AMGEN

BEKEMV® 300 mg
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

▼ 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 ($IgG_{2/4κ}$) 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.
Jede Durchstechflasche mit 30 ml enthält 3,0 mg Polysorbat 80.

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 und einer Osmolalität von ungefähr 250 – 350 mOsm/kg.

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).
- Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) (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 und Erkrankungen der Nieren 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).

aHUS bei Erwachsenen

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

- Induktionsphase: 900 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen angewendet wird.
- Erhaltungsphase: 1 200 mg BEKEMV als intravenöse Infusion, die über 25 – 45 Minuten (35 Minuten ± 10 Minuten) in Woche 5 angewendet wird, gefolgt von 1 200 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 und aHUS

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS 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 und aHUS mit einem Körpergewicht von unter 40 kg wird BEKEMV folgendermaßen dosiert:

Siehe Tabelle unten

Eculizumab wurde bei Patienten mit PNH, die weniger als 40 kg wiegen, nicht untersucht. Die Dosierung für Eculizumab bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und einem Körpergewicht unter 40 kg entspricht der gewichtsbasierten Dosierungsempfehlung für Kinder und Jugendliche mit aHUS. Auf der Grundlage der verfügbaren pharmakokinetischen (PK)/pharmakodynamischen (PD) Daten, die bei mit Eculizumab behandelten Patienten mit aHUS und PNH vorliegen, wird erwartet, dass dieses körpergewichtsbasierte Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen zu einem ähnlichen Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil wie bei Erwachsenen führt.

Bei gleichzeitiger Plasmapherese (PP), gleichzeitigem Plasmaaustausch (PE) oder gleichzeitiger Infusion mit Fresh Frozen Plasma (Pl) ist eine zusätzliche Gabe von BEKEMV erforderlich, wie unten beschrieben:

Siehe Tabelle auf Seite 2

Überwachung der Behandlung

Patienten mit aHUS sollen hinsichtlich der Anzeichen und Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 Labormedizinische Überwachung bei aHUS).

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.

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

Leberfunktionsbeeinträchtigung
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

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

Art der Plasma-intervention	Letzte BEKEMV-Dosis	Zusätzliche BEKEMV-Dosis nach jeder Intervention mit PP/PE/PI	Zeitpunkt der zusätzlichen BEKEMV-Dosis
Plasmapherese oder Plasmaaustausch	300 mg	300 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	Innerhalb von 60 Minuten nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung
	≥ 600 mg	600 mg nach jeder Plasmapherese- oder Plasmaaustausch-Sitzung	
Infusion mit Fresh Frozen Plasma	≥ 300 mg	300 mg pro Fresh Frozen Plasma-Infusion	60 Minuten vor jeder Fresh Frozen Plasma-Infusion

Abkürzungen: PP/PE/PI = Plasmapherese/Plasmaaustausch/Plasmainfusion

einer Infusionspumpe angewendet werden. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte BEKEMV-Lösung während der Anwendung am Patienten vor Licht zu schützen.

Die Patienten sollten 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 Gesamtinfusionsdauer 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 ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis*.
- ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe.

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 Meningokokkenerkrankung 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 einer Verzögerung der BEKEMV-Therapie überwiegt das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die eine Behandlung mit BEKEMV früher als 2 Wochen nach einer tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen alle verfügbaren Serogruppen einschließlich A, C, Y, W 135 und B werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse (PNH) und TMA (aHUS). 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 sollen auf frühe Anzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollen über diese Anzeichen und Symptome sowie über die einzuleitenden Schritte für eine sofortige ärztliche Behandlung informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der BEKEMV-Behandlung sprechen und ihnen den Leitfaden für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen 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.

Die Patienten sollen auf die Hinweise in der Packungsbeilage aufmerksam gemacht werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwerwiegende Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollen 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 oder aHUS kam es zu einer Infusionsreaktion, die das Absetzen von Eculizumab erforderte. Bei allen Patienten mit schweren Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion soll die Anwendung von BEKEMV unterbrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet 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 und aHUS 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 tetravalenten Meningokokkenimpfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen alle verfügbaren Serogruppen einschließlich A, C, Y, W 135 und B, werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen zu verhindern. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden (siehe Abschnitt Meningokokkeninfektion).

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

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

Therapie mit Antikoagulanzien

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

Labormedizinische Überwachung bei PNH

PNH-Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer intravaskulären 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 intravaskuläre Hämolyse entsprechend überwacht werden. Gegebenenfalls kann während der Erhaltungsphase eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14 ± 2 Tagen (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Labormedizinische Überwachung bei aHUS

aHUS-Patienten, die mit BEKEMV behandelt werden, sollten durch Messung der Thrombozytenzahl, der Serum-LDH-Spiegel und der Serum-Kreatinin-Spiegel auf Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Gegebenenfalls kann während der Erhaltungsphase eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsschemas von 14 ± 2 Tagen (bis zu alle 12 Tage) erforderlich sein.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn PNH-Patienten die Behandlung mit BEKEMV abbrechen, sollen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist durch Serum-LDH-Werte über dem Ausgangswert zusammen 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 Serum-Kreatinin-Spiegels um 50 % oder Thrombose. Überwachen Sie jeden Patienten, der BEKEMV absetzt, für mindestens 8 Wochen, um eine schwere Hämolyse oder andere Reaktionen zu erkennen.

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

Behandlungsabbruch bei aHUS

Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wurden bei einigen Patienten frühestens nach 4 bis zu 127 Wochen nach Unterbrechung der Eculizumab Therapie beobachtet. Eine Unterbrechung der Therapie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn diese medizinisch begründet ist.

In klinischen Studien bei aHUS unterbrachen 61 Patienten (21 pädiatrische Patienten) die Behandlung mit Eculizumab, mit einer anschließenden Folgeüberwachung von im Median 24 Wochen. Bei 12 Patienten konnten 15 schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) nach Behandlungsabbruch beobachtet werden. Bei weiteren 2 Patienten, die eine geringere Dosierung außerhalb des zugelassenen Dosierungsschemas erhielten (siehe Abschnitt 4.2), traten 2 schwere TMA-Komplikationen auf. Schwere TMA-Komplikationen traten bei Patienten unabhängig davon auf, ob sie eine identifizierte genetische Mutation, hoch riskante Polymorphismen oder Autoantikörper aufwiesen. Bei diesen Patienten traten weitere schwerwiegende medizinische Komplikationen auf, darunter eine starke Verschlechterung der Nierenfunktion, krankheitsbedingte Krankenhauseinweisungen und das Fortschreiten der Erkrankung bis zum terminalen Nierenversagen mit Dialysepflicht. Trotz Wiederaufnahme der Eculizumab Therapie nach der Unterbrechung kam es bei einem Patienten zum terminalen Nierenversagen.

Wenn aHUS-Patienten die Behandlung mit BEKEMV abbrechen, sollen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Die Überwachung kann zur Prognose oder Verhütung von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie bei aHUS Patienten nach Absetzen von BEKEMV nicht ausreichend sein.

Schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie nach Absetzen sind zu erkennen (i) am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter: Verringerung der Thrombozytenzahl um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor BEKEMV-Behandlung oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der BEKEMV-Behandlung; Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor BEKEMV-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der BEKEMV-Behandlung; Anstieg der Serum-LDH um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor BEKEMV-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der BEKEMV-Behandlung oder (ii) am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Veränderung des Geisteszustands oder Krampfanfälle; Angina pectoris oder Dyspnoe oder Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von BEKEMV schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie auftreten, sollen eine Fortsetzung der BEKEMV-Behandlung, unterstützende Maßnahmen durch Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder geeignete organspezifische supportive Maßnahmen wie eine Dialyse zur Unterstützung der Nierenfunktion, eine mechanische Beatmung zur Unterstützung der Atemfunktion oder eine Behandlung mit Antikoagulanzien in Betracht gezogen werden.

Schulungsmaterialien

Alle Ärzte, die beabsichtigen, BEKEMV zu verschreiben, müssen mit dem Leitfaden für Angehörige der Heilberufe vertraut sein. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken einer BEKEMV-Behandlung mit den Patienten besprechen und ihnen den Leitfaden für Patienten/Eltern/Betreuungspersonen und die Patientenkarte aushändigen.

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass sie bei Fieber, Kopfschmerzen in Verbindung mit Fieber und/oder Nackensteifigkeit oder Lichtempfindlichkeit ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten, da diese Anzeichen für eine Meningokokkeninfektion sein können.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Sorbitol

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.

Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 3,0 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Durchstechflasche (30-ml-Durchstechflasche). Dies entspricht 0,3 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für erwachsene Patienten und pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 10 kg und 0,6 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 5 bis < 10 kg. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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.

Es wurde gezeigt, dass Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) und eine Infusion von Fresh Frozen Plasma (PI) die Eculizumab-Serumspiegel senken. In diesen Fällen ist eine zusätzliche Dosis Eculizumab erforderlich. Siehe Abschnitt 4.2 für Hinweise zur gleichzeitigen Behandlung mit PE, PP oder PI.
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 Frauen im gebärfähigen Alter 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 bei Schwangeren vor, die mit Eculizumab behandelt wurden. Daten zu einer begrenzten Anzahl von Schwangerschaften, die Eculizumab ausgesetzt waren (Ergebnisse von weniger als 300 Schwangerschaften) deuten darauf hin, dass kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen oder eine fetale/neonatale Toxizität besteht. Aufgrund des Fehlens gut kontrollierter Studien bestehen jedoch Unsicherheiten. Daher wird vor Beginn und während der Behandlung mit Eculizumab bei Schwangeren eine individuelle Nutzen-Risiko-Analyse empfohlen. Sollte diese Behandlung während einer Schwangerschaft für notwendig erachtet werden, wird eine enge Überwachung von Mutter und Fetus entsprechend den lokalen Leitlinien empfohlen.

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. Nebenwirkungen von Eculizumab wurden berichtet mit der Häufigkeit: Sehr häufig (≥ 1/10), Häufig (≥ 1/100, < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) und sind unter den Systemorganklassen als bevorzugte Bezeichnung gelistet. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 5

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 unspezifizierten *Neisseria spp*.

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

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

Kinder und Jugendliche

Bei pädiatrischen PNH-Patienten (Alter 11 bis unter 18 Jahre), die an der pädiatrischen PNH-Studie M07-005 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen PNH-Patienten. Die häufigste Nebenwirkung bei Kindern und Jugendlichen war Kopfschmerz.

Bei pädiatrischen aHUS-Patienten (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre), die an den aHUS-Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 teilgenommen hatten, erschien das Sicherheitsprofil vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen aHUS-Patienten. Die Sicherheitsprofile der verschiedenen pädiatrischen Altersgruppen erscheinen vergleichbar.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

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 auf Seiten 5 und 6). Aus diesen klinischen

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

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, oraler Herpes	Meningokokken-Infektion[b], Sepsis, septischer Schock, Peritonitis, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Virusinfektion, Abszess[a], Zellulitis, Influenza, Gastrointestinalinfektion, Zystitis, Infektion, Sinusitis, Gingivitis	Aspergillusinfektion[c], Arthritis bakteriell[c], Gonokokken-Infektion des Urogenitaltrakts, *Haemophilus*-Infektion, Impetigo	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				bösartiges Melanom, Myelodysplastisches Syndrom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Leukopenie, Anämie	Thrombozytopenie, Lymphopenie	Hämolyse*, anomaler Gerinnungsfaktor, Erythrozytenagglutination, Koagulopathie	
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit		
Endokrine Erkrankungen				Grave-Krankheit	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetit vermindert		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Depression, Angst, Stimmungsschwankungen, Schlafstörung	Abnorme Träume	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl	Parästhesie, Tremor, Dysgeusie, Synkope		
Augenerkrankungen			Verschwommenes Sehen	Bindehautreizung	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		
Herzerkrankungen			Palpitation		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Akzelerierte Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Venenerkrankung	Hämatom	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten, Schmerzen im Oropharynx	Dyspnoe, Epistaxis, Rachenreizung, Nasenverstopfung, Rhinorrhoe		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz	Obstipation, Dyspepsie, Bauch aufgetrieben	Gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnfleischschmerz	

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

MedDRA Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Leber- und Gallenerkrankungen			Alaninaminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht	Ikterus	Leberverletzung[d]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Pruritus, Alopezie	Urtikaria, Erythem, Petechien, Hyperhidrosis, trockene Haut, Dermatitis	Hautdepigmentierung	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in einer Extremität	Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen	Trismus, Gelenkschwellung	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenfunktionsstörung, Dysurie, Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Spontane Peniserektion	Menstruelle Erkrankung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Fieber, Ermüdung/Fatigue, grippeähnliche Erkrankung	Ödeme, Brustkorbbeschwerden, Asthenie, Brustkorbschmerz, Schmerzen an der Infusionsstelle, Schüttelfrost	Extravasat, Parästhesie an der Infusionsstelle, Wärmegefühl	
Untersuchungen			Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt	Coombs-Test positiv[c]	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion			

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-Spektrumerkrankungen (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 26.1.

* Siehe „Beschreibung einzelner Nebenwirkungen".

[a] Abszess umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PTs): Abszess Gliedmaße, Kolonabszess, Nierenabszess, subkutaner Abszess, Zahnabszess, Leberabszess, perirektaler Abszess, Rektalabszess.

[b] Meningokokken-Infektion umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PT): Meningokokken-Infektion, Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis.

[c] In Berichten nach der Markteinführung identifizierte Nebenwirkungen.

[d] Häufigkeit auf Grundlage der Daten nach Markteinführung nicht abschätzbar.

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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In keiner der klinischen Studien wurden Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Komplementinhibitoren, 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 $IgG_{2/4\kappa}$-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 Opsonisierung 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.

Bei aHUS-Patienten werden die unkontrollierte terminale Komplementaktivierung und die daraus resultierende komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie durch die Behandlung mit Eculizumab blockiert. Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität. Bei allen Patienten mit aHUS reichen Eculizumab-Serumkonzentrationen von etwa 50 – 100 Mikrogramm/ml für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität aus.

Die dauerhafte Anwendung von Eculizumab bei aHUS führte zu einer raschen und nachhaltigen Verringerung der komplementvermittelten thrombotischen Mikroangiopathie.

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 der Anwendung von Eculizumab eine Meningokokkenimpfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis 600 mg Stu-

dienmedikament 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, der die Hämoglobinstabilisierung und die Transfusionsergebnisse jedes Patienten definieren würde. Der Hämoglobinsollwert war bei Patienten mit Symptomen ≤ 9 g/dl und bei Patienten ohne Symptome ≤ 7 g/dl. Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren eine Stabilisierung der Hämoglobinkonzentration (Patienten, die eine über dem Hämoglobinsollwert liegende Hämoglobinkonzentration aufrechterhielten und keine Erythrozytentransfusion während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums benötigten) und der Bedarf an Bluttransfusion. Ermüdung/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 Corticosteroide zu Beginn erhielten, setzten die Einnahme dieser Arzneimittel fort. Die wichtigsten Ausgangsparameter waren ausgeglichen (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 Corticosteroide 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 Straten bezüglich Erythrozyten-Transfusionen (4 – 14 Einheiten; 15 – 25 Einheiten; > 25 Einheiten) festgestellt werden. Nach 3 Wochen Behandlung mit Eculizumab berichteten die Patienten geringere Fatigue und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität. Aufgrund des Stichprobenumfangs 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

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

	C04-001		**C04-002**
Parameter	**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 von Patienten mit stabilisierten Hämoglobinspiegeln am Ende der Studie	0	49	< 0,001	n. a.	
Transfundierte Erythrozytenkonserven 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.

Bedarf an Erythrozyten-Transfusion und zu geringerer Fatigue (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

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 Erythrozytenkonzentraten 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 Erythrozytenkonzentraten 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

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

Die Wirksamkeit von Eculizumab bei der Behandlung des aHUS wurde aus den Daten von 100 Patienten in vier prospektiven kontrollierten klinischen Studien, drei bei erwachsenen und jugendlichen Patienten (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004) und einer bei pädiatrischen und jugendlichen Patienten (C10-003) sowie bei 30 Patienten in einer retrospektiven Studie (C09-001r) ermittelt.

Bei Studie C08-002A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten in der Frühphase eines aHUS mit Anzeichen einer klinisch manifestierten thrombotischen Mikroangiopathie (Thrombozytenzahl von ≤ 150 × 10^9/l trotz Plasmaaustausch/Plasmainfusion und LDH und Serum-Kreatinin oberhalb der oberen Grenze des Normalbereichs) eingeschlossen wurden.
Bei Studie C08-003A/B handelte es sich um eine prospektive, kontrollierte, offene Studie, in die Patienten mit länger bestehendem aHUS ohne offensichtliche Hinweise auf eine klinisch manifestierte thrombotische Mikroangiopathie eingeschlossen wurden. Diese Patienten hatten über längere Zeit Plasmaaustausch/Plasmainfusionen (PE/PI) erhalten (≥ 1 PE/PI-Sitzung alle zwei Wochen und nicht mehr als 3 PA/PI-Sitzungen/Woche über mindestens 8 Wochen vor der ersten Dosis). Die Patienten wurden in beiden prospektiven Studien über 26 Wochen mit Eculizumab behandelt, und die meisten dieser Patienten wurden in eine offene Verlängerungsstudie aufgenommen. Alle Patienten, die in die beiden prospektiven Studien aufgenommen wurden, hatten einen ADAMTS-13 Wert über 5 %.

Vor Therapieeinleitung mit Eculizumab wurden die Patienten gegen Meningokokken geimpft oder erhielten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung. In allen Studien betrug die Eculizumab-Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen mit aHUS 900 mg alle 7 ± 2 Tage über 4 Wochen, gefolgt von 1 200 mg 7 ± 2 Tage später, dann 1 200 mg alle 14 ± 2 Tage über die gesamte Studiendauer. Eculizumab wurde als intravenöse Infusion über 35 Minuten angewendet. Das Dosierungsschema bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg wurde mithilfe einer pharmakokinetischen Simulation festgelegt, mit der die empfohlene Dosis und das Dosierungsschema auf Basis des Körpergewichts ermittelt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Zu den primären Endpunkten gehörte in Studie C08-002A/B die Änderung der Thrombozytenzahl gegenüber dem Ausgangswert und in Studie C08-003A/B die Abwesenheit von Ereignissen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Weitere Endpunkte waren TMA-Interventionsrate, Normalisierung hämatologischer Parameter, vollständiges An-

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

	M07-001
Parameter	**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 hinweisen.

sprechen der TMA, Änderungen der LDH, Nierenfunktion und Lebensqualität. Die Abwesenheit von TMA-Ereignissen war definiert als Abwesenheit folgender Ereignisse über mindestens 12 Wochen: Abnahme der Thrombozytenzahl von > 25 % gegenüber dem Ausgangswert, Plasmaaustausch/Plasmainfusion und neu eingeleitete Dialyse. TMA-Interventionen waren definiert als Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder neu eingeleitete Dialyse. Normalisierung hämatologischer Parameter war definiert als Normalisierung der Thrombozytenzahl und der LDH-Spiegel während ≥ 2 aufeinanderfolgender Messungen während ≥ 4 Wochen. Vollständiges Ansprechen der TMA war definiert als Normalisierung hämatologischer Parameter und anhaltende Abnahme des Serumkreatinins um ≥ 25 % in ≥ 2 aufeinanderfolgenden Messungen über ≥ 4 Wochen. Die Ausgangsparameter für die jeweiligen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Siehe Tabelle 5

Patienten in der aHUS-Studie C08-002A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Eculizumab behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung mit Eculizumab im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-002A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Eculizumab annähernd 100 Wochen (Spanne: 2 – 145 Wochen).
Nach Beginn der Eculizumab-Behandlung waren eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität sowie ein Anstieg der Thrombozytenzahlen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu beobachten. Die Abnahme der terminalen Komplementaktivität war bei allen Patienten nach Beginn der Eculizumab-Behandlung zu beobachten. Daten zur Wirksamkeit in der aHUS-Studie C08-002A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 2 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Senkung der LDH auf Normalwerte (bei einem Patienten) und durch Abnahme des Serumkreatinins (bei 2 Patienten) erreicht.
Unter Behandlung mit Eculizumab verbesserte sich die Nierenfunktion anhaltend, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR). Vier der 5 Patienten, die zu Studienbeginn dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse für die Dauer der Eculizumab-Behandlung unterbrechen. Ein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Patienten berichteten eine Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL).

In der aHUS-Studie C08-002A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Eculizumab.

Patienten in der aHUS-Studie C08-003A/B wurden mindestens 26 Wochen mit Eculizumab behandelt. Nach Abschluss der initialen 26-wöchigen Behandlungsphase führten die meisten Patienten die Behandlung mit Eculizumab im Rahmen einer Verlängerungsstudie fort. In der aHUS-Studie C08-003A/B betrug die mediane Behandlungsdauer mit Eculizumab annähernd 114 Wochen (Spanne: 26 – 129 Wochen). Daten zur Wirksamkeit in der aHUS-Studie C08-003A/B sind in Tabelle 6 zusammengefasst. In der aHUS-Studie C08-003A/B zeigten Patienten mit und ohne identifizierte Mutationen in Genen, die Proteine für komplement-regulierende Faktoren kodieren, ein vergleichbares Ansprechen auf Eculizumab. Bei allen Patienten wurde nach Beginn der Eculizumab Behandlung eine Abnahme der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Alle Werte der Wirksamkeitsendpunkte verbesserten sich über die Behandlungsdauer von 2 Jahren oder blieben unverändert. Bei allen Patienten, mit vollständigem TMA-Ansprechen, wurde dieses aufrechterhalten. Bei einer Behandlung von länger als 26 Wochen wurde bei 6 weiteren Patienten ein vollständiges und anhaltendes TMA-Ansprechen durch Abnahme des Serumkreatinins erreicht. Kein Patient benötigte eine neue Dialyse. Die Nierenfunktion, gemessen als geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), verbesserte sich unter Eculizumab-Behandlung.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 10

In die aHUS-Studie C10-004 wurden 41 Patienten mit Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) eingeschlossen. Um die Einschlusskriterien zu erfüllen, mussten die Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH, und ein Serumkreatinin über dem obersten Wert des Normalbereichs haben, ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mediane Patientenalter war 35 (Bereich: 18 – 80 Jahre). Alle in die aHUS-Studie C10-004 eingeschlossenen Patienten hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 51 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines Komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 35 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Eculizumab. In Tabelle 7 sind die Ausgangsparameter der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Charakteristika der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 10

Die Patienten der aHUS-Studie C10-004 erhielten Eculizumab über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung.

Nach Behandlungsbeginn mit Eculizumab wurden eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität und eine Zunahme der Thrombozytenzahl im Vergleich zum Ausgangswert beobachtet. Eculizumab reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme der mittleren Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. In der aHUS-Studie C10-004 stieg der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) innerhalb einer Woche von 119 ± 66 × 10^9/l zu Studienbeginn auf 200 ± 84 × 10^9/l; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) nach 26 Wochen lag bei 252 ± 70 × 10^9/l). Die Nierenfunktion, durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Eculizumab-Behandlung. 20 der 24 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, konnten die Dialyse während der Behandlung mit Eculizumab absetzen. In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit aus der aHUS-Studie C10-004 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

Eine Langzeitbehandlung mit Eculizumab (Median 52 Wochen, Bereich 15 bis 126 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei erwachsenen aHUS Patienten verbunden. Als die Eculizumab Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichten

Tabelle 5: Demografische Patientendaten und -parameter in den Studien C08-002A/B und C08-003A/B

Parameter	C08-002A/B	C08-003A/B
	Eculizumab N = 17	**Eculizumab** N = 20
Zeit von der Erstdiagnose bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	10 (0,26; 236)	48 (0,66; 286)
Zeit von der klinischen Manifestierung der bestehenden TMA bis zum Screening in Monaten, Median (min/max)	< 1 (< 1; 4)	9 (1; 45)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion zur Behandlung einer bestehenden TMA, Median (min/max)	17 (2; 37)	62 (20; 230)
Anzahl der Sitzungen für Plasmaaustausch/Plasmainfusion innerhalb 7 Tagen vor der ersten Eculizumab-Anwendung, Median (min/max)	6 (0; 7)	2 (1; 3)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert (× 10^9/l), Mittelwert (SD)	109 (32)	228 (78)
LDH Ausgangswert (U/l), Mittelwert (SD)	323 (138)	223 (70)
Patienten ohne identifizierte Mutation, n (%)	4 (24)	6 (30)

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit in den prospektiven aHUS-Studien C08-002A/B und C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren[1]	Nach 26 Wochen	Nach 2 Jahren[1]
Normalisierung der Thrombozytenzahl Alle Patienten, n (%) (95 % KI) Patienten mit abnormem Ausgangswert, n/n (%)	 14 (82) (57 – 96) 13/15 (87)	 15 (88) (64 – 99) 13/15 (87)	 18 (90) (68 – 99) 1/3 (33)	 18 (90) (68 – 99) 1/3 (33)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 % KI)	15 (88) (64 – 99)	15 (88) (64 – 99)	16 (80) (56 – 94)	19 (95) (75 – 99)
Tägliche TMA-Interventionsrate prä-Eculizumab Median (min/max) unter Eculizumab Median (min/max) *p*-Wert	 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 $p < 0,0001$
CKD-Verbesserung um ≥ 1 Stadium n (%) (95 % KI)	10 (59) (33 – 82)	12 (71) (44 – 90)	7 (35) (15 – 59)	12 (60) (36 – 81)
eGFR Veränderung ml/min/1,73 m²: Median (Spanne)	20 (–1; 98)	28 (3; 82)	5 (–1; 20)	11 (–42; 30)
eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m²; n (%) (95 % KI)	8 (47) (23 – 72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0 – 25)	8 (40) (19 – 64)
Veränderung des Hb > 20 g/l, n (%) (95 % KI)	11 (65) (38 – 86)[2]	13 (76) (50 – 93)	9 (45) (23 – 68)[3]	13 (65) (41 – 85)
Normalisierung der hämatologischen Parameter, n (%) (95 % KI)	13 (76) (50 – 93)	15 (88) (64 – 99)	18 (90) (68 – 99)	18 (90) (68 – 99)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) (95 % KI)	11 (65) (38 – 86)	13 (76) (50 – 93)	5 (25) (9 – 49)	11 (55) (32 – 77)

[1] Bei Cut-off (20. April 2012)
[2] Studie C008-002: 3 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die nach Beginn der Eculizumab-Behandlung abgesetzt wurden.
[3] Studie C008-003: 8 Patienten erhielten Erythropoese stimulierende Substanzen, die bei 3 Patienten während der Eculizumab-Behandlung abgesetzt wurden.

Tabelle 7: Ausgangsparameter der Patienten, die in die aHUS-Studie C10-004 aufgenommen wurden

Parameter	aHUS-Studie C10-004 N = 41
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,79 (0,03; 311)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden klinischen TMA bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,52 (0,03; 19)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert (× 10^9/l), Median (min; max)	125 (16; 332)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (Spanne)	375 (131; 3 318)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m²), Median (min; max)	10 (6; 53)

Tabelle 8: Ergebnisse zur Wirksamkeit in der prospektiven aHUS Studie C10-004

Wirksamkeitsparameter	aHUS-Studie C10-004 (N = 41) nach 26 Wochen
Änderung der Thrombozytenzahl nach 26 Wochen (10^9/l)	111 (–122; 362)
Normalisierung hämatologischer Parameter, n (%) Mediane Dauer der Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne)[1]	36 (88) 46 (10; 74)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne)[1]	23 (56) 42 (6; 74)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) 95 % KI	37 (90) 77; 97
Tägliche TMA-Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab-Behandlung unter Eculizumab-Behandlung	 0,63 (0; 1,38) 0 (0; 0,58)

[1] Bei Cut-off (4. September 2012), bei medianer Dauer der Eculizumab Therapie von 50 Wochen (Spanne: 13 bis 86 Wochen).

3 weitere Patienten (63 % der Patienten insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen, und 4 weitere Patienten (98 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 25 der 41 Patienten (61 %) eine Verbesserung der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73 m² im Vergleich zum Ausgangswert.

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 Bedarfes 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 9).

Siehe Tabelle 9 auf Seite 11

Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom

In Studie C09-001r wurden insgesamt 15 pädiatrische Patienten (Alter 2 Monate bis 12 Jahre) mit Eculizumab behandelt. Siebenundvierzig Prozent dieser Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines komplementregulierenden Faktors oder Autoantikörper. Die mediane Zeit von der aHUS-Diagnose bis zur ersten Anwendung von Eculizumab betrug 14 Monate (Spanne < 1 bis 110 Monate). Die mediane Zeit von der Manifestation der bestehenden thrombotischen Mikroangiopathie bis zur ersten Anwendung von Eculizumab betrug 1 Monat (Spanne < 1 bis 16 Monate). Die mediane Dauer der Eculizumab-Behandlung betrug in der Gruppe der Patienten unter 2 Jahren 16 Wochen (Spanne 4 bis 70 Wochen; n = 5) und in der Gruppe der 2 bis < 12-jährigen Patienten 31 Wochen (Spanne 19 – 63 Wochen; n = 10).

Insgesamt erscheinen die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei diesen pädiatrischen Patienten konsistent mit den Ergebnissen der Patienten in den aHUS Pivot-Studien C008-002 und C008-003 (Tabelle 6). Keiner der pädiatrischen Patienten benötigte während der Behandlung mit Eculizumab eine neue Dialyse.

Siehe Tabelle 10

Bei pädiatrischen Patienten mit einer kürzeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurden eine Kontrolle der TMA und eine Verbesserung der Nierenfunktion unter Eculizumab-Behandlung erreicht (Tabelle 10).

Bei pädiatrischen Patienten mit einer längeren Dauer einer bestehenden schweren klinischen Manifestation der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) vor Eculizumab-Behandlung wurde eine Kontrolle der TMA unter Eculizumab-Behandlung erreicht. Die Nierenfunktion verbesserte sich jedoch aufgrund der bereits bestehenden irreversiblen Nierenschädigung nicht (Tabelle 11).

Siehe Tabelle 11

Insgesamt erhielten 22 pädiatrische und jugendliche Patienten (im Alter von 5 Monaten bis 17 Jahren) Eculizumab in der aHUS-Studie C10-003.

In der Studie C10-003 mussten Patienten eine Thrombozytenzahl unterhalb des niedrigsten Werts des Normalbereichs (NB), Anzeichen einer Hämolyse wie Erhöhung der Serum-LDH über dem obersten Wert des Normalbereichs und einen Serumkreatininspiegel von ≥ 97 Perzentil für das jeweilige Alter haben ohne chronisch dialysepflichtig zu sein. Das mittlere Patientenalter betrug 6,5 Jahre (Spanne: 5 Monate bis 17 Jahre). Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 hatten eine ADAMTS-13-Aktivität über 5 %. 50 % der Patienten hatten eine nachgewiesene Mutation eines komplement-regulierenden Faktors oder Autoantikörper. Insgesamt 10 Patienten erhielten Plasmaaustausch/Plasmainfusion vor der Behandlung mit Eculizumab. In Tabelle 12 sind die Ausgangswerte der wichtigsten klinischen und krankheitsbezogenen Parameter der Patien-

Tabelle 9: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit PNH in Studie M07-005

		p-Wert	
	Mittelwert (SD)	**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 × 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

Tabelle 10: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie aHUS-C09-001r

Wirksamkeits-Parameter	**< 2 Jahre (n = 5)**	**2 bis < 12 Jahre (n = 10)**	**< 12 Jahre (n = 15)**
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tägliche TMA-Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab unter Eculizumab	 1 (0/2) < 1 (0/< 1)	 < 1 (0,07/1,46) 0 (0/< 1)	 < 1 (0/2) 0 (0/< 1)
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m^2, n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Tabelle 11: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten in Studie C09-001r in Bezug auf die Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA)

	Dauer der aktuellen schweren klinischen Manifestation einer TMA	
	< 2 Monate N = 10 (%)	**> 2 Monate N = 5 (%)**
Patienten mit Normalisierung der Thrombozytenzahl	9 (90)	5 (100)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen	8 (80)	3 (60)
Vollständiges Ansprechen der TMA	7 (70)	0
Patienten mit eGFR Veränderung ≥ 15 ml/min/1,73 m^2	7 (70)	0*

* Ein Patient erreichte eine Verbesserung der eGFR nach Nierentransplantation.

ten, die in die aHUS-Studie C10-003 aufgenommen wurden, zusammengefasst.

Siehe Tabelle 12

Die Patienten in der aHUS-Studie C10-003 erhielten Eculizumab über einen Zeitraum von mindestens 26 Wochen. Nach Beendigung der initialen 26-wöchigen Behandlungsperiode entschieden sich die meisten Patienten für die Fortsetzung der Langzeitbehandlung. Nach Behandlungsbeginn mit Eculizumab wurde bei allen Patienten eine Reduktion der terminalen Komplementaktivität beobachtet. Eculizumab reduzierte die Anzeichen der komplement-vermittelten TMA-Aktivität, wie durch eine Zunahme des Mittelwerts der Thrombozytenzahl von Studienbeginn bis 26 Wochen danach gezeigt wurde. Der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) stieg innerhalb einer Woche von 88 ± 42 × 10^9/l zu Studienbeginn auf 281 ± 123 × 10^9/l; diese Wirkung hielt 26 Wochen an (der Mittelwert der Thrombozytenzahl (± SD) nach 26 Wochen lag bei 293 ± 106 × 10^9/l). Die Nierenfunktion, wie durch die eGFR ermittelt, verbesserte sich während der Eculizumab-Behandlung. Neun der 11 Patienten, die zu Anfang dialysepflichtig waren, waren nach Tag 15 der Studie unter Eculizumab Therapie nicht mehr auf eine Dialyse angewiesen. Das Ansprechen auf die Eculizumab-Behandlung war vergleichbar bei allen Altersgruppen ab 5 Monaten bis 17 Jahren. In der aHUS-Studie C10-003 war das Ansprechen auf die Eculizumab-Behandlung vergleichbar bei Patienten mit und ohne nachgewiesene Mutationen in Genen, die für komplementregulierende Faktorproteine oder Autoantikörper gegen Faktor H kodieren.

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der Wirksamkeit in der aHUS-Studie C10-003 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 13

Eine Langzeitbehandlung mit Eculizumab (Median 55 Wochen, im Bereich von einem Tag bis 107 Wochen) war mit einem erhöhten Anteil von klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Kindern und jugendlichen aHUS Patienten verbunden. Wenn die Eculizumab Therapie länger als 26 Wochen beibehalten wurde, erreichte 1 weiterer Patient (68 % insgesamt) ein vollständiges TMA-Ansprechen. Weitere 2 Patienten (91 % der Patienten insgesamt) erreichten eine Normalisierung der hämatologischen Parameter. Bei der letzten Auswertung erreichten 19 der 22 Patienten (86 %) eine Verbesserung der eGFR ≥ 15 ml/min/1,73m² im Vergleich zum Ausgangswert. Kein Patient benötigte während der Behandlung mit Eculizumab eine neue Dialyse.

Tabelle 12: Ausgangsparameter der Kinder und jugendlichen Patienten, die in die aHUS-Studie C10-003 aufgenommen wurden

Parameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18)	Alle Patienten (N = 22)
Zeit von der aHUS-Diagnosestellung bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03; 191)
Zeit von der Manifestierung der bestehenden klinischen TMA bis zur ersten Dosis der Studienmedikation (Monate), Median (min; max)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Thrombozytenzahl, Ausgangswert (× 10^9/l), Median (min; max)	110 (19; 146)	91 (19; 146)
LDH, Ausgangswert (E/l), Median (min; max)	1 510 (282; 7 164)	1 244 (282; 7 164)
eGFR, Ausgangswert (ml/min/1,73 m²), Median (min; max)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Tabelle 13: Ergebnisse zur Wirksamkeit der prospektiven aHUS Studie C10-003

Wirksamkeitsparameter	1 Monat bis < 12 Jahre (N = 18) Nach 26 Wochen	Alle Patienten (N = 22) Nach 26 Wochen
Vollständige Normalisierung hämatologischer Parameter, N (%) Mediane Dauer der vollständigen Normalisierung hämatologischer Parameter, Wochen (Spanne)[1]	14 (78) 35 (13; 78)	18 (82) 35 (13; 78)
Vollständiges Ansprechen der TMA, n (%) Mediane Dauer bis zum vollständigen TMA-Ansprechen, Wochen (Spanne)[1]	11 (61) 40 (13; 78)	14 (64) 37 (13; 78)
Abwesenheit von TMA-Ereignissen, n (%) (95 % KI)	17 (94) N. z.	21 (96) 77; 99
Tägliche TMA-Interventionsrate, Median (Spanne) vor Eculizumab-Behandlung, Median unter Eculizumab-Behandlung, Median	 N. z. N. z.	 0,4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR Verbesserung ≥ 15 ml/min/1,73m², n (%)	16 (89)	19 (86)
eGFR Veränderung (≥ 15 ml/min/1,73m²) nach 26 Wochen, Median (Spanne)	64 (0; 146)	58 (0; 146)
CKD Verbesserung um ≥ 1 Stadium, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Patienten ohne Bedarf für Plasmaaustausch/Plasmainfusion, n (%) für eine neue Dialyse, n (%) (95 % KI)	 16 (89) 18 (100) N. z.	 20 (91) 22 (100) 85; 100

[1] Bei Cut-off (12. Oktober 2012), bei medianer Dauer der Eculizumab Therapie von 44 Wochen (Spanne: 1 Dosis bis 88 Wochen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik und Wirkstoffmetabolismus

Biotransformation

Humane Antikörper werden in den Zellen des retikuloendothelialen Systems endozytotisch 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 Clearance betrug 0,31 ± 0,12 ml/h/kg, das mittlere Verteilungsvolumen 110,3 ± 17,9 ml/kg und die mittlere Eliminationshalbwertszeit 11,3 ± 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 ≥ 35 Mikrogramm/ml führt bei den meisten PNH-Patienten zur praktisch vollständigen Blockade der hämolytischen Aktivität.

Eine zweite populationspharmakokinetische Studie mit einem Standard Ein-Kompartimentmodell wurde auf Basis der pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis bei 37 aHUS-Patienten durchgeführt, die im Rahmen der Studien C08-002A/B und C08-003A/B mit der empfohlenen Eculizumab-Dosis behandelt wurden. In diesem Modell lagen die Eculizumab-Clearance bei einem typischen aHUS-Patienten mit einem Körpergewicht von 70 kg bei 0,0139 l/Std.

und das Verteilungsvolumen bei 5,6 l. Die Eliminations-Halbwertszeit betrug 297 Stunden (annähernd 12,4 Tage).

Das populationspharmakokinetische Modell der zweiten pharmakokinetischen Studie wurde auf die pharmakokinetischen Daten nach Mehrfachdosis von 22 pädiatrischen aHUS-Patienten angewendet, die im Rahmen der aHUS-Studie C10-003 mit den empfohlenen Eculizumab-Dosen behandelt wurden. Die Clearance und das Verteilungsvolumen von Eculizumab sind abhängig vom Körpergewicht, welches die Grundlage für ein kategorisches gewichtsbezogenes Dosierungsschema bei pädiatrischen Patienten bildet (siehe Abschnitt 4.2). Die Clearance-Werte für Eculizumab bei den pädiatrischen aHUS-Patienten lagen bei 10,4; 5,3 und 2,2 ml/Std. jeweils bei einem Körpergewicht von 70, 30 und 10 kg; das jeweils entsprechende Verteilungsvolumen lag bei 5,23; 2,76 und 1,21 l. Die jeweils zugehörige Eliminations-Halbwertszeit blieb nahezu unverändert zwischen 349 und 378 Stunden (annähernd 14,5 bis 15,8 Tage).

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 52,4 Stunden verringert. Bei aHUS-Patienten wird eine zusätzliche Gabe von Eculizumab empfohlen, wenn sie eine Plasmainfusion oder einen Plasmaaustausch erhalten (siehe Abschnitt 4.2).

Alle aHUS-Patienten, die nach dem empfohlenen Dosierungsschema mit Eculizumab behandelt wurden, erreichten eine rasche und anhaltende Abnahme der terminalen Komplementaktivität.
Bei aHUS-Patienten korreliert die pharmakodynamische Wirkung direkt mit den Eculizumab-Serumkonzentrationen. Das Aufrechterhalten von Talspiegeln von etwa 50 – 100 Mikrogramm/ml reicht für eine praktisch vollständige Hemmung der terminalen Komplementaktivität bei allen aHUS-Patienten aus.

Die PK-Parameter in den Patientengruppen mit PNH und aHUS stimmen überein.

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 und aHUS.

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 (PopPK-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.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Eculizumab wurde in der Studie M07-005 bei pädiatrischen Patienten mit PNH (Alter 11 bis unter 18 Jahre) und in den Studien C08-002, C08-003, C09-001r und C10-003 bei pädiatrischen Patienten mit aHUS (Alter 2 Monate bis unter 18 Jahre) untersucht. Die Populations-PK-Analyse zeigte, dass das Körpergewicht bei PNH und aHUS ein signifikanter Einflussfaktor war, der eine auf dem Körpergewicht basierende Dosierung bei pädiatrischen Patienten erforderte.

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 (E 524)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Sorbitol (E 420)
Polysorbat 80 (E 433)
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 Kühlschrankes 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, 180 ml für 900 mg-Dosen und 240 ml für 1 200 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 Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

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

August 2026

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

14. SCHULUNGSMATERIAL

Das beauflagte Schulungsmaterial für Patienten und Ärzte für BEKEMV kann über folgende Internetseite bezogen werden:
https://rm.amgen.de/bekemv/

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt