prin RFG_e, s-a îmbunătățit și s-a menținut în timpul tratamentului cu eculizumab. Patru dintre cei cinci pacienți care necesitau dializă la intrarea în studiu au putut întrerupe dializa pe perioada tratamentului cu eculizumab și un pacient a necesitat o nouă dializă. Pacienții au raportat o îmbunătățire a calității vieții (QoL) în ceea ce privește starea de sănătate.

În studiul C08-002A/B privind SHUa, răspunsurile la tratamentul cu eculizumab au fost similare la pacienții cu și fără mutații identificate în genele care codifică proteinele factorului de reglare al complementului.

În studiul C08-003A/B privind SHUa, pacienților li s-a administrat eculizumab timp de cel puțin 26 săptămâni. După terminarea perioadei inițiale de tratament de 26 săptămâni, majoritatea pacienților a continuat să primească tratament cu eculizumab prin înrolarea într-un studiu de extensie. În studiul C08-003A/B privind SHUa, durata mediană a tratamentului cu eculizumab a fost de aproximativ 114 săptămâni (interval cuprins între 26 săptămâni și 129 săptămâni). Tabelul 6 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C08-003A/B privind SHUa. În studiul C08-003A/B privind SHUa, răspunsurile la tratamentul cu eculizumab au fost similare la pacienții cu și fără mutații identificate în genele care codifică proteinele factorului de reglare al complementului. Reducerea activității complementului terminal a fost observată la toți pacienții după începerea tratamentului cu eculizumab. Toate valorile obiectivelor de evaluare a eficacității s-au îmbunătățit sau s-au menținut pe durata celor 2 ani de tratament. Răspunsul complet în cazul MAT s-a menținut la toți respondenții. Atunci când tratamentul a fost continuat timp de peste 26 săptămâni, șase pacienți suplimentari au obținut și menținut un răspuns complet în cazul MAT ca urmare a scăderii creatininei serice. Niciun pacient nu a necesitat o nouă dializă în cazul tratamentului cu eculizumab. Funcția renală, măsurată prin valoarea mediană a RFG_e, a crescut în timpul tratamentului cu eculizumab.

Tabelul 6. Rezultate privind eficacitatea în studiile prospective C08-002A/B și C08-003A/B privind SHUa

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	La 26 săptămâni	La 2 ani ¹	La 26 săptămâni	La 2 ani ¹
Normalizarea numărului de trombocite Toți pacienții, n (%) (ÎI 95%)	14 (82) (57-96)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68 - 99)	18 (90) (68-99)
Pacienții cu o valoare inițială anormală, n/n (%)	13/15 (87)	13/15 (87)	1/3 (33)	1/3 (33)
Absența reacțiilor adverse de MAT, n (%) (ÎI 95%)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)

	C08-002A/B N=17		C08-003A/B N=20	
	La 26 săptămâni	La 2 ani ¹	La 26 săptămâni	La 2 ani ¹
Frecvența intervențiilor în cazul MAT Frecvența zilnică pre-eculizumab, mediană (min., max.) Frecvența zilnică pe durata eculizumab (min., max.) Valoare P	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0, 0,31) $P < 0,0001$	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0, 0,31) $P < 0,0001$	0,23 (0,05; 1,09) 0 $P < 0,0001$	0,23 (0,05; 1,09) 0 $P < 0,0001$
Îmbunătățiri ale BRC ≥ 1 etapă n (%) (ÎÎ 95%)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Modificări ale RFG ml/min și 1,73 m ² : mediană (interval)	20 (-1, 98)	28 (3, 82)	5 (-1, 20)	11 (-42, 30)
Îmbunătățirea RFG ≥ 15 ml/min și 1,73 m ² , n (%) (ÎÎ 95%)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Modificări ale Hgb > 20 g/l, n (%) (ÎÎ 95%)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Normalizare hematologică, n (%) (ÎÎ 95%)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Răspuns complet în cazul MAT, n (%) (ÎÎ 95%)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ La data opririi colectării datelor (20 aprilie 2012)

² Studiul C08-002: 3 pacienți au primit tratament cu medicamente stimulatoare ale eritropoiezei (MSE), care a fost întrerupt după începerea tratamentului cu eculizumab

³ Studiul C08-003: 8 pacienți au primit tratament cu medicamente stimulatoare ale eritropoiezei (MSE); la 3 dintre aceștia, acest tratament a fost întrerupt în timpul tratamentului cu eculizumab

În studiul C10-004 privind SHUa au fost înrolați 41 pacienți care manifestau semne de microangiopatie trombotică (MAT). Pentru a se califica pentru înrolare, pacienților li se cerea să aibă numărul de trombocite $<$ limita inferioară a intervalului normal (LIN), dovezi de hemoliză, cum ar fi creșterea valorii LDH în ser, precum și valoarea creatininei serice peste limitele superioare ale normalului, fără să necesite dializă cronică. Vârsta mediană a pacienților a fost de 35 ani (interval cuprins între 18 și 80 ani). Toți pacienții înrolați în studiul C10-004 privind SHUa aveau un nivel al ADAMTS-13 peste 5%. Cincizeci și unu la sută dintre pacienți prezentau o mutație identificată a factorului de reglare a complementului sau auto-anticorpi. În total, unui număr de 35 de pacienți li s-a administrat SP/TP înainte de tratamentul cu eculizumab. Tabelul 7 prezintă sumarul caracteristicilor inițiale cheie și legate de boală ale pacienților înrolați în studiul C10-004 privind SHUa.

Tabelul 7. Caracteristicile inițiale ale pacienților înrolați în studiul C10-004 privind SHUa

Parametru	Studiul C10-004 privind SHUa N = 41
Timpul de la diagnosticarea cu SHUa până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,79 (0,03, 311)
Timpul de la manifestarea clinică actuală a MAT până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,52 (0,03, 19)
Număr de trombocite inițial ($\times 10^9/l$), mediană (min, max)	125 (16, 332)
LDH inițial (U/l), mediană (min, max)	375 (131, 3318)
RFG inițial (ml/min și 1,73 m ²), mediană (min, max)	10 (6, 53)

Pacienților din cadrul studiului C10-004 privind SHUa li s-a administrat tratament cu eculizumab timp de minim 26 săptămâni. După finalizarea perioadei de tratament inițiale de 26 săptămâni, majoritatea pacienților au optat pentru continuarea administrării dozei pe termen lung.

După începerea tratamentului cu eculizumab, s-au observat scăderea activității complementului terminal și o creștere a numărului de trombocite comparativ cu valorile inițiale. Eculizumab a redus semnele de MAT mediată de complement, modificare indicată printr-o creștere a numărului mediu de trombocite după 26 săptămâni comparativ cu valorile inițiale. În cadrul studiului C10-004 privind SHUa, numărul mediu ($\pm$ DS) de trombocite a crescut de la $119 \pm 66 \times 10^9/l$, la evaluarea inițială, la $200 \pm 84 \times 10^9/l$ după o săptămână; acest efect s-a menținut pe durata celor 26 săptămâni (număr mediu ($\pm$ DS) de trombocite în săptămâna 26: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Funcția renală, măsurată prin RFG, s-a îmbunătățit în timpul tratamentului cu eculizumab. Douăzeci din cei 24 pacienți care necesitau dializă la momentul inițial au putut întrerupe dializa pe durata tratamentului cu eculizumab. Tabelul 8 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C10-004 privind SHUa.

Tabelul 8. Rezultate privind eficacitatea în studiul prospectiv C10-004 privind SHUa

Parametru de eficacitate	Studiul C10-004 privind SHUa (N = 41) La 26 săptămâni
Modificarea numărului de trombocite până la sfârșitul săptămânii 26 ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Normalizare hematologică, n (%) Durata mediană a normalizării hematologice, exprimată în săptămâni (interval) ¹	36 (88) 46 (10, 74)
Răspuns complet în cazul MAT, n (%) Durata mediană a manifestării răspunsului complet în cazul MAT, exprimată în săptămâni (interval) ¹	23 (56) 42 (6, 74)
Stare fără evenimente MAT, n (%) ÎI 95%	37 (90) 77 ; 97
Rata zilnică de intervenție în cazul MAT, mediană (interval) Înainte de tratamentul cu eculizumab În timpul tratamentului cu eculizumab	0,63 (0, 1,38) 0 (0, 0,58)

¹ Până la data opririi colectării datelor (4 septembrie 2012), cu o durată mediană a tratamentului cu eculizumab de 50 săptămâni (interval: între 13 săptămâni și 86 săptămâni).

Tratamentul pe termen mai lung cu eculizumab (durata mediană 52 săptămâni, interval între 15 și 126 săptămâni) a fost asociat cu o rată crescută de ameliorări semnificative din punct de vedere clinic la pacienții adulți cu SHUa. La continuarea tratamentului cu eculizumab pe o durată mai mare de 26 săptămâni, alți trei pacienți (63% din pacienți în total) au atins răspunsul complet în cazul MAT și alți patru pacienți (98% din pacienți în total) au atins normalizarea hematologică. La ultima evaluare, 25 din 41 pacienți (61%) au atins o ameliorare a RFG de ≥ 15 ml/min și $1,73$ m² față de momentul inițial.

Copii și adolescenți

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

Unui număr total de 7 pacienți copii și adolescenți cu HPN, cu o greutate mediană de 57,2 kg (cuprinsă între 48,6 kg și 69,8 kg) și cu vârstele cuprinse între 11 și 17 ani (vârsta mediană: 15,6 ani), li s-a administrat eculizumab în cadrul studiului M07-005.

Tratamentul cu eculizumab în conformitate cu regimul de dozare propus la populația de copii și adolescenți a fost asociat cu o scădere a hemolizei intravasculare, măsurată conform concentrației serice de LDH. Un alt rezultat a fost scăderea considerabilă sau eliminarea transfuziilor de sânge, cu o tendință de îmbunătățire a funcționalității generale. Eficacitatea tratamentului cu eculizumab la pacienții copii și adolescenți cu HPN pare a fi compatibilă cu cea observată la pacienții adulți cu HPN înscrși în studiile pivot privind HPN (C04-001 și C04-002) (vezi tabelele 3 și 9).

Tabelul 9. Rezultate privind eficacitatea în studiul efectuat la copii și adolescenți privind HPN M07-005

	Medie (DS)	Valoare P	
		Rang oficial Wilcoxon	Test t cu asociere
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a valorii LDH (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
ASC LDH (U/l × zi)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a hemoglobinei libere plasmatice (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Modificare față de dimensiunea inițială a clonei RBC Tip III (procent al celulelor aberante)	1,80 (358,1)		
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a scalei PedsQL™ 4.0 generic core (la pacienți)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a scalei PedsQL™ 4.0 generic core (la părinți)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a parametrului PedsQL™ multidimensional fatigue (la pacienți)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Modificare față de situația inițială, după 12 săptămâni, a parametrului PedsQL™ multidimensional fatigue (la părinți)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Sindromul hemolitic uremic atipic

În studiul C09-001r privind SHUa a fost tratat cu eculizumab un număr total de 15 pacienți copii (cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 12 ani). Patruzeci și șapte la sută dintre pacienți prezentau o mutație identificată a factorului de reglare a complementului sau auto-anticorpi. Timpul median de expunere de la diagnosticul SHUa până la administrarea primei doze de eculizumab a fost de 14 luni (interval cuprins între <1 și 110 luni). Timpul median de la manifestarea curentă de microangiopatie trombotică până la administrarea primei doze de eculizumab a fost de 1 lună (interval cuprins între < 1 și 16 luni). Durata mediană a tratamentului cu eculizumab a fost de 16 săptămâni (interval cuprins între 4 și 70 săptămâni) pentru copii cu vârsta sub 2 ani (n = 5) și de 31 săptămâni (interval cuprins între 19 și 63 săptămâni) pentru copii cu vârsta cuprinsă între 2 și sub 12 ani (n = 10).

În general, rezultatele privind eficacitatea la pacienții copii și adolescenți s-au dovedit a fi corespunzătoare celor observate la pacienții înrolați în studiile pivot C08-002 și C08-003 privind SHUa (tabelul 6). Niciun pacient copil nu a necesitat dializă nouă în perioada tratamentului cu eculizumab.

Tabelul 10: Rezultate privind eficacitatea la pacienții copii și adolescenți înrolați în Studiul C09-001r privind SHUa

Parametru de eficacitate	< 2 ani (n = 5)	între 2 și < 12 ani (n = 10)	< 12 ani (n = 15)
Pacienți cu normalizarea numărului de trombocite, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Pacienți cu răspuns complet în cazul MAT, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Frecvența intervențiilor zilnice în cazul MAT, mediană (interval)			
Înainte de eculizumab	1 (0, 2)	< 1(0,07, 1,46)	< 1 (0, 2)
În timpul tratamentului cu eculizumab	< 1(0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Pacienți cu îmbunătățirea RFG ≥ 15 ml/min/1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

La pacienții copii și adolescenți cu durată mai scurtă a manifestărilor clinice curente severe de microangiopatie trombotică (MAT) înainte administrării eculizumabului, a existat un control al MAT și îmbunătățirea funcției renale în timpul tratamentului cu eculizumab (tabelul 10).

La pacienții copii și adolescenți cu durată mai lungă a manifestărilor clinice curente severe de MAT înainte administrării eculizumabului, a existat un control al MAT în timpul tratamentului cu eculizumab. Cu toate acestea, funcția renală nu s-a modificat, datorită leziunilor renale ireversibile (tabelul 11).

Tabelul 11. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții copii și adolescenți în studiul C09-001r în funcție de durata manifestărilor clinice curente severe de microangiopatie trombotică (MAT)

	Durata manifestărilor clinice severe curente de MAT	
	< 2 luni N=10 (%)	> 2 luni N=5 (%)
Normalizarea numărului de trombocite	9 (90)	5 (100)
Absența reacțiilor adverse de MAT	8 (80)	3 (60)
Răspuns complet în cazul MAT	7 (70)	0
Îmbunătățirea RFG ≥ 15 ml/min și 1,73 m ²	7 (70)	0*

* Un pacient a prezentat îmbunătățirea RFG după un transplant renal

În total, unui număr de 22 pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 17 ani) li s-a administrat tratament cu eculizumab în cadrul studiului C10-003 privind SHUa.

În studiul C10-003, pentru a se califica pentru înrolare, pacienților li se cerea să aibă numărul de trombocite < limita inferioară a intervalului normal (LIN), dovezi de hemoliză, cum ar fi creșterea valorii LDH în ser peste limitele superioare ale normalului, precum și valori ale creatininei serice $\geq$ percentila 97 pentru vârsta respectivă, fără să necesite dializă cronică. Vârsta mediană a pacienților a fost de 6,5 ani (interval cuprins între 5 luni și 17 ani). Pacienții înrolați în studiul C10-003 aveau un nivel ADAMTS-13 peste 5%. Cincizeci la sută dintre pacienți prezentau o mutație identificată a factorului de reglare a complementului sau auto-anticorpi. În total, unui număr de 10 pacienți li s-a administrat SP/TP înainte de tratamentul cu eculizumab. Tabelul 12 prezintă sumarul caracteristicilor inițiale cheie și legate de boală ale pacienților înrolați în studiul C10-003 privind SHUa.

Tabelul 12. Caracteristicile inițiale ale pacienților copii și adolescenți înrolați în studiul C10-003 privind SHUa

Parametru	1 lună până la < 12 ani (N = 18)	Toți pacienții (N = 22)
Timpul de la diagnosticarea cu SHUa până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,51 (0,03, 58)	0,56 (0,03, 191)
Timpul de la manifestarea clinică actuală a MAT până la prima doză de studiu (luni), mediană (min, max)	0,23 (0,03, 4)	0,20 (0,03, 4)
Număr de trombocite inițial ($\times 10^9/l$), mediană (min, max)	110 (19, 146)	91 (19,146)
LDH inițial (U/l), mediană (min, max)	1 510 (282, 7 164)	1 244 (282, 7 164)
RFG _e inițial (ml/min și $1,73 \text{ m}^2$), mediană (min, max)	22 (10, 105)	22 (10, 105)

Pacienții din cadrul studiului C10-003 privind SHUa au primit tratament cu eculizumab timp de minim 26 săptămâni. După finalizarea perioadei de tratament inițiale de 26 săptămâni, majoritatea pacienților au optat pentru continuarea administrării dozei pe termen lung. După începerea tratamentului cu eculizumab, s-a observat scăderea activității complementului terminal la toți pacienții. Eculizumab a redus semnele de MAT mediată de complement, modificare indicată printr-o creștere a numărului mediu de trombocite după 26 săptămâni comparativ cu valorile inițiale. Numărul mediu ($\pm$ DS) de trombocite a crescut de la $88 \pm 42 \times 10^9/l$, la evaluarea inițială, la $281 \pm 123 \times 10^9/l$ după o săptămână; acest efect s-a menținut pe durata celor 26 săptămâni (număr mediu ($\pm$ DS) de trombocite în săptămâna 26: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Funcția renală, măsurată prin RFG_e, s-a îmbunătățit în timpul tratamentului cu eculizumab. Nouă din cei 11 pacienți care necesitau dializă la momentul inițial nu au mai necesitat dializă după a 15-a zi de studiu de tratament cu eculizumab. Răspunsurile au fost similare pentru întregul interval de vârstă cuprins între 5 luni și 17 ani. În cadrul studiului C10-003 privind SHUa, răspunsurile la tratamentul cu eculizumab au fost similare la pacienții cu și fără mutații identificate în genele care codifică proteinele factorului de reglare al complementului, precum și la pacienții cu și fără autoanticorpi față de factorul H.

Tabelul 13 prezintă sumarul rezultatelor privind eficacitatea pentru studiul C10-003 privind SHUa.

Tabelul 13. Rezultate privind eficacitatea în studiul prospectiv C10-003 privind SHUa

Parametru de eficacitate	1 lună până la < 12 ani (N = 18) La 26 săptămâni	Toți pacienții (N = 22) La 26 săptămâni
Normalizare hematologică completă, n (%) Durata mediană a normalizării hematologice complete, exprimată în săptămâni (interval) ¹	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Răspuns complet în cazul MAT, n (%) Durata mediană a manifestării răspunsului complet în cazul MAT, exprimată în săptămâni (interval) ¹	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78)
Stare fără evenimente MAT, n (%) ÎI 95%	17 (94) Nu sunt disponibile	21 (96) 77 ; 99
Rata intervențiilor zilnice pentru MAT, mediană (interval) Înainte de tratamentul cu eculizumab, mediană În timpul tratamentului cu eculizumab, mediană	Nu sunt disponibile Nu sunt disponibile	0,4 (0, 1,7) 0 (0, 1,01)
Îmbunătățiri ale RFG _e $\geq 15 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$, n (%)	16 (89)	19 (86)

Parametru de eficacitate	1 lună până la < 12 ani (N = 18) La 26 săptămâni	Toți pacienții (N = 22) La 26 săptămâni
Modificarea RFG _e (≥ 15 ml/min/1.73•m ²) la 26 de săptămâni, mediană (interval)	64 (0.146)	58 (0, 146)
Îmbunătățiri ale BRC ≥ 1 etapă, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Stare fără evenimente de SP/TP, n (%)	16 (89)	20 (91)
Stare fără evenimente de dializă, n (%)	18 (100)	22 (100)
ÎÎ 95%	Nu sunt disponibile	85;100

¹ Până la oprirea colectării datelor (12 octombrie 2012), cu o durată mediană a tratamentului cu ecilizumab de 44 săptămâni (interval: între 1 doză și 88 săptămâni).

Tratamentul pe termen mai lung cu ecilizumab (durata mediană de 55 săptămâni, interval între 1 zi și 107 săptămâni) a fost asociat cu o rată crescută de ameliorări semnificative din punct de vedere clinic la pacienții copii și adolescenți cu SHUa. La continuarea tratamentului cu ecilizumab pe o durată mai mare de 26 săptămâni, un alt pacient (68% din pacienți în total) a atins răspunsul complet în cazul MAT și alți doi pacienți (91% din pacienți în total) au atins normalizarea hematologică. La ultima evaluare, 19 din 22 pacienți (86%) au atins o ameliorare a RFG_e de ≥ 15 ml/min și 1,73 m² față de momentul inițial. Niciun pacient nu a necesitat o nouă ședință de dializă după administrarea ecilizumab.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică și metabolizarea substanței active

Metabolizare

Anticorpul uman suferă o endofagocitoză în celulele sistemului reticuloendotelial. Ecilizumab conține numai aminoacizi naturali și nu prezintă niciun metabolit activ cunoscut. Anticorpul uman este catabolizat în mod predominant de enzimele lizozomale, în peptide mici și aminoacizi.

Eliminare

Nu au fost efectuate studii specifice pentru evaluarea căilor hepatice, renale, pulmonare sau gastro-intestinale de excreție/eliminare a ecilizumab. Din cauza mărimii lor, anticorpul nu este excretat sau filtrați la nivelul rinichilor normali.

Relație(relații) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În cazul a 40 de pacienți cu HPN, pentru estimarea parametrilor farmacocinetici după administrări repetate, s-a utilizat un model unicompartmental. Clearance-ul mediu a fost de $0,31 \pm 0,12$ ml/oră/kg, volumul mediu de distribuție a fost de $110,3 \pm 17,9$ ml/kg și timpul mediu de înjumătățire prin eliminare a fost de $11,3 \pm 3,4$ zile. Starea de echilibru este atinsă în aproximativ 4 săptămâni, utilizând schema de dozare pentru adulții cu HPN.

La pacienții cu HPN, activitatea farmacodinamică este corelată în mod direct cu concentrațiile plasmatice ale ecilizumab și cu menținerea concentrațiilor plasmatice minime peste ≥ 35 micrograme/ml, cu blocarea practic completă a activității hemolitice la majoritatea pacienților cu HPN.

A fost efectuată o a doua analiză farmacocinetică (FC) cu un model unicompartmental standard, utilizând datele FC pe doze multiple de la cei 37 pacienți cu SHUa care au primit schema recomandată de tratament cu ecilizumab în studiile C08-002A/B și C08-003A/B. În acest model, clearance-ul ecilizumab pentru un pacient tipic cu SHUa, cu o greutate de 70 kg, a fost 0,0139 l/oră și volumul de distribuție a fost de 5,6 l. Timpul de înjumătățire prin eliminare a fost de 297 ore (aproximativ 12,4 zile).

Al doilea model farmacocinetic populațional a fost aplicat datelor farmacocinetice cu doză multiplă provenite de la 22 pacienți cu SHUa cărora li s-a administrat schema recomandată de ecilizumab în cadrul studiului C10-003 privind SHUa. Clearance-ul și volumul distribuției ecilizumab depind de greutate, ceea ce constituie baza pentru o schemă de dozare bazată pe categorii de greutate la pacienții copii și adolescenți (vezi pct. 4.2) Valorile clearance-ului ecilizumab la pacienții copii și adolescenți cu SHUa au fost de 10,4, 5,3 și 2,2 ml/oră la o greutate corporală de 70, 30 și, respectiv, 10 kg; în timp ce valorile corespunzătoare ale volumului distribuției au fost de 5,23, 2,76 și, respectiv, 1,21 litri. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare corespunzător a rămas aproape neschimbat în intervalul de 349 – 378 ore (aproximativ 14,5 – 15,8 zile).

Clearance-ul și timpul de înjumătățire al ecilizumab-ului au fost evaluate și în timpul intervențiilor de schimb plasmatic. Schimbul plasmatic a dus la o scădere a concentrației de ecilizumab de aproximativ 50% după o intervenție de 1 oră, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a ecilizumab-ului a fost redus la 52,4 ore.

Este necesară suplimentarea dozei de ecilizumab la pacienții cu SHUa care primesc transfuzii sau schimb de plasmă (vezi pct. 4.2).

Toți pacienții cu SHUa tratați cu ecilizumab, când a fost administrat conform recomandărilor, au prezentat o reducere rapidă și prelungită a activității complementului terminal. La pacienții cu SHUa, activitatea farmacodinamică este corelată în mod direct cu concentrațiile plasmatice de ecilizumab și menținerea concentrațiilor plasmatice minime de aproximativ 50 – 100 micrograme/ml duce la blocarea practic completă a activității complementului terminal la toți pacienții cu SHUa.

Parametrii farmacocinetici concordă la populațiile de pacienți cu HPN și SHUa.

Activitatea farmacodinamică, măsurată prin concentrații ale C5 liber de < 0,5 micrograme/ml, este corelată cu blocada esențial completă a activității sistemului complement terminal la pacienții cu HPN și SHUa.

Grupe speciale de pacienți

Nu au fost efectuate studii dedicate în vederea evaluării farmacocineticii în ceea ce privește ecilizumab la grupe speciale de pacienți, identificate în funcție de sex, rasă, vârstă (vârstnici) sau prezența de disfuncții renale sau hepatice.

Analiza farmacocinetică populațională (FCpop) asupra datelor colectate din studiile privind ecilizumab efectuate la pacienții cu HPN a demonstrat că sexul, rasa, vârsta (vârstnici) sau prezența insuficienței renale sau hepatice nu influențează farmacocinetica ecilizumabului.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica ecilizumab a fost evaluată în studiul M07-005, la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 11 ani inclusiv și sub 18 ani) cu HPN și în studiile C08-002, C08-003, C09-001r și C10-003, la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 2 luni și sub 18 ani) cu SHUa. Analiza FCPop a arătat că pentru HPN, și SHUa greutatea corporală a fost o covariabilă semnificativă care necesită dozarea bazată pe greutatea corporală pentru pacienții copii și adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Specificitatea ecilizumabului pentru C5 în serul uman a fost evaluată în două studii *in vitro*.

Reactivitatea încrucișată a țesutului la ecilizumab a fost apreciată prin evaluarea legării la un grup de 38 țesuturi umane. Expriarea C5 la nivelul țesuturilor umane examinate în acest studiu, corespunde rapoartelor publicate privind exprimarea C5, întrucât C5 a fost raportat în mușchiul neted, mușchiul striat și epiteliul tubular proximal renal. Nu a fost observată nicio reacție încrucișată neașteptată.

La animale, nu au fost efectuate studii privind efectele ecilizumab asupra reproducerii, din cauza absenței activității farmacologice la speciile non-umane.

Într-un studiu de toxicitate efectuat la șoareci pe parcursul a 26 săptămâni cu un anticorp surogat (înlocuitor), direcționat împotriva C5 murin, tratamentul nu a afectat nici unul dintre parametrii de toxicitate examinați. Activitatea hemolitică în timpul derulării studiului a fost blocată în mod eficace, atât la șoarecii femele, cât și la masculi.

În studiile de toxicitate privind efectele asupra reproducerii efectuate la șoareci, cu un anticorp surogat inhibitor al complementului terminal, care a fost utilizat pentru evaluarea siguranței asupra reproducerii a blocadei C5, nu au fost observate efecte clare legate de tratament sau reacții adverse. Aceste studii au inclus evaluarea fertilității și dezvoltării embrionare timpurii, a toxicității asupra dezvoltării și a dezvoltării pre- și postnatale.

Atunci când expunerea maternă la anticorpi a avut loc în timpul organogenezei, s-au constatat două cazuri de displazie retiniană și un caz de hernie ombilicală, din 230 pui născuți din mame expuse la dozele cele mai mari de anticorpi (aproximativ de 4 ori doza maximă de ecilizumab recomandată în cazul pacienților umani, proporțional cu greutatea corporală); totuși aceste expuneri nu au dus la mărirea pierderilor fetale sau a deceselor neonatale.

Nu au fost efectuate studii la animale în scopul evaluării potențialului genotoxic și carcinogen al ecilizumabului.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic
Hidroxid de sodiu
Edetat disodic (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După diluare, stabilitatea chimică și fizică a soluției a fost demonstrată pentru următoarele:

- Pungi i.v. din poliolefină: 14 zile la 2°C până la 8°C urmate de până la 48 ore la 2°C până la 8°C sau la temperatura camerei
- Pungi i.v. din PVC: 48 ore la 2°C până la 8°C sau la temperatura camerei

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2°C până la 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Flacoanele de BEKEMV aflate în ambalajul original pot fi scoase de la frigider **pentru o singură perioadă, de cel mult 7 zile**. La finalul acestei perioade medicamentul poate fi pus înapoi în frigider.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon (sticlă tip I) cu un dop elastomeric și o capsă din aluminiu cu capac detașabil.
Cutii cu un flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, soluția de BEKEMV trebuie verificată vizual, în vederea identificării particulelor și modificărilor de culoare.

Instrucțiuni

Diluarea trebuie realizată în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

Extrageți cantitatea totală de BEKEMV din flacon/flacoane folosind o seringă sterilă.

Transferați doza recomandată într-o pungă de perfuzie.

Diluati BEKEMV la o concentrație finală de 5 mg/ml prin adăugare în punga de perfuzie, utilizând ca solvent clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă sau glucoză 5% în apă.

Volumul final al soluției diluate la 5 mg/ml este de 60 ml pentru dozele de 300 mg, 120 ml pentru dozele de 600 mg și 180 ml pentru dozele de 900 mg și 240 ml pentru dozele de 1 200 mg. Soluția trebuie să fie transparentă și incoloră.

Agitați ușor punga de perfuzie conținând soluția diluată pentru a asigura amestecarea completă a produsului cu solventul.

Înainte de administrare, soluția diluată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei, prin expunerea acesteia la temperatura mediului înconjurător.

Orice porțiune rămasă neutilizată în flacon trebuie aruncată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1727/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 aprilie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Deținătorul autorizației de punere pe piață va stabili de comun acord cu autoritatea națională competentă detaliile privind sistemul de distribuție a medicamentelor controlate și materialelor educative, inclusiv cardul pentru siguranța pacientului, și va implementa astfel de sisteme naționale de distribuție pentru a asigura următoarele:

1. Toate cadrele medicale care pot prescrie ecilizumab vor primi materialele educative corespunzătoare.
2. Toți pacienții care sunt tratați cu ecilizumab primesc un card pentru siguranța pacientului.
3. Eliberarea medicamentului va fi posibilă numai după ce se verifică prin confirmare scrisă faptul că pacientului i s-au administrat sau i se vor administra vaccinarea meningococică și/sau tratamentul profilactic cu antibiotice.
4. Personalul care prescrie ecilizumab va primi mementouri referitoare la vaccinare.

Materialele educative trebuie stabilite de comun acord cu autoritatea națională competentă și trebuie să conțină următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul de prescriere pentru medici
- Prospectul
- Broșurile informative pentru pacienți/părinți
- Cardul pentru siguranța pacientului

Ghidurile de prescriere pentru medici trebuie să conțină indicații specifice și să conțină următoarele mesaje cheie:

- Tratamentul cu ecilizumab crește riscul de infecții severe și sepsis, în special cu *Neisseria meningitidis* și alte specii de *Neisseria*, inclusiv gonoree diseminată.
- Toți pacienții trebuie monitorizați pentru a se observa eventualele semne de infecție meningococică.
- Necesitatea ca pacienții să fie vaccinați contra *Neisseria meningitidis* cu două săptămâni înainte de administrarea ecilizumab și/sau să li se administreze tratament profilactic cu antibiotice.
- Necesitatea vaccinării copiilor antipneumococic și împotriva *Haemophilus influenzae* înainte de inițierea tratamentului cu ecilizumab.
- Există un risc important de aspergiloză la pacienții tratați cu ecilizumab. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie consiliați să depisteze factorii de risc și semnele și simptomele de aspergiloză. Trebuie inclusă consiliere practică în vederea scăderii riscului.
- Riscul apariției reacțiilor la perfuzare, inclusiv reacțiile anafilactice, împreună cu sfaturi referitoare la monitorizarea post-perfuzare.
- Riscul de dezvoltare a anticorpilor la ecilizumab.
- Riscul de hemoliză gravă ca urmare a întreruperii tratamentului cu ecilizumab și a amânării administrării, criteriile de administrare, monitorizarea post-tratament necesară și modul de gestionare propus (doar HPN).
- Riscul de complicații microangiopatie trombotice severe în cazul întreruperii tratamentului cu ecilizumab și amânării administrării, semnele, simptomele, monitorizarea și gestionarea (doar SHUa).
- Avertisment privind conținutul de sorbitol și riscurile pentru pacienții cu IEF atunci când sunt expuși intravenos la sorbitol.
- Contraindicația tratamentului cu BEKEMV la pacienții cu IEF (indiferent de vârstă) și la copii cu vârsta sub 2 ani, care ar putea să nu fie încă diagnosticați cu IEF.
- Necesitatea de a explica pacienților/îngrijitorilor și de a asigura înțelegerea de către aceștia cu privire la:
 - riscurile tratamentului cu ecilizumab
 - semnele și simptomele caracteristice pentru sepsis/infecție severă și măsurile care trebuie luate
 - ghidurile pentru pacienți/îngrijitori și conținutul acestora

- necesitatea de a purta cardul pentru siguranța pacientului și de a informa toate cadrele medicale cu privire la administrarea eculizumab
- necesitatea vaccinărilor/profilaxiei cu antibiotice
- riscurile de tulburări metabolice grave din cauza tratamentului cu BEKEMV dacă pacientul are și IEF

Ghidurile pentru pacienți/părinți trebuie să conțină indicații specifice și să conțină următoarele mesaje cheie:

- Tratamentul cu eculizumab crește riscul de infecții severe, în special cu *Neisseria meningitidis* și alte specii de *Neisseria*, inclusiv gonoree diseminată.
- Semnele și simptomele infecțiilor severe și necesitatea de a obține asistență medicală de urgență.
- Cardul pentru siguranța pacientului și necesitatea de a purta cardul personal pentru siguranța pacientului și de a informa toate cadrele medicale cu privire la administrarea eculizumab.
- Importanța vaccinării antimeningococice înainte de începerea tratamentului cu eculizumab și/sau de primirea măsurilor profilactice cu antibiotice.
- Necesitatea vaccinării copiilor antipneumococic și împotriva *Haemophilus influenzae* înainte de inițierea tratamentului cu eculizumab.
- Riscul apariției reacțiilor la perfuzarea de eculizumab, inclusiv reacțiile anafilactice, și necesitatea monitorizării clinice post-perfuzare.
- Riscul de hemoliză gravă (în HPN) în cazul întreruperii/amânării administrărilor de eculizumab, semnele și simptomele acesteia, precum și recomandarea de a consulta cadrul medical care a prescris eculizumab înainte de a întrerupe/amâna administrarea acestui medicament.
- Riscul de complicații microangiopatie trombotice severe (în SHUa) în cazul întreruperii/amânării administrărilor eculizumab, semnele și simptomele acestora, precum și recomandarea de a consulta cadrul medical care a prescris eculizumab înainte de a întrerupe/amâna administrarea acestui medicament.
- Riscurile de tulburări metabolice grave (care pot pune viața în pericol) ale tratamentului cu BEKEMV dacă pacientul are și IEF.
- Contraindicația tratamentului cu BEKEMV la pacienții cu IEF (indiferent de vârstă) și la sugari și copii cu vârsta sub 2 ani, care ar putea să nu fie încă diagnosticați cu IEF.

Cardul pentru siguranța pacientului trebuie să includă:

- Semne și simptome ale infecțiilor și sepsisului.
- Avertismentul de a consulta imediat un medic în cazul prezenței celor de mai sus.
- Afirmarea că pacientului i se administrează eculizumab.
- Avertisment privind conținutul de sorbitol și riscurile că se poate pune viața în pericol pentru pacienții cu IEF atunci când sunt expuși intravenos la medicamente care conțin sorbitol.
- Contraindicația tratamentului cu BEKEMV la pacienții cu IEF (indiferent de vârstă) și la sugari și copii cu vârsta sub 2 ani, care ar putea să nu fie încă diagnosticați cu IEF.
- Detalii de contact prin intermediul cărora un cadru medical poate obține mai multe informații.

DAPP ar trebui să trimită anual cadrelor medicale sau farmaciștilor care prescriu/eliberează BEKEMV o reamintire pentru ca medicul care prescrie/farmacistul să verifice dacă (re)vaccinarea împotriva *Neisseria meningitidis* este necesară pentru pacienții săi cărora li se administrează BEKEMV.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BEKEMV 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
eculizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 30 ml conține eculizumab 300 mg (10 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, hidroxid de sodiu, edetat disodic (EDTA), sorbitol, polisorbitat 80 și apă pentru preparate injectabile. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon de 30 ml (10 mg/ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.
După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 5 mg/ml.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF) și copiii cu vârsta sub 2 ani nu trebuie să utilizeze acest medicament din cauza conținutului de sorbitol.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1727/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ PE FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BEKEMV 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
eculizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 30 ml conține eculizumab 300 mg (10 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic, hidroxid de sodiu, edetat disodic (EDTA), sorbitol, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon de 30 ml (10 mg/ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 5 mg/ml.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1727/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

BEKEMV 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă eculizumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BEKEMV și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BEKEMV
3. Cum să utilizați BEKEMV
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BEKEMV
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BEKEMV și pentru ce se utilizează

Ce este BEKEMV

BEKEMV conține substanța activă eculizumab și aparține clasei de medicamente cunoscute sub denumirea de anticorpi monoclonali. Eculizumab se leagă și inhibă o proteină specifică din corp care cauzează inflamația, și astfel împiedică atacarea și distrugerea celulelor sanguine vulnerabile sau rinichilor de către sistemele corpului dumneavoastră.

Pentru ce se utilizează BEKEMV

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă

BEKEMV este folosit în tratarea adulților și copiilor cu o boală care afectează sistemul sanguin, cunoscută sub denumirea de hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN). La pacienții cu HPN, celulele roșii din sânge pot fi distruse, ceea ce duce la un număr mic de celule din sânge (anemie), oboseală, dificultăți funcționale, dureri, urină închisă la culoare, lipsă de aer și coagularea sângelui. Eculizumab poate bloca răspunsul inflamator al organismului și capacitatea acestuia de a ataca și de a distruge propriile celule sanguine modificate de HPN.

Sindromul hemolitic uremic atipic

BEKEMV este utilizat de asemenea în tratarea pacienților adulți și copii care prezintă un anumit tip de boală ce afectează sistemul sanguin și rinichii, numită sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa). La pacienții cu SHUa, celulele din rinichi și cele sanguine, inclusiv trombocitele, pot fi inflamate, ceea ce poate duce la un număr mic de celule în sânge (trombocitopenie și anemie), funcție renală redusă sau

stopată, coagularea sângelui, oboseală și dificultăți funcționale. Eculizumab poate bloca răspunsul inflamator al organismului și capacitatea acestuia de a ataca și de a distruge propriile celule sanguine și renale vulnerabile.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BEKEMV

Nu utilizați BEKEMV

- Dacă sunteți alergic la eculizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- Dacă aveți intoleranță la fructoză, o boală genetică destul de rară în care enzima de metabolizare a fructozei nu este produsă.
- La copiii cu vârsta sub 2 ani nu trebuie să li se administreze acest medicament. Acest medicament conține sorbitol și poate fi letal la pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (IEF). La sugarii și copiii cu vârsta sub 2 ani IEF poate să nu fie încă diagnosticată. (vezi atenționările speciale de la sârșitul acestui pct. „BEKEMV conține sorbitol”).
- Dacă nu ați fost vaccinat împotriva infecției meningococice, cu excepția cazului în care luați antibiotice pentru a reduce riscul de infecție, timp de 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat.
- Dacă aveți infecție meningococică.

Atenționări și precauții

Alerta de infecție meningococică și alte infecții cu *Neisseria*

Tratamentul cu BEKEMV vă poate reduce rezistența naturală la infecții, în special împotriva anumitor organisme care cauzează infecția meningococică (o infecție severă a membranei creierului și sepsis) și alte infecții cu *Neisseria*, inclusiv gonoree diseminată.

Întrebați medicul înainte de a vi se administra BEKEMV, pentru a vă asigura că ați fost vaccinat împotriva *Neisseria meningitidis*, un organism care cauzează infecția meningococică, cu minimum 2 săptămâni înainte de inițierea terapiei, sau că luați antibiotice pentru a reduce riscul de infecție timp de 2 săptămâni după vaccinare.

Asigurați-vă că vaccinarea dumneavoastră antimeningococică este actualizată. Trebuie de asemenea, să conștientizați că este posibil ca acest vaccin să nu prevină tipul respectiv de infecție. În conformitate cu recomandările naționale, medicul dumneavoastră poate considera necesare măsuri suplimentare de prevenire a infecției.

Dacă prezentați risc de apariție a gonoreei, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament.

Simptomele infecției meningococice

Datorită importanței de a identifica și trata rapid anumite tipuri de infecții, la pacienții cărora li se administrează BEKEMV, vi se va oferi un card cu simptomele specifice de declanșare a meningitei, pe care trebuie să îl purtați la dumneavoastră. Acest card se numește: „Cardul pentru siguranța pacientului”.

Dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome, anunțați-l imediat pe medicul dumneavoastră:

- dureri de cap cu greutate sau vărsături
- dureri de cap cu gât sau spate înțepenite
- febră
- erupție trecătoare pe piele
- confuzie
- dureri musculare severe combinate cu simptome similare gripei
- sensibilitate la lumină.

Tratarea infecției meningococice în timpul călătoriei

În cazul în care vă deplasați într-o regiune îndepărtată, de unde nu puteți să-l contactați pe medicul dumneavoastră sau în care nu este posibilă acordarea de ajutor medical, medicul dumneavoastră poate să elibereze, ca măsură preventivă, o rețetă medicală pentru un antibiotic care tratează *Neisseria meningitidis*, pe care să o păstrați. Dacă vă confrunțați cu oricare dintre simptomele amintite mai sus, trebuie să luați antibioticele conform indicațiilor. Trebuie să țineți seama de faptul că ar trebui să vă prezentați la un medic cât mai curând posibil, chiar dacă starea dumneavoastră s-a ameliorat în urma utilizării antibioticelor.

Infecții

Înainte de a începe administrarea BEKEMV, informați-l pe medicul dumneavoastră în cazul în care aveți orice tip de infecție.

Reacții alergice

BEKEMV conține o proteină, iar proteinele pot cauza reacții alergice la anumite persoane.

Copii și adolescenți

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie să fie vaccinați împotriva *Haemophilus influenzae* și a infecțiilor pneumococice.

Vârstnici

Nu există măsuri de precauție speciale necesare pentru tratamentul pacienților care au vârsta de 65 ani sau mai mult.

BEKEMV împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, sau ați utilizat recent, sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Femeile aflate la vârsta fertilă

La femeile aflate la vârsta fertilă trebuie luată în considerare utilizarea unor metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 5 luni după tratament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

BEKEMV nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

BEKEMV conține sorbitol

Acest medicament conține 50 mg sorbitol per fiecare ml.

Sorbitolul este o sursă de fructoză. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți intoleranță ereditară la fructoză (IEF), o boală genetică rară, dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) nu trebuie să luați acest medicament. Pacienții cu IEF nu pot metaboliza fructoza, care poate cauza reacții adverse grave.

Trebuie să-i spuneți medicului dumneavoastră înainte de a primi acest medicament dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți IEF sau dacă copilul dumneavoastră nu mai poate lua alimente sau băuturi dulci deoarece poate prezenta stare de rău, vărsături sau poate avea efecte neplăcute cum ar fi balonare, crampe stomacale sau diaree.

Sodiu

BEKEMV conține sodiu atunci când este diluat cu clorură de sodiu.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

Odată diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), acest medicament conține 0,34 g sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) per 180 ml. Aceasta este echivalentă cu 17,0% din maximumul recomandat. Trebuie să țineți cont de acest lucru dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

Odată diluat cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%), acest medicament conține 0,18 g sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) per 180 ml, echivalentă cu 9,0% din maximumul recomandat. Trebuie să țineți cont de acest lucru dacă urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

Dacă profesionistul din domeniul sănătății diluează flacoanele de BEKEMV cu soluție de glucoză 5%, medicamentul practic „nu conține sodiu”.

Polisorbat 80

Acest medicament conține 3.0 mg de polisorbat 80 per fiecare flacon (flacon de 30 ml), echivalent cu 0,3 mg/kg sau mai puțin la doza maximă pentru pacienții adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală peste 10 kg și este echivalent cu 0.6 mg/kg sau mai puțin la doza maximă pentru pacienții copii și adolescenți cu o greutate corporală între 5 și <10 kg. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți/copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați BEKEMV

Cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu BEKEMV, medicul dumneavoastră vă va administra un vaccin împotriva infecției meningococice, în cazul în care acesta nu a fost administrat anterior sau în cazul în care vaccinarea dumneavoastră nu este actualizată. Dacă copilul dumneavoastră nu a ajuns la vârsta la care poate fi vaccinat sau dacă nu ați fost vaccinat cu cel puțin 2 săptămâni înaintea începerii tratamentului cu BEKEMV, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice pentru a reduce riscul de infecție timp de 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat.

Medicul va administra un vaccin copilului dumneavoastră cu vârsta sub 18 ani, împotriva *Haemophilus influenzae* și infecțiilor pneumococice, conform recomandărilor naționale de vaccinare pentru fiecare grupă de vârstă.

Instrucțiuni de folosire corectă

Tratamentul vă va fi administrat de către medicul dumneavoastră sau de alt personal medical, prin perfuzarea unui flacon diluat de BEKEMV dintr-o pungă de perfuzie, printr-un tub, direct într-una din vene. Se recomandă ca începutul tratamentului dumneavoastră, numit perioadă de încărcare, să se deruleze pe o perioadă de 4 săptămâni, urmată de o perioadă de întreținere.

Dacă folosiți acest medicament pentru tratarea HPN

Pentru adulți:

- Perioada de încărcare:

În primele patru săptămâni, medicul dumneavoastră vă va administra săptămânal o perfuzie intravenoasă de BEKEMV diluat. Fiecare perfuzie va conține o doză de 600 mg (2 flacoane de 30 ml) și va dura aproximativ 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute).

- Perioada de întreținere:
 - În cea de-a cincea săptămână, medicul dumneavoastră vă va administra o perfuzie intravenoasă de BEKEMV diluat, în doză de 900 mg (3 flacoane de 30 ml) pe o perioadă de 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute).
 - După cea de-a cincea săptămână, medicul dumneavoastră vă va administra 900 mg BEKEMV diluat, la intervale de două săptămâni, ca tratament pe termen lung.

Dacă folosiți acest medicament pentru tratarea SHUa

La adulți:

- Perioada de încărcare:

În primele patru săptămâni, medicul dumneavoastră vă va administra săptămânal o perfuzie intravenoasă de BEKEMV diluat. Fiecare perfuzie va conține o doză de 900 mg (3 flacoane de 30 ml) și va dura aproximativ 25 - 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute).

- Perioada de întreținere:
 - În cea de-a cincea săptămână, medicul dumneavoastră vă va administra o perfuzie intravenoasă de BEKEMV diluat, în doză de 1 200 mg (4 flacoane de 30 ml) și va dura aproximativ 25 – 45 minute (35 minute $\pm$ 10 minute).
 - După cea de-a cincea săptămână, medicul dumneavoastră vă va administra 1 200 mg de BEKEMV diluat la intervale de două săptămâni, ca tratament pe termen lung.

Copii și adolescenți:

- Copiii și adolescenții cu HPN sau SHUa, și care au o greutate corporală de 40 kg sau mai mult, primesc tratament cu doza pentru adulți.
- Copiii și adolescenții cu HPN sau SHUa și care au greutate corporală mai mică de 40 kg necesită o doză mai scăzută, în funcție de greutatea lor. Medicul dumneavoastră va calcula această doză.

La copii și adolescenți cu HPN sau SHUa cu vârsta peste 2 ani și care au greutate corporală mai mică de 40 kg:

Greutate corporală	Perioada de încărcare	Perioada de întreținere
Între 30 și < 40 kg	600 mg săptămânal în primele 2 săptămâni	900 mg la săptămâna 3; apoi 900 mg la fiecare 2 săptămâni
Între 20 și < 30 kg	600 mg săptămânal în primele 2 săptămâni	600 mg la săptămâna 3; apoi 600 mg la fiecare 2 săptămâni
Între 10 și < 20 kg	600 mg ca doză unică în săptămâna 1	300 mg la săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 2 săptămâni
Între 5 și < 10 kg	300 mg ca doză unică în săptămâna 1	300 mg la săptămâna 2; apoi 300 mg la fiecare 3 săptămâni

Subiecții cărora li se efectuează schimb de plasmă pot primi doze suplimentare de BEKEMV.

Veți fi supravegheat timp de aproximativ o oră după administrarea fiecărei perfuzii. Recomandările medicului trebuie respectate întocmai.

Dacă vi s-a administrat mai mult BEKEMV decât trebuie

Dacă suspectați că accidental vi s-a administrat o doză mai mare de BEKEMV decât cea prescrisă, solicitați sfatul medicului dumneavoastră.

Dacă nu vă prezentați la o programare în vederea administrării BEKEMV

Dacă ați omis o programare, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră și citați punctul de mai jos „Dacă încetați să utilizați BEKEMV”.

Dacă încetați să utilizați BEKEMV pentru HPN

Întreruperea sau încetarea tratamentului cu BEKEMV poate duce curând la reapariția mai severă a simptomelor HPN. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile implicite. Este posibil ca medicul să dorească să vă supravegheze îndeaproape timp de cel puțin 8 săptămâni.

Riscurile asociate cu oprirea tratamentului cu BEKEMV includ o creștere a distrugerii celulelor roșii din sânge, care poate cauza:

- O scădere semnificativă a numărului de celule roșii (anemie),
- Confuzie sau modificări ale gradului de atenție,
- Dureri la nivelul pieptului sau angină,
- O creștere a valorii creatininei serice (probleme cu rinichii) sau
- Tromboză (coagularea sângelui).

În cazul în care prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați BEKEMV pentru SHUa

Întreruperea sau încetarea tratamentului cu BEKEMV poate duce la reapariția simptomelor SHUa. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile implicite. Este posibil ca medicul să dorească să vă supravegheze îndeaproape.

Riscurile asociate cu oprirea tratamentului cu BEKEMV includ o creștere accelerată a dimensiunii trombocitelor, care ar putea cauza:

- O scădere semnificativă a numărului plachetelor sanguine (trombocitopenie),
- O creștere semnificativă a gradului de distrugere a globulelor roșii din sânge,
- Scăderea volumului de urină (probleme cu rinichii),
- O creștere a valorii creatininei serice (probleme cu rinichii),
- Confuzie sau schimbări ale gradului de atenție,
- Dureri la nivelul pieptului sau angină,
- Dificultăți de respirație sau
- Tromboză (coagularea sângelui).

În cazul în care prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Medicul dumneavoastră vă va informa cu privire la posibilele reacții adverse și vă va explica beneficiile și riscurile tratamentului cu BEKEMV, înainte de începerea acestuia.

Cea mai gravă reacție adversă a fost sepsisul meningococic. Dacă manifestați orice simptome de infecție meningococică (vezi pct. 2 Alerta de infecție meningococică și alte infecții cu *Neisseria*), trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Dacă nu cunoașteți cu siguranță semnificația reacțiilor adverse de mai jos, întrebați-l pe medicul dumneavoastră.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- durere de cap (cefalee)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 pacienți)

- infecție pulmonară (pneumonie), răceală comună (rinofaringită), infecție a sistemului urinar (infecția tractului urinar)
- număr mic al globulelor albe sanguine (leucopenie), reducerea numărului de globule roșii, care poate face ca pielea să fie palidă și poate cauza slăbiciune sau dificultăți de respirație
- incapacitate de a dormi
- amețală, creșterea tensiunii arteriale
- infecții ale tractului respirator superior, tuse, durere în gât (durere orofaringiană), bronșită, herpes simplex
- diaree, vărsături, greață, dureri abdominale, erupții trecătoare pe piele, căderea părului (alopecie), mâncărimea pielii (prurit)
- dureri ale articulațiilor (brațe și picioare), dureri ale membrelor (brațe și picioare)
- febră (pirexie), senzație de oboseală (fatigabilitate), boală asemănătoare gripei
- reacție la perfuzie

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- infecție severă (infecție meningococică), sepsis, șoc septic, infecție virală, infecții ale tractului respirator inferior, gastroenterită (infecție gastro-intestinală), cistită
- infecție, infecție fungică, colecție de puroi (abces), un anumit tip de infecție a pielii (celulită), gripă, sinuzită, infecție a dinților (abces dentar), infecție a gingiilor
- număr relativ mic al plachetelor sanguine (trombocitopenie), număr scăzut de limfocite, un tip specific de globule albe (limfopenie), perceperea bățăilor inimii
- reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețală (reacție anafilactică), hipersensibilitate
- apetit scăzut pentru alimente
- depresie, anxietate, schimbări rapide de dispoziție, tulburări de somn
- furnicături într-o parte a corpului (parestizie), tremor, tulburări ale simțului gustativ (disgeuzie), leșin
- vedere încețoșată
- perceperea de sunete în urechi, vertij
- creșterea extremă, bruscă și rapidă a tensiunii arteriale, tensiune arterială scăzută, bufeuri de căldură, afectări venoase
- dispnee (dificultăți de respirație), sângerări nazale, nas înfundat (congestie nazală), iritație a gâtului, scurgeri nazale (rinoree)
- inflamații ale peritoneului (țesutul care câmpușește majoritatea organelor din abdomen), constipație, disconfort la nivelul stomacului după mese (dispepsie), distensie abdominală
- urticarie, înroșirea pielii, uscăciune a pielii, puncte roșii sau violet sub piele, transpirații în exces, inflamație a pielii
- crampe musculare, dureri musculare, dureri ale spatelui și gâtului, dureri ale oaselor
- tulburări renale, dificultăți sau dureri la urinare (disurie), prezența de sânge în urină
- erecție spontană a penisului
- umflături (edeme), disconfort la nivelul pieptului, stare de slăbiciune (astenie), dureri în piept, durere la locul de perfuzare, frisoane
- creșterea enzimelor hepatice, scăderea procentului volumului de sânge ocupat de globulele roșii, scăderea cantității de proteine din globulele roșii care transportă oxigen

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane)

- infecție cauzată de ciuperci (aspergiloză), infecție articulară (artrită bacteriană), infecție cu *Haemophilus*, impetigo, boală bacteriană cu transmitere sexuală (gonoree)
- tumoare a pielii (melanom), tulburare a măduvei osoase
- distrugerea globulelor roșii sanguine (hemoliză), aglomerări de celule, factor anormal de coagulare, coagulare anormală a sângelui
- boală datorată hiperactivității tiroidei (boala Grave)
- vise anormale
- iritație oculară
- vânătăi
- reflux anormal al alimentelor din stomac, dureri de gingii
- îngălbenirea pielii și/sau a ochilor (icter)
- tulburări de colorație a pielii
- spasme ale mușchilor gurii, umflare a articulațiilor
- tulburări menstruale
- scurgeri anormale din venă ale medicamentului perfuzat, senzație anormală la locul perfuziei, senzație de căldură

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BEKEMV

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela.

Flacoanele de BEKEMV aflate în ambalajul original pot fi scoase de la frigider **pentru o singură perioadă, de cel mult 7 zile**. La finalul acestei perioade medicamentul poate fi pus înapoi în frigider. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. După diluare, produsul trebuie utilizat în maximum 24 ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BEKEMV

- Substanța activă este eculizumab (300 mg/30 ml pe flacon, corespunzând la 10 mg/ml).
- Celelalte componente sunt:
 - acid acetic,
 - hidroxid de sodiu,
 - edetat disodic (EDTA),

- sorbitol (E420, vezi pct. 2 “BEKEMV conține sorbitol”),
- polisorbat 80,
- apă pentru preparate injectabile

Bekemv conține sodiu și polisorbat 80. Vezi pct. 2.

Cum arată BEKEMV și conținutul ambalajului

BEKEMV se prezintă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (30 ml într-un flacon – ambalaje conținând 1 flacon).

BEKEMV este o soluție transparentă până la opalescentă și incoloră până la ușor gălbuie.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Ελλάδα

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

España

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

Franța

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

Hrvatska

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

Irlanda

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

Norge

Amgen AB
Tlf: + 47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Instrucțiuni de utilizare pentru personalul medical care manipulează BEKEMV

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului
medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

1. Cum este furnizat BEKEMV?

Fiecare flacon de BEKEMV conține 300 mg de substanță activă în 30 ml de soluție de medicament.

2. Înainte de administrare

Diluarea trebuie realizată în conformitate cu regulile de bună practică, în special în ceea ce privește asepsia.

BEKEMV trebuie preparat în vederea administrării de către un personal medical calificat folosind o tehnică aseptică.

- Inspectați vizual soluția de BEKEMV în vederea identificării particulelor sau a modificărilor de culoare.
- Extrageți doza necesară de BEKEMV din flacon/flacoane folosind o seringă sterilă.
- Transferați doza recomandată într-o pungă de perfuzie.
- Diluați soluția de BEKEMV la o concentrație finală de 5 mg/ml (jumătate din concentrația inițială) prin adăugarea unei cantități adecvate de solvent în punga de perfuzie.
 - Pentru dozele de 300 mg, folosiți 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) și adăugați 30 ml de solvent.
 - Pentru dozele de 600 mg, folosiți 60 ml BEKEMV și adăugați 60 ml de solvent.
 - Pentru dozele de 900 mg, folosiți 90 ml BEKEMV și adăugați 90 ml solvent.
 - Pentru dozele de 1 200 mg, folosiți 120 ml BEKEMV și adăugați 120 ml solvent.Volumul final de soluție diluată de BEKEMV 5 mg/ml este de 60 ml pentru dozele de 300 mg, 120 ml pentru dozele de 600 mg, 180 ml pentru dozele de 900 mg sau 240 ml pentru dozele de 1 200 mg.
- Solvenții utilizați sunt: clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, clorură de sodiu 4,5 mg/ml (0,45%) soluție injectabilă sau glucoză 5% în apă.
- Agitați ușor punga de perfuzie conținând soluția diluată de BEKEMV pentru a asigura amestecarea completă a medicamentului cu solventul.
- Înainte de administrare, soluția diluată trebuie lăsată să ajungă la temperatura camerei [18°C – 25°C], prin expunere la temperatura ambiantă.
- Soluția diluată nu trebuie încălzită la cuptorul cu microunde sau la altă sursă de încălzire, în afară de temperatura camerei.
- Aruncați soluția rămasă nefolosită în flacon.
- Soluția diluată de BEKEMV poate fi păstrată la 2°C – 8°C, pe o perioadă de până la 24 ore înainte de administrare.

3. Administrare

- Nu administrați BEKEMV intravenos rapid sau prin injecție în bolus.
- BEKEMV va fi administrat numai prin perfuzie intravenoasă.
- Soluția diluată de BEKEMV trebuie administrată intravenos, în decurs de 25 – 45 minute (35 minute ± 10 minute) la adulți și în decurs de 1- 4 ore la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, în perfuzie simplă, pe pompă tip seringă sau pe pompă de perfuzie. Nu e necesară protejarea de lumină a soluției diluate de BEKEMV în timpul administrării acesteia.

Pacientul trebuie să fie monitorizat timp de o oră după administrarea perfuziei. În cazul apariției unui eveniment advers în timpul administrării BEKEMV, perfuzia poate fi încetinită sau întreruptă, la decizia medicului. Dacă perfuzia este încetinită, timpul total de perfuzie nu trebuie să depășească două ore la adulți și patru ore la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

4. Instrucțiuni speciale de manipulare și păstrare

A se păstra la frigider ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. Flacoanele de BEKEMV aflate în ambalajul original pot fi scoase de la frigider **pentru o singură perioadă, de cel mult 7 zile**. La finalul acestei perioade medicamentul poate fi pus înapoi în frigider.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și eticheta flaconului după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.