

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

BEKEMV® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler (IgG<sub>2/4k</sub>) Antikörper, der durch rekombinante DNA-Technologie in einer CHO-Zelllinie hergestellt wird.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Eculizumab (10 mg/ml).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Die Lösung enthält 50 mg Sorbitol pro ml. Jede Durchstechflasche enthält 1 500 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Lösung, pH-Wert 5,2.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

BEKEMV wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie (siehe Abschnitt 5.1).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

BEKEMV muss von einer medizinischen Fachkraft und unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen angewendet werden.

Für Patienten, welche die Infusionen im Krankenhaus bzw. in der ambulanten ärztlichen Versorgung gut vertragen haben, kann eine Heiminfusion in Betracht gezogen werden. Die Entscheidung darüber, ob ein Patient Heiminfusionen erhalten kann, sollte nach entsprechender Prüfung auf Empfehlung des behandelnden Arztes erfolgen. Heiminfusionen müssen von einer qualifizierten medizinischen Fachkraft angewendet werden.

Dosierung

PNH bei Erwachsenen

Das Dosierungsschema zur Behandlung der PNH bei Erwachsenen (≥ 18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschließt:

- Induktionsphase: 600 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen angewendet wird.
- Erhaltungsphase: 900 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) in Woche 5 angewendet wird, gefolgt von 900 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) alle 14 ± 2 Tage angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche mit PNH

Kinder und Jugendliche mit PNH mit einem Körpergewicht von 40 kg und darüber werden mit der empfohlenen Dosierung für Erwachsene behandelt.

BEKEMV ist bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Kindern und Jugendlichen über 2 Jahren mit PNH mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird BEKEMV folgendermaßen dosiert:

Siehe Tabelle unten

Eculizumab wurde nicht bei Patienten mit PNH mit einem Körpergewicht unter 40 kg untersucht.

Dauer der Anwendung

Die BEKEMV-Behandlung ist als lebenslange Behandlung empfohlen, es sei denn, ein Absetzen ist aus medizinischen Gründen indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

BEKEMV kann bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter angewendet werden. Es gibt keine Hinweise, die darauf hindeuten, dass besondere Vorsichtsmaßnahmen bei der Behandlung älterer Menschen erforderlich sind. Die Erfahrungen mit Eculizumab in dieser Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BEKEMV wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

BEKEMV darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion angewendet werden. BEKEMV sollte nur als intravenöse Infusion

angewendet werden, wie nachstehend beschrieben.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Die verdünnte BEKEMV-Lösung soll durch intravenöse Infusion über 25–45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) bei erwachsenen und 1–4 Stunden bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren mittels Schwerkraftinfusion, mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe angewendet werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte BEKEMV-Lösung während der Anwendung am Patienten vor Licht zu schützen.

Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Anwendung von BEKEMV eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtdauer bei Erwachsenen zwei Stunden und bei pädiatrischen Patienten im Alter unter 18 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

Es liegen begrenzte unterstützende Sicherheitsdaten zu Infusionen im häuslichen Umfeld vor. Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen im häuslichen Umfeld, wie z. B. die Verfügbarkeit einer Notfallversorgung bei Infusionsreaktionen oder Anaphylaxie, werden empfohlen.

Infusionsreaktionen werden in den Abschnitten 4.4 und 4.8 beschrieben.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Eculizumab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

BEKEMV ist kontraindiziert bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI). Vor Beginn der Behandlung muss eine HFI anhand altersgemäßer klinischer Symptome ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

BEKEMV ist bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert, da bei diesen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie mit BEKEMV darf nicht eingeleitet werden bei Patienten (siehe Abschnitt 4.4):

- mit nicht ausgeheilten Infektion mit *Neisseria meningitidis*
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach der Impfung.

Körpergewicht des Patienten	Induktionsphase	Erhaltungsphase
30 bis < 40 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	900 mg in Woche 3; dann 900 mg alle 2 Wochen
20 bis < 30 kg	600 mg wöchentlich in den ersten 2 Wochen	600 mg in Woche 3; dann 600 mg alle 2 Wochen
10 bis < 20 kg	600 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 2 Wochen
5 bis < 10 kg	300 mg als Einmaldosis in Woche 1	300 mg in Woche 2; dann 300 mg alle 3 Wochen

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Es wird nicht damit gerechnet, dass sich BEKEMV bei PNH-Patienten auf die aplastische Komponente der Anämie auswirkt.

Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht BEKEMV die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkeninfektion kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor der Anwendung von BEKEMV geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der BEKEMV-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als die Risiken einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit BEKEMV früher als 2 Wochen nach einer tetavalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y und W 135 werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Sofern verfügbar, wird auch eine Impfung gegen die Serogruppe B empfohlen. Patienten müssen eine Impfung gemäß den nationalen Impfempfehlungen erhalten.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet. Sepsis ist eine häufige Form von Meningokokkeninfektion bei Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8). Alle Patienten sollten auf frühe Anzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome sowie die für eine sofortige ärztliche Behandlung einzuleitenden Schritte informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der BEKEMV-Behandlung sprechen und ihnen die Patienten-Informationenbroschüre und die Patientenkarte aushändigen (Beschreibung siehe Packungsbeilage).

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte die Therapie mit BEKEMV bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Patienten könnten eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen, insbesondere mit *Neisseria* und bekapselten

Bakterien, aufweisen. Es wurden schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen berichtet.

Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage erhalten, um deren Aufmerksamkeit gegenüber möglichen schwerwiegenden Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu erhöhen. Ärzte sollten die Patienten dahingehend beraten, wie man einer Gonorrhoe vorbeugen kann.

Infusionsreaktionen

Die Anwendung von BEKEMV kann zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen könnten. In klinischen Studien zu Eculizumab kam es bei 1 (0,9%) der Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Eculizumab erforderte. Bei keinem der Patienten mit PNH kam es zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Eculizumab erforderte. Bei allen Patienten, bei denen schwere Infusionsreaktionen auftraten, muss die Anwendung von BEKEMV unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Eculizumab können sich Antikörper gegen Eculizumab entwickeln. Es wurde keine offensichtliche Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen beobachtet.

Immunisierung

Vor Beginn der Therapie mit BEKEMV wird empfohlen, dass Patienten mit PNH die gemäß den geltenden Impfrichtlinien empfohlenen Impfungen erhalten. Darüber hinaus müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Anwendung von BEKEMV gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der BEKEMV-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit BEKEMV früher als 2 Wochen nach einer tetavalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y und W 135 werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Sofern verfügbar, wird auch eine Impfung gegen die Serogruppe B empfohlen (siehe Abschnitt Meningokokkeninfektion).

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken geimpft werden. Dabei müssen die nationalen Impfempfehlungen für die jeweiligen Altersgruppen streng eingehalten werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH). Daher sollten die Patienten im Anschluss an die

empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Therapie mit Antikoagulanzen

Die Behandlung mit BEKEMV sollte die Therapie mit Antikoagulanzen nicht verändern.

Labormedizinische Überwachung bei PNH

PNH-Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer intravasculären Hämolyse einschließlich der Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel im Serum überwacht werden. PNH-Patienten, die mit BEKEMV behandelt werden, sollten durch Messung der LDH-Spiegel auf eine intravasculäre Hämolyse entsprechend überwacht werden. Gegebenenfalls kann eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von  $14 \pm 2$  Tagen während der Erhaltungsphase (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn die Behandlung mit BEKEMV bei Patienten mit PNH abgesetzt wird, sollten sie auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravasculären Hämolyse überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist an höheren LDH-Spiegeln im Serum als vor der Behandlung in Verbindung mit Folgendem erkennbar: absolute Abnahme der Größe des PNH-Klons um mehr als 25% (nicht eingerechnet Verdünnungseffekte aufgrund von Transfusionen) in einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von  $< 5$  g/dl oder eine Abnahme von  $> 4$  g/dl in einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderung des Geisteszustandes; Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Serum um 50% oder Thrombose. Jeder Patient, der BEKEMV absetzt, ist mindestens 8 Wochen zu überwachen, um eine schwere Hämolyse oder andere Reaktionen zu erkennen.

Wenn nach Absetzen von BEKEMV eine schwere Hämolyse auftritt, sind folgende Verfahren/Therapien in Erwägung zu ziehen: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat) oder Austauschtransfusion, falls mittels Durchflusszytometrie festgestellt wird, dass die PNH-Erythrozyten  $> 50\%$  der Erythrozyten insgesamt ausmachen; Antikoagulanzen; Kortikosteroide oder erneute Anwendung von BEKEMV. In den klinischen Studien bei PNH brachen 16 Patienten die Behandlung mit Eculizumab ab. Eine schwere Hämolyse wurde nicht beobachtet.

Schulungsmaterial/Lehrmaterial zu BEKEMV

Alle Ärzte, die beabsichtigen BEKEMV zu verschreiben, müssen mit der Informationsbroschüre für Fachkreise zur Behandlung von BEKEMV vertraut sein. Sie müssen Nutzen und Risiken einer BEKEMV-Behandlung mit den Patienten besprechen und ihnen die Informationsbroschüre für Patienten zur Behandlung mit BEKEMV und die Patientenkarte aushändigen.

Die Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass sie sich bei Auftreten von Fieber, Kopfschmerzen zusammen mit Fieber und/oder Nackensteifigkeit oder Lichtempfindlichkeit umgehend an einen Arzt wenden müssen, da dies Anzeichen für eine Meningokokkeninfektion sein können.

Sonstige Bestandteile mit bekannter WirkungSorbitol

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 50 mg Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten. Bei Patienten mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, kann sich eine spontane Abneigung gegen Fructose-haltige Lebensmittel entwickeln, die auch mit ersten Symptomen einhergehen kann (Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Apathie, Wachstumsverzögerung und verzögerte Gewichtszunahme). Deshalb ist vor der Anwendung von BEKEMV für jeden Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome zu erheben. Im Falle einer unbeabsichtigten Anwendung und des Verdachts einer Fructoseintoleranz muss die Infusion umgehend gestoppt werden, ein normaler Blutzuckerspiegel wieder hergestellt und die Organfunktionen intensivmedizinisch stabilisiert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) wurde eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten, können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Natrium

BEKEMV-Durchstechflaschen enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Nach Verdünnung mit 5 % Glucoselösung ist das Arzneimittel nahezu „natriumfrei“.

Nach Verdünnung mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,34 g Natrium pro 180 ml mit der maximalen Dosis, entsprechend 17,0 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Nach Verdünnung mit 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Injektionslösung enthält dieses Arzneimittel 0,18 g Natrium pro 180 ml mit der maximalen Dosis, entsprechend 9,0 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Eculizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Eculizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit intravenösem Immunglobulin (IVIg) kann zu einer Reduzierung der Wirksamkeit von Eculizumab führen. Es ist genau auf eine

verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

Die gleichzeitige Anwendung von Eculizumab mit neonatalen Fc-Rezeptorblockern (FcRn) kann die systemische Exposition verringern und die Wirksamkeit von Eculizumab reduzieren. Es ist genau auf eine verminderte Wirksamkeit von Eculizumab zu achten.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Bei gebärfähigen Frauen sollte die Anwendung einer geeigneten Verhütungsmethode zur Verhinderung einer Schwangerschaft während der Behandlung und mindestens 5 Monate nach der letzten Eculizumab-Dosis in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaft

Es liegen keine gut kontrollierten Studien an Schwangeren vor, die mit Eculizumab behandelt wurden. Daten über eine begrenzte Zahl von exponierten Schwangeren (Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) deuten nicht auf ein erhöhtes fetales Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Eculizumab hin. Aufgrund des Fehlens gut kontrollierter Studien bleibt jedoch eine gewisse Unsicherheit bestehen. Daher wird empfohlen, vor Beginn und während einer Behandlung mit Eculizumab bei Schwangeren eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse durchzuführen. Sollte diese Behandlung während einer Schwangerschaft für notwendig erachtet werden, wird zu einer strengen Überwachung von Mutter und Fetus entsprechend den lokalen Leitlinien geraten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke, und demzufolge kann Eculizumab potenziell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen. Deshalb sollte BEKEMV einer Schwangeren nur dann gegeben werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder zu erwarten, da aus den verfügbaren begrenzten Daten hervorgeht, dass Eculizumab nicht in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Einschränkungen der verfügbaren Daten sollte jedoch der Nutzen des Stillens für Entwicklung und Gesundheit des Kindes zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter für Eculizumab und potenziellen unerwünschten Wirkungen auf das gestillte Kind durch Eculizumab oder die Grunderkrankung der Mutter in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen Studien zur Fertilität mit Eculizumab durchgeführt.

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

BEKEMV hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 33 klinischen Studien erhoben, in denen 1 555 Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) und Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD), mit Eculizumab behandelt wurden. Die häufigste Nebenwirkung war Kopfschmerz (trat am häufigsten in der Induktionsphase der Behandlung auf). Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokken-Infektion.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 1 enthält Nebenwirkungen aus Spontanberichten und abgeschlossenen klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich Studien bei PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD. Sehr häufige ( $\geq 1/10$ ), häufige ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ) oder seltene ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ) Nebenwirkungen von Eculizumab sind geordnet nach Systemorganklassen und bevorzugter Bezeichnung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe nach abnehmender Schwere gelistet.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung in allen klinischen Studien war das Auftreten einer Meningokokken-Sepsis, welche eine häufige Form einer Meningokokkeninfektion bei Patienten ist, die mit Eculizumab behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4). Andere Fälle von *Neisseria*-Arten wurden berichtet, einschließlich Sepsis durch *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, und un spezifizierten *Neisseria spp.*

Bei PNH-Patienten wurden Antikörper gegen Eculizumab nachgewiesen. Wie bei allen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunität.

Nach ausgesetzten oder verspäteten Eculizumab-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung der PNH wurden Fälle von Hämolyse berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Nach ausgesetzten oder verspäteten Eculizumab-Gaben in klinischen Studien zur Behandlung des aHUS wurden Fälle von Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie berichtet.

Kinder und Jugendliche

Das in der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 beobachtete Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (Alter 11 bis unter 18 Jahre) mit PNH erschien vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen. Die häufigste Nebenwirkung bei Kindern und Jugendlichen war Kopfschmerz.

Andere besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Es wurden insgesamt keine Unterschiede in Bezug auf die Sicherheit zwischen älteren ( $\geq 65$  Jahre) und jüngeren ( $< 65$  Jahre) Patienten mit refraktärer gMG berichtet (siehe Abschnitt 5.1).



Tabelle 1: Nebenwirkungen, die aus den klinischen Studien mit Eculizumab, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, und seit der Markteinführung berichtet wurden

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Lippenherpes	Meningokokken-Infektion <sup>b</sup> , Sepsis, septischer Schock, Peritonitis, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Virusinfektion, Abszess <sup>a</sup> , Zellulitis, Influenza, gastrointestinale Infektion, Zystitis, Infektion, Sinusitis, Zahnfleischentzündung	Aspergillus-Infektion <sup>c</sup> , bakterielle Arthritis <sup>c</sup> , Gonokokken-Infektion des Urogenitaltrakts, <i>Haemophilus-influenzae</i> -Infektion, Impetigo
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>				Malignes Melanom, Myelodysplastisches Syndrom
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Leukopenie, Anämie	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Hämolyse*, abnormer Gerinnungsfaktor, Erythrozyten-Agglutination, Koagulopathie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Anaphylaktische Reaktion, Hypersensitivität	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>				Morbus Basedow
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Appetitverlust	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Insomnie	Depression, Angst, Stimmungsschwankungen, Schlafstörungen	Abnorme Träume
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Parästhesie, Tremor, Veränderung der Geschmackswahrnehmung, Synkope	
<b>Augenerkrankungen</b>			Verschwommenes Sehen	Bindehautreizung
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Tinnitus, Vertigo	
<b>Herzkrankungen</b>			Palpitation	
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Hypertonie	Akzelerierte Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Venenerkrankung	Hämatom
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Husten, oropharyngeale Schmerzen	Dyspnoe, Nasenbluten, Rachenreizung, verstopfte Nase, Rhinorrhoe	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen	Obstipation, Dyspepsie, abdominales Spannungsgefühl	Gastroösophageale Refluxkrankheit, schmerzendes Zahnfleisch
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Hautausschlag, Pruritus, Alopezie	Urtikaria, Erythem, Petechien, Hyperhidrose, trockene Haut, Dermatitis	Depigmentierung der Haut

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in Extremitäten	Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen	Trismus, Gelenkschwellung
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Nierenfunktionsstörung, Dysurie, Hämaturie	
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Spontanerektion	Menstruationsstörungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Fieber, Fatigue, grippeähnliche Erkrankung	Ödeme, Thorax-Beschwerden, Asthenie, Schmerzen im Brustraum, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost	Extravasat, Parästhesie an der Infusionsstelle, Wärmegefühl
<b>Untersuchungen</b>			Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, $\gamma$ -Glutamyltransferase erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt	Coombs-Test positiv <sup>c</sup>
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		Infusionsbedingte Reaktion		

Einbezogene Studien: Asthma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), Dermatomyositis (C99-006), refraktäre gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), Neuromyelitis-optica-Spektrumkrankungen (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), Psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA Version 24.1.

\* Siehe „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen“.

<sup>a</sup> Abszess umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PTs): Abszess Gliedmaße, Kolonabszess, Nierenabszess, subkutaner Abszess, Zahnabszess, hepato-splenischer Abszess, perirektaler Abszess, Rektalabszess.

<sup>b</sup> Meningokokken-Infektion umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PT): Meningokokken-Infektion, Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis, Neisseria-Infektion.

<sup>c</sup> In Berichten nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

**Patienten mit anderen Erkrankungen**

**Sicherheitsdaten aus anderen klinischen Studien**

Unterstützende Sicherheitsdaten wurden in 12 abgeschlossenen klinischen Studien erhoben, in denen 934 Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD mit Eculizumab behandelt wurden. Bei einem ungeimpften Patienten mit idiopathischer membranöser Glomerulonephropathie trat eine Meningokokkenmeningitis auf. Die bei Patienten mit anderen Erkrankungen als PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD gemeldeten Nebenwirkungen waren ähnlich denen bei Patienten mit PNH, aHUS, refraktärer gMG oder NMOSD (siehe Tabelle 1 oben). Aus diesen klinischen Studien gingen keine spezifischen Nebenwirkungen hervor.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59  
63225 Langen  
Tel: +49 6103 77 0  
Fax: +49 6103 77 1234  
Website: [www.pei.de](http://www.pei.de)  
anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

In keiner der klinischen Studien wurden Fälle von Überdosierung berichtet.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AJ01

BEKEMV ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

BEKEMV ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler IgG<sub>2/4k</sub>-Antikörper, der an das humane Komplementprotein C5 bindet

und die Aktivierung des terminalen Komplements hemmt. Der BEKEMV-Antikörper enthält humane konstante Regionen und murine Komplementarität-bestimmende Regionen, die auf die variablen Regionen der leichten und schweren Ketten des humanen Gerüsts (Framework) aufgesetzt sind. BEKEMV besteht aus zwei schweren Ketten mit 448 Aminosäuren und zwei leichten Ketten mit 214 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 148 kDa.

BEKEMV wird in einer CHO-Zelllinie hergestellt und wird durch Affinitäts- und Ionenaustauschchromatographie gereinigt. Der Herstellungsprozess des Wirkstoffs umfasst ebenfalls spezifische Virusinaktivierungs- und -abreicherungsschritte.

**Wirkmechanismus**

Eculizumab, der Wirkstoff in BEKEMV, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Eculizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisie-

rung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Bei PNH-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte intravaskuläre Hämolyse durch die Behandlung mit BEKEMV blockiert.

Bei den meisten PNH-Patienten reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 35 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse aus.

Die dauerhafte Anwendung von BEKEMV bei PNH führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten hämolytischen Aktivität.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eculizumab bei PNH-Patienten mit Hämolyse wurden in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie (C04-001) untersucht. PNH-Patienten wurden ebenfalls in einer 52-wöchigen einarmigen Studie (C04-002) sowie in einer Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) mit Eculizumab behandelt. Die Patienten erhielten vor Anwendung von Eculizumab eine Meningokokkenimpfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis 600 mg Studienmedikament alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 900 mg 7 ± 2 Tage später und anschließend 900 mg alle 14 ± 2 Tage für die Dauer der Studie. Eculizumab wurde als intravenöse Infusion über 25 bis 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) angewendet. Zusätzlich wurde ein nicht-interventionelles Beobachtungsregister (M07-001) bei PNH Patienten initiiert, um den natürlichen Verlauf der PNH bei unbehandelten Patienten, sowie die klinischen Ergebnisse unter Eculizumab-Therapie zu charakterisieren.

In die Studie C04-001 (TRIUMPH) wurden PNH-Patienten mit mindestens 4 Transfusionen in den vorangegangenen 12 Monaten, einem mittels Durchflusszytometrie bestätigten Anteil von mindestens 10 % PNH-Zellen und einer Thrombozytenzahl von mindestens 100 000/Mikroliter entweder randomisiert einer Eculizumab- (n = 43) oder Placebo-Behandlung (n = 44) zugeordnet. Vor der Randomisierung durchliefen alle Patienten eine anfängliche Beobachtungsphase, um den Bedarf an Erythrozytentransfusion zu bestätigen und die Hämoglobinkonzentration (den „Sollwert“) zu ermitteln, die die Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration und die Transfusionsergebnisse jedes Patienten bestimmen würde. Der Hämoglobinsollwert war bei Patienten mit Symptomen ≤ 9 g/dl und bei Patienten ohne Symptome ≤ 7 g/dl. Primäre Wirksamkeitseindpunkte waren eine Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration (Patienten, die eine über dem Hämoglobinsollwert liegende Hämoglobinkonzentration aufrechterhielten und ohne weitere Erythrozytentransfusion während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums auskamen) und der Bedarf an Bluttransfusion. Fatigue und gesundheitsbezogene Lebensqualität waren relevante sekundäre Endpunkte.

Die Hämolyse wurde hauptsächlich durch Messung der LDH-Spiegel im Serum überwacht. Der Anteil der PNH-Erythrozyten wurde mittels Durchflusszytometrie kontrolliert. Patienten, die Antikoagulantien und systemische Kortikosteroide zu Beginn erhielten, setzten die Einnahme dieser Arzneimittel fort. Die wichtigsten Ausgangsparameter waren vergleichbar (siehe Tabelle 2).

In der nicht-kontrollierten Studie C04-002 (SHEPHERD) erhielten PNH-Patienten mit mindestens einer Transfusion in den vorausgegangenen 24 Monaten und mindestens 30 000 Thrombozyten/Mikroliter Eculizumab über einen 52-wöchigen Zeitraum. Zu den Begleittherapien gehörten Antithrombotika bei 63 % der Patienten und systemische Kortikosteroide bei 40 % der Patienten. Die Ausgangsmerkmale sind in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2

In der Studie TRIUMPH war die Hämolyse bei den mit Eculizumab behandelten Patienten signifikant verringert (p < 0,001), was Besserungen der Anämie bewirkte, die sich durch erhöhte Hämoglobinstabilisierung und verminderten Bedarf an Erythrozyten-Transfusionen im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten äußerten (siehe Tabelle 3). Diese Auswirkungen konnten bei den Patienten innerhalb jeder der drei vor der Studie festgelegten Strata bezüglich Erythrozyten-Transfusionen (4 – 14 Einheiten; 15 – 25 Einheiten; > 25 Einheiten) festgestellt werden. Nach 3 Wochen Behandlung mit Eculizumab wurden von den Patienten geringere Fatigue und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität berichtet. Aufgrund des Stichprobenumfanges und der Dauer der Studie konnten die Wirkungen von Eculizumab auf thrombotische Ereignisse nicht ermittelt werden. In der SHEPHERD-Studie beendeten 96 der 97 aufgenommenen Patienten die Studie (ein Patient starb nach einem thrombotischen Ereignis). Die

Reduktion intravaskulärer Hämolyse, die anhand der LDH-Spiegel im Serum gemessen wurde, hielt während des Behandlungszeitraums an und führte zu einer erhöhten Transfusionsvermeidung, einem verringerten Bedarf an Erythrozyten-Transfusion und zu geringerer Fatigue (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

Von den 195 Patienten aus den Studien C04-001, C04-002 und anderen anfänglichen Studien wurden die mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten in eine Langzeit-Verlängerungsstudie (E05-001) eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Reduktion der intravaskulären Hämolyse während der gesamten Dauer der Eculizumab-Exposition von 10 bis zu 54 Monaten aufrechterhalten. Unter der Behandlung mit Eculizumab traten weniger thrombotische Ereignisse auf als während desselben Zeitraums vor der Behandlung. Dieses Ergebnis wurde jedoch in nicht-kontrollierten klinischen Studien festgestellt.

Das PNH Register (M07-001) wurde genutzt, um die Wirksamkeit von Eculizumab bei PNH-Patienten ohne Transfusionen mit Erythrozytenkonzentrat in der Historie zu beurteilen. Diese Patienten hatten eine hohe Krankheitsaktivität, die durch eine erhöhte Hämolyse (LDH ≥ 1,5 × ULN) und das Vorhandensein eines oder mehrerer der damit verbundenen klinischen Symptome definiert ist: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominelle Schmerzen, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 100 g/l), schwere unerwünschte vaskuläre Ereignisse (einschließlich Thrombosen), Dysphagie oder erektile Dysfunktion.

Im PNH-Register wurde bei mit Eculizumab behandelten Patienten eine Reduktion der Hämolyse und der damit verbundenen Symptome beobachtet. Nach 6 Monaten hatten die mit Eculizumab behandelten Patienten ohne Transfusionen mit Erythro-

**Tabelle 2: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C04-001 und C04-002**

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Mittleres Alter (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Geschlecht – weiblich (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastische Anämie oder MDS in der Anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Begleittherapie mit Antikoagulantien (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Begleittherapie mit Steroiden/ Immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandlungsabbruch	10	2	1
Erythrozytenkonzentrate in den vorangegangenen 12 Monaten (Median (Q1/Q3))	17,0 (13,5/25,0)	18,0 (12,0/24,0)	8,0 (4,0/24,0)
Mittlerer Hb-Spiegel (g/dl) am Sollwert (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	n. a.
Prätherapeutische LDH-Spiegel (Median, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Freies Hämoglobin zu Beginn der Studie (Median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

**Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den Studien C04-001 und C04-002**

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	p-Wert	Eculizumab N = 97	p-Wert
Prozentualer Anteil der Patienten mit stabilisierten Hämoglobinspiegeln am Ende der Studie	0	49	< 0,001	n. a.	
Transfundierte Erythrozyten-konserven während der Behandlung (Median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Vermeidung von Transfusionen während der Behandlung (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-Spiegel am Ende der Studie (Median, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH-AUC am Ende der Studie (Median, U/l × Tag)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Freies Hämoglobin am Ende der Studie (Median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-Fatigue (Effektgröße)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

\* Die Ergebnisse aus der Studie C04-002 beziehen sich auf Vergleiche vor und nach der Behandlung.

zytenkonzentraten in der Historie signifikant ( $p < 0,001$ ) reduzierte LDH-Spiegel (medianer LDH-Spiegel von 305 U/l; siehe Tabelle 4). Weiterhin erfuhren 74 % der mit Eculizumab behandelten Patienten ohne Transfusionshistorie klinisch relevante Verbesserungen im FACIT-Fatigue-Score (d. h. Erhöhung um 4 oder mehr Punkte) und 84 % im EORTC-Fatigue-Score (d. h. Abnahme um 10 oder mehr Punkte).

Siehe Tabelle 4

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

In der Studie M07-005 wurden insgesamt 7 pädiatrische Patienten mit PNH mit einem medianen Körpergewicht von 57,2 kg (Spanne 48,6 bis 69,8 kg) und im Alter von 11 bis 17 Jahren (medianes Alter: 15,6 Jahre) mit Eculizumab behandelt.

Die Behandlung mit Eculizumab entsprechend dem Dosierungsschema für Kinder und Jugendliche führte zu einer Verminderung der intravaskulären Hämolyse, gemessen anhand des Serum-LDH-Spiegels. Die Behandlung führte auch zu einer deutlichen Reduktion oder Elimination des Bedarfs an Bluttransfusionen und tendenziell zu einer generellen Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Eculizumab bei pädiatrischen Patienten mit PNH scheint mit der Wirksamkeit bei Erwachsenen mit PNH übereinzustimmen,

die in den Zulassungsstudien (C04-001 und C04-002) behandelt wurden (siehe Tabellen 3 und 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Pharmakokinetik und Wirkstoffmetabolismus

Biotransformation

Humane Antikörper werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems endozytisch abgebaut. Eculizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metaboliten. Humane Antikörper werden überwiegend durch lysosomale Enzyme zu kleinen Peptiden und Aminosäuren katabolisiert.

Elimination

Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der hepatischen, renalen, pulmonalen oder gastrointestinalen Ausscheidungs-/Eliminationswege für Eculizumab durchgeführt. Von gesunden Nieren werden Antikörper nicht ausgeschieden. Sie sind wegen ihrer Größe von der Filtration ausgeschlossen.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Bei 40 Patienten mit PNH wurden die pharmakokinetischen Parameter nach Mehrfachdosierung mittels eines Ein-Kompartiment-Modells untersucht. Die mittlere Clea-

rance betrug  $0,31 \pm 0,12$  ml/h/kg, das mittlere Verteilungsvolumen  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit  $11,3 \pm 3,4$  Tage. Der Steady-State wird bei Anwendung des Dosierungsschemas für erwachsene PNH-Patienten nach 4 Wochen erreicht.

Bei PNH-Patienten korreliert die pharmakodynamische Aktivität direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen, und die Aufrechterhaltung von Talspiegeln über  $\geq 35$  Mikrogramm/ml führt bei den meisten PNH-Patienten zur praktisch vollständigen Blockade der hämolytischen Aktivität.

Clearance und Halbwertszeit von Eculizumab wurden darüber hinaus im Rahmen von Plasmaaustausch-Maßnahmen untersucht. Plasmaaustausch führte nach einer einstündigen Intervention zu einer annähernd 50%igen Abnahme der Eculizumab-Konzentrationen. Die Eliminations-Halbwertszeit von Eculizumab war auf 1,3 Stunden verringert.

Die durch freie C5-Konzentrationen von  $< 0,5$  Mikrogramm/ml gemessene pharmakodynamische Aktivität korreliert mit einer im Wesentlichen vollständigen Blockade der terminalen Komplementaktivität bei Patienten mit PNH.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Eculizumab bei speziellen Patientenpopulationen durchgeführt, die nach Geschlecht, ethnischer Abstammung, Alter (geriatrische Patienten) oder Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung identifiziert wurden.

Die Populations-PK-Analyse von Daten aus Eculizumab-Studien ergab, dass Geschlecht, ethnische Abstammung, Alter (geriatrisch) oder das Vorliegen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung die PK von Eculizumab nicht beeinflussen. Das Körpergewicht war eine signifikante Kovariable, die bei pädiatrischen Patienten zu einer geringeren Eculizumab-Clearance führte und eine auf dem Körpergewicht basierende Dosierung bei pädiatrischen Patienten erforderte.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Eculizumab wurde in der Studie M07-005 bei pädiatrischen Patienten mit PNH (Alter 11 bis unter 18 Jahre) unter Anwendung eines auf dem Körper-

**Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (LDH-Spiegel und FACIT-Fatigue) bei PNH-Patienten ohne Transfusionshistorie in M07-001**

Parameter	M07-001
	Eculizumab Keine Transfusion
LDH-Spiegel zu Beginn der Studie (Median, U/l)	N = 43 1 447
LDH-Spiegel nach 6 Monaten (Median, U/l)	N = 36 305
FACIT-Fatigue-Score zu Beginn der Studie (Median)	N = 25 32
FACIT-Fatigue-Score der letzten verfügbaren Auswertung (Median)	N = 31 44

FACIT-Fatigue wird auf einer Skala von 0–52 ermittelt, wobei höhere Werte auf weniger Fatigue hindeuten.



**Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PNH in Studie M07-005**

	Mittelwert (SD)	p-Wert	
		Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	t-Test für verbundene Stichproben
Veränderung LDH-Wert nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (U/l x Tag)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Veränderung freies Hämoglobin im Plasma nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Veränderung Typ-III-Erythrozyten-Klongröße gegenüber dem Ausgangswert (Prozentanteil veränderter Zellen)	1,80 (358,1)		
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Patienten)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Veränderung der Lebensqualität nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™ 4.0; krankheitsunspezifischer Fragebogen) (Eltern)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters „Fatigue“ nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™) (Patienten)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Veränderung des mehrdimensionalen Parameters „Fatigue“ nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert (PedsQL™) (Eltern)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

gewicht basierenden Dosierungsschemas untersucht.

Bei Jugendlichen mit PNH war das Körpergewicht ein signifikanter Einflussfaktor und führte zu einer niedrigeren Eculizumab-Clearance von 0,0105 l/Std.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Spezifität von Eculizumab für C5 in Humanserum wurde in zwei *In-vitro*-Studien beurteilt.

Die Gewebe-Kreuzreaktivität von Eculizumab wurde beurteilt, indem die Bindung an eine Serie von 38 menschlichen Geweben untersucht wurde. Die C5-Expression in der in dieser Studie untersuchten Serie von menschlichen Geweben stimmt mit den Daten über die C5-Expression in veröffentlichten Berichten überein, wonach C5 in der glatten Muskulatur, der quergestreiften Muskulatur und im Epithel der proximalen Nierentubuli auftrat. Es war keine unerwartete Gewebe-Kreuzreaktivität zu beobachten.

Es wurden keine Reproduktionsstudien an Tieren mit Eculizumab durchgeführt, weil bei nicht-menschlichen Spezies keine pharmakologische Aktivität vorliegt.

In einer 26-wöchigen Toxizitätsstudie an Mäusen mit einem Ersatzantikörper gegen murines C5 beeinflusste die Behandlung keinen der untersuchten Toxizitätsparameter. Die hämolytische Aktivität wurde im Verlauf der Studie sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Mäusen wirksam blockiert.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit einem Ersatzantikörper zur Hemmung der terminalen Komplementaktivierung, der zur Beurteilung der Sicherheit einer C5-Blockade im Hinblick auf die Reproduktion verwendet wurde, wurden keine eindeutigen behandlungsbedingten Wirkungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Diese Studien umfassten eine Beurteilung der Fertilität und frühembryonalen Entwicklung, der Entwicklungstoxizität sowie der prä- und postnatalen Entwicklung.

Bei Exposition des Muttertiers gegenüber dem Antikörper während der Organbildung wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelbruch unter 230 Nachkommen beobachtet, deren Muttertiere einer höheren Antikörperdosis (etwa das 4-Fache der maximalen empfohlenen humanen Eculizumab-Dosis, auf der Basis eines Körpergewichtsvergleichs) ausgesetzt waren; eine Exposition gegenüber dem Antikörper bewirkte jedoch keinen Anstieg von Fehlgeburten oder neonataler Todesfälle.

Es wurden keine Tierstudien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Eculizumab durchgeführt.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

- Essigsäure
- Natriumhydroxid
- Natriumedetat (Ph. Eur.)
- Sorbitol (E 420)
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nach Verdünnung wurde für Folgendes nachgewiesen:

- Polyolefin-Infusionsbeutel: 14 Tage bei 2 °C bis 8 °C, gefolgt von bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder Raumtemperatur,
- PVC-Infusionsbeutel: 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder Raumtemperatur.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht überschreiten sollten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

BEKEMV-Durchstechflaschen in der Originalverpackung können für eine einmalige Dauer von bis zu 7 Tagen außerhalb des Kühlschranks aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit kann das Arzneimittel wieder im Kühlschrank gelagert werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchstechflasche (Glas Typ-I) mit Elastomer-Stopfen und einer Aluminiumversiegelung mit Schnappdeckel. Packung mit einer Durchstechflasche.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die BEKEMV-Lösung soll vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüft werden.

Hinweise

Die Verdünnung sollte, insbesondere in Bezug auf Asepsis, entsprechend den Regeln der guten fachlichen Praxis durchgeführt werden.

Die gesamte Menge BEKEMV aus der (den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.

Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.

BEKEMV durch Zugabe von 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung, 4,5 mg/ml (0,45%) Natriumchlorid-Injektionslösung oder 5% Glucose in Wasser als Verdünnungsmittel zum Infusionsbeutel auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnen.



Das Endvolumen einer verdünnten Lösung mit 5 mg/ml beträgt 60 ml für 300 mg-Dosen, 120 ml für 600 mg-Dosen und 180 ml für 900 mg-Dosen. Die Lösung muss klar und farblos sein.

Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Lösung leicht hin und her bewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden.

Die verdünnte Lösung vor der Anwendung auf Raumtemperatur erwärmen lassen.

Nicht verbrauchter Inhalt der Durchstechflasche muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

#### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1727/001

#### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
19. April 2023

#### 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

#### 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

#### 12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche.

#### 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Amgen GmbH  
Riesstraße 24  
80992 München  
Tel.: 089 149096 0  
Fax: 089 149096 2000

MedInfo-Hotline: 0800 - 264 36 44  
[medinfo.amgen.de](http://medinfo.amgen.de)

#### 14. SCHULUNGSMATERIAL

Das beauftragte Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte für BEKEMV kann über folgende Internetseite bezogen werden:  
[www.bekemv-rm.de](http://www.bekemv-rm.de)

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt