

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

BEKEMV 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ekulizumab er et humanisert monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistoff produsert i CHO-cellelinje ved rekombinant DNA-teknologi.

Ett hetteglass med 30 ml inneholder 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver ml med oppløsning inneholder 50 mg sorbitol. Hvert hetteglass inneholder 1 500 mg sorbitol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning, pH 5,2.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

BEKEMV er indisert til voksne og barn til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Holdepunkter for klinisk effekt er demonstrert hos pasienter med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

BEKEMV må gis av helsepersonell og under veiledning av en lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske sykdommer.

Hjemmebasert infusjon kan vurderes hos pasienter som har tålt infusjoner godt på sykehus. Beslutningen om at en pasient kan få infusjoner hjemme skal tas etter evaluering og anbefaling fra behandlende lege. Hjemmebaserte infusjoner skal utføres av kvalifisert helsepersonell.

Dosering

PNH hos voksne

Ved PNH består doseringsregimet for voksne pasienter (≥ 18 år) av en 4 ukers startfase fulgt av en vedlikeholdsfase:

- Startfase: 600 mg BEKEMV gitt som en 25–45 minutters (35 minutter $\pm$ 10 minutter) intravenøs infusjon hver uke de første 4 ukene.

- Vedlikeholdsfase: 900 mg BEKEMV gitt som en 25 – 45 minutters (35 minutter $\pm$ 10 minutter) intravenøs infusjon den 5. uken, etterfulgt av 900 mg BEKEMV gitt som en 25 – 45 minutters (35 minutter $\pm$ 10 minutter) intravenøs infusjon hver 14. $\pm$ 2 dager (se pkt 5.1).

Pediatriske pasienter med PNH

Pediatriske pasienter med PNH med kroppsvekt $\geq$ 40 kg behandles med de anbefalte voksendoseringene.

BEKEMV er kontraindisert hos barn under 2 år (se pkt. 4.3).

Hos pediatriske pasienter med PNH over 2 år og med kroppsvekt under 40 kg består doseringsregimet for BEKEMV av:

Pasientens kroppsvekt	Startfase	Vedlikeholdsfase
30 til < 40 kg	600 mg ukentlig de første 2 ukene	900 mg i uke 3, deretter 900 mg hver 2. uke
20 til < 30 kg	600 mg ukentlig de første 2 ukene	600 mg i uke 3, deretter 600 mg hver 2. uke
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 2. uke
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver 3. uke

Ekulizumab er ikke undersøkt hos pasienter med PNH som veier mindre enn 40 kg.

Behandlingens varighet

Med mindre seponering av BEKEMV er klinisk indisert, anbefales det at behandlingen med BEKEMV fortsetter livet ut (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre

BEKEMV kan gis til pasienter over 65 år. Det er ingen holdepunkter for at spesielle forholdsregler er nødvendige når eldre personer behandles, selv om erfaring med BEKEMV hos denne pasientgruppen fortsatt er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerhet og effekt av BEKEMV er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

BEKEMV skal ikke gis som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon. BEKEMV skal kun gis ved intravenøs infusjon som beskrevet under.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Den fortynnede oppløsningen av BEKEMV bør gis ved intravenøs infusjon over 25 – 45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hos voksne og 1 – 4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøtepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnede oppløsningen av BEKEMV mot lys ved administrering til pasienten.

Pasienter bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av BEKEMV, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride 2 timer hos voksne og 4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år.

Det foreligger begrensede sikkerhetsdata som støtter hjemmebaserte infusjoner, og det anbefales ytterligere forholdsregler ved hjemmebruk, som tilgjengelig akuttbehandling av infusjonsreaksjoner eller anafylaksi

Infusjonsreaksjoner er beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ekulizumab eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

BEKEMV er kontraindisert hos personer med medfødt fruktoseintoleranse (HFI). Før behandlingen startes, skal HFI utelukkes på aldersriktig klinisk grunnlag (se pkt. 4.4).

BEKEMV er kontraindisert hos spedbarn og barn under 2 år da de kanskje ennå ikke er diagnostisert med medfødt fruktoseintoleranse (HFI) (se pkt. 4.4).

Behandling med BEKEMV skal ikke startes hos pasienter (se pkt. 4.4):

- med pågående *Neisseria meningitidis*-infeksjon
- som ikke er vaksinert mot *Neisseria meningitidis* med mindre de får forebyggende behandling med egnede antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

BEKEMV forventes ikke å påvirke den aplastiske komponenten ved anemi hos pasienter med PNH.

Meningokokkinfeksjon

På bakgrunn av virkningsmekanismen gjør bruk av BEKEMV pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*). Meningokokksykdom forårsaket av enhver serogruppe kan oppstå. For å redusere infeksjonsrisikoen må alle pasienter vaksineres minst 2 uker før de får BEKEMV, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med BEKEMV oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med BEKEMV før det har gått 2 uker etter at de har fått tetravalent meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y og W 135 anbefales for å forebygge vanlige patogene serogrupper av meningokokkbakterien. Vaksine mot serogruppe B, hvis tilgjengelig, anbefales også. Pasienter må vaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksineringsen.

Vaksineringsen kan føre til ytterligere komplementaktivering, og som resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, oppleve en økning i tegn og symptomer knyttet til de underliggende sykdommene sine, som for eksempel hemolyse (PNH). Pasientene bør derfor overvåkes nøye for symptomer på sykdom etter anbefalt vaksineringsen.

Vaksineringsen er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med ekulizumab. Sepsis er en vanlig manifestasjon av meningokokkinfeksjoner hos pasienter som behandles med ekulizumab (se pkt. 4.8). Alle pasienter bør overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, utredes omgående ved mistanke om infeksjon og behandles med egnede antibiotika ved behov. Pasienter bør informeres om slike tegn og symptomer og hvordan de kan oppsøke legehjelp omgående. Leger må

diskutere fordeler og risiko ved behandling med BEKEMV med pasienten og gi dem en informasjonsbrosjyre beregnet for pasienter og et pasientkort (se beskrivelse i pakningsvedlegg).

Andre systemiske infeksjoner

På bakgrunn av virkningsmekanismen bør behandling med BEKEMV gis med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner. Pasienter kan være mer utsatte for infeksjoner, spesielt med *Neisseria* og innkapslede bakterier. Alvorlige infeksjoner med *Neisseria*-arter (andre enn *Neisseria meningitidis*), inkludert disseminerte gonokokkinfeksjoner, er rapportert. Pasienter bør gis informasjon fra pakningsvedlegget for å øke deres oppmerksomhet overfor potensielt alvorlige infeksjoner og tegn og symptomer på dette. Leger bør informere pasienter om gonoréforebygging.

Infusjonsreaksjoner

Administrering av BEKEMV kan gi infusjonsreaksjoner eller immunogenitet som kan gi allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi). I kliniske studier fikk 1 (0,9 %) refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG)-pasient infusjonsreaksjon som krevde seponering av ekulizumab. Ingen pasienter med PNH fikk infusjonsreaksjon som krevde seponering av ekulizumab. Administrering av BEKEMV bør avbrytes hos alle pasienter som får alvorlige infusjonsreaksjoner, og egnet medisinsk behandling bør gis.

Immunogenitet

Anti-ekulizumab-antistoffer kan utvikles under behandling med ekulizumab. Det har ikke blitt observert noen tilsynelatende korrelasjon mellom utvikling av antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Immunisering

Før oppstart av behandling med BEKEMV anbefales det at pasienter med PNH starter med immunisering i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering. I tillegg må alle pasienter vaksineres mot meningokokkinfeksjoner minst 2 uker før de får BEKEMV, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen med BEKEMV oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med BEKEMV før det er gått 2 uker etter å ha fått tetravalent meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y og W 135 anbefales for å forebygge vanlige patogene serogrupper av meningokokkbakterien. Vaksine mot serogruppe B, hvis tilgjengelig, anbefales også (se meningokokkinfeksjon).

Pasienter < 18 år må vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokk-infeksjoner, og det er strengt nødvendig å følge de nasjonale vaksinasjonsanbefalingene for hver aldersgruppe.

Vaksinering kan føre til ytterligere komplementaktivering, og som resultat kan pasienter med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, oppleve en økning i tegn og symptomer knyttet til de underliggende sykdommene sine, som for eksempel hemolyse (PNH). Pasientene bør derfor overvåkes nøye for symptomer på sykdom etter anbefalt vaksinering.

Antikoagulantibehandling

Behandling med BEKEMV skal ikke påvirke antikoagulantibehandling.

Laboratorieovervåking ved PNH

PNH-pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på intravaskulær hemolyse, inkludert serumnivåer av laktatdehydrogenase (LDH). PNH-pasienter som får behandling med BEKEMV bør tilsvarende overvåkes for intravaskulær hemolyse ved måling av LDH-nivåer, og kan ha behov for

dosejustering innenfor den anbefalte doseringsplanen med hver 14. $\pm$ 2 dag i vedlikeholdsfasen (inntil hver 12. dag).

Seponering av behandling ved PNH

Hvis pasienter med PNH seponerer behandling med BEKEMV bør disse overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse. Alvorlig hemolyse påvises ved serumnivåer av LDH over nivået før behandling, sammen med noe av følgende: over 25 % absolutt fall i PNH-klonestørrelse (i fravær av fortykning på grunn av transfusjon) i løpet av en uke eller mindre, hemoglobinnivå < 5 g/dl eller et fall > 4 g/dl i løpet av en uke eller mindre, angina, endret mental status, 50 % økning i serumnivå av kreatinin eller trombose. Alle pasienter som seponerer BEKEMV, skal overvåkes i minst 8 uker for å påvise alvorlig hemolyse og andre reaksjoner.

Dersom det oppstår alvorlig hemolyse etter seponering av BEKEMV, skal følgende prosedyrer/behandlinger vurderes: blodtransfusjon (pakke røde blodceller (RBC)) eller utskiftningstransfusjon hvis PNH-RBC er > 50 % av totale RBC ved flowcytometri, antikoagulantbehandling, kortikosteroider eller gjenopptatt behandling med BEKEMV. I kliniske PNH-studier seponerte 16 pasienter behandlingsopplegget med BEKEMV. Alvorlig hemolyse ble ikke observert.

Opplæringsmaterie

Alle leger som ønsker å forskrive BEKEMV, må forsikre seg om at de kjenner til informasjonen i veiledningen om forskrivning beregnet på leger. Leger må diskutere nytte og risiko ved behandling med BEKEMV med pasientene og gi dem en brosjyre med pasientinformasjon og et pasientkort.

Pasienten bør informeres om at de må oppsøke medisinsk hjelp umiddelbart ved utvikling av feber, hodepine samtidig med feber og/eller nakkestivhet eller overfølsomhet overfor lys, da dette kan være tegn på meningokokkinfeksjon.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Sorbitol

Hver ml med dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol (E420). Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse (HFI) må ikke ta dette legemidlet. Hos HFI-pasienter over 2 år utvikler det seg en spontan aversjon mot matvarer som inneholder fruktose, og denne kan være kombinert med symptomdebut (oppkast, mage-tarm-sykdommer, apati, høyde- og vektretardering). Derfor må det tas en detaljert anamnese når det gjelder HFI-symptomer for hver pasient før pasienten får BEKEMV. Ved utilsiktet administrering og mistanke om fruktoseintoleranse må infusjonen stoppes umiddelbart, normal glykemi må gjenopprettes og organfunksjonen må stabiliseres med intensivbehandling (se pkt. 4.3).

Babyer og barn (under 2 år) har kanskje ennå ikke fått diagnosen HFI. Legemidler som inneholder sorbitol/fruktose, gitt intravenøst, kan være livstruende og må kontraindiseres for denne populasjonen (se pkt. 4.2 og 4.3).

Natrium

Hetteglass med BEKEMV inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt». Etter fortykning med 5 % glukoseoppløsning er legemidlet så godt som «natriumfritt».

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning inneholder dette legemidlet 0,34 g natrium per 180 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 17,0 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Etter fortynning med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning inneholder dette legemidlet 0,18 g natrium per 180 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 9,0 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på ekulizumabs mulige hemmende effekt på komplementavhengig cytotoksisitet av rituksimab, kan ekulizumab redusere forventet farmakodynamisk effekt av rituksimab.

Samtidig bruk av ekulizumab og intravenøst immunglobulin (IVIg) kan redusere effekten av ekulizumab. Det skal overvåkes nøye for redusert effekt av ekulizumab.

Samtidig bruk av ekulizumab og neonatale Fc-reseptor (FcRn)-blokkere kan redusere den systemiske eksponeringen og effekten av ekulizumab. Det skal overvåkes nøye for redusert effekt av ekulizumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Bruk av sikker prevensjon for å hindre graviditet og opp til minst 5 måneder etter siste behandling med ekulizumab skal vurderes hos kvinner i fertil alder.

Graviditet

Det er ingen godt kontrollerte studier med gravide kvinner behandlet med ekulizumab. Data fra et begrenset antall gravide kvinner eksponert for ekulizumab (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) indikerer ikke økt risiko for føtale misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet. I mangel av godt kontrollerte studier foreligger det imidlertid usikkerhet. Derfor anbefales en individuell nytte-risikoanalyse før oppstart av behandling og under behandling med ekulizumab hos gravide kvinner. Dersom slik behandling anses nødvendig under graviditet, anbefales tett oppfølging av mor og foster i henhold til lokale retningslinjer.

Studier på dyr er ikke utført med ekulizumab med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Det er kjent at humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker, og det er derfor mulig at ekulizumab kan forårsake terminal komplementhemming i fosterets sirkulasjon. BEKEMV skal derfor bare gis til en gravid kvinne hvis det er strengt nødvendig.

Amming

Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes, er forventet ettersom begrensede tilgjengelige data indikerer at ekulizumab ikke blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Siden det foreligger begrensede tilgjengelige data, bør fordelene ved amming for barnets utvikling og helse vurderes sammen med morens kliniske behov for ekulizumab og eventuelle mulige bivirkninger barnet som ammes, kan få på grunn av ekulizumab eller morens underliggende tilstand.

Fertilitet

Ingen spesifikke fertilitetsstudier med ekulizumab er blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

BEKEMV har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet fra 33 kliniske studier som inkluderte 1 555 pasienter eksponert for ekulizumab i populasjoner med komplementmedierte sykdommer, inkludert PNH, aHUS, refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) og neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD). Den vanligste bivirkningen var hodepine (forekom hovedsakelig i startfasen av doseringen), og den alvorligste bivirkningen var meningokokkinfeksjon.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkninger fra spontane rapporter og i fullførte kliniske studier med ekulizumab, inkludert studier av PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD. Bivirkninger rapportert med frekvens svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) med ekulizumab, er oppført etter organklassesystem og foretrukket betegnelse. Bivirkninger er presentert etter synkende alvorlighetsgrad innenfor hver frekvensgruppering.

Tabell 1. Bivirkninger rapportert i kliniske studier med ekulizumab, inkludert pasienter med PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD, samt bivirkninger rapportert fra erfaringer etter markedsføring

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Pneumoni, Infeksjon i øvre luftveier, Bronkitt, Nasofaryngitt, Urinveisinfeksjon, Oral herpes	Meningokokk-infeksjon ^b , Sepsis, Septisk sjokk, Peritonitt, Infeksjon i nedre luftveier, Soppinfeksjon, Virusinfeksjon, Abscess ^a , Cellulitt, Influensa, Gastrointestinal infeksjon, Cystitt, Infeksjon, Sinusitt, Gingivitt	Aspergillusinfeksjon ^c , Bakteriell artritt ^c , Gonokokk-infeksjon i urogenitalsystemet, <i>Haemophilus influenzae</i> -infeksjon, Impetigo
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Malignt melanom, Myelodysplastisk syndrom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Leukopeni, Anemi	Trombocytopeni, Lymfopeni	Hemolyse*, Unormalt nivå av koagulasjonsfaktor, Agglutinerings av røde blodceller, Koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet			Anafylaktisk reaksjon, Hypersensitivitet	
Endokrine sykdommer				Basedows sykdom

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer			Nedsatt matlyst	
Psykiatriske lidelser		Insomni	Depresjon, Angst, Humørsvingninger, Søvnforstyrrelser	Unormale drømmer
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet	Parestesi, Tremor, Dysgeusi, Synkope	
Øyesykdommer			Tåkesyn	Konjunktival irritasjon
Sykdommer i øre og labyrint			Tinnitus, Vertigo	
Hjerte- sykdommer			Palpitasjon	
Karsykdommer		Hypertensjon	Akselerert hypertensjon, Hypotensjon, Hetetokter, Venesykdom	Hematom
Sykdommer i respirasjons- organer, thorax og mediastinum		Hoste, Orofaryngeal smerte	Dyspné, Epistakse, Irritasjon i svelget, Nasal kongestion, Rhinoré	
Gastrointestinale sykdommer		Diaré, Oppkast, Kvalme, Abdominale smerter	Konstipasjon, Dyspepsi, Abdominal distensjon	Gastroøsofageal reflukssykdom, Gingival smerte
Sykdommer i lever og galleveier				Gulsott
Hud- og underhuds- sykdommer		Utslett, Pruritus, Alopesi	Urtikaria, Erytem, Petekier, Hyperhidrose, Tørr hud, Dermatitt	Depigmentering av hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, Myalgi Smerter i ekstremiteter	Muskelspasmer, Skjelettsmerter, Ryggsmerter, Nakkesmerter	Trismus, Hevelse i ledd
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon, Dysuri, Hematuri	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			Spontan penisereksjon	Menstruasjons- forstyrrelser
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons- stedet		Pyreksi, Fatigue, Influensalignende sykdom	Ødem, Ubehag i brystet, Asteni, Smerter i brystet, Smerter på infusjonsstedet, Frysninger	Ekstravasasjon, Parestesi på infusjonsstedet, Varmefølelse

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Undersøkelser			Økt alaninamino- transferase, Økt aspartataminotransferase, Økt gammaglutamyl- transferase, Redusert hematokrit, Redusert hemoglobin	Positiv Coombs test ^c
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		Infusjonsrelatert reaksjon		

Inkluderte studier: astma (C07-002), aHUS(C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositt (C99-006), refraktær gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (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 versjon 24.1.

*Se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

^a Abscess inkluderer følgende grupper av foretrukne termer (PTer): abscess i ekstremitet, kolonabscess, nyreabscess, subkutan abscess, tannabscess, lever-/miltabscess, perirektal abscess, rektal abscess.

^b Meningokokkinfeksjon inkluderer følgende grupper av PTER (foretrukne termer): meningokokkinfeksjon meningokokksepsis, meningokokkmeningitt, *Neisseria*-infeksjon.

^c Bivirkninger identifisert i rapporter etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I alle de kliniske studiene var den mest alvorlige bivirkningen meningokokksepsis, som er en vanlig manifestasjon av meningokokkinfeksjoner hos pasienter som behandles med ekulizumab (se pkt. 4.4). Andre tilfeller av *Neisseria*-arter er rapportert, inkludert sepsis med *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* uspesifisert.

Antistoffer mot ekulizumab ble påvist hos pasienter med PNH. Som med alle proteiner er det fare for immunogenitet.

I kliniske studier med PNH er tilfeller av hemolyse rapportert etter glemt eller forsinket ekulizumab-dose (se pkt. 4.4).

Tilfeller av komplikasjoner forbundet med trombotisk mikroangiopati har vært rapportert ved glemt eller forsinket ekulizumabdose i kliniske studier med aHUS.

Pediatrisk populasjon

Hos barn og ungdom med PNH (i alderen 11 år opp til 18 år) inkludert i den pediatriske PNH-studien M07-005 så sikkerhetsprofilen ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter. Den vanligste bivirkningen rapportert hos pediatriske pasienter var hodepine.

Andre spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Samlet sett ble det ikke rapportert noen forskjeller med hensyn til sikkerhet mellom eldre (≥ 65 år) og yngre pasienter (< 65 år) med refraktær gMG (se pkt. 5.1).

Pasienter med andre sykdommer

Sikkerhetsdata fra andre kliniske studier

Underbyggende sikkerhetsdata er innhentet i 12 fullførte kliniske studier med 934 pasienter eksponert for ekulizumab i andre sykdomsgrupper utenom PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD. En uvaksinert pasient med diagnosen idiopatisk membranglomerulonefropati fikk meningokokkmeningitt. Bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med andre sykdommer enn PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD, var tilsvarende de bivirkningene som ble rapportert hos pasienter med PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD (se tabell 1 over). Det har ikke fremkommet noen spesifikke bivirkninger fra disse kliniske studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering i noen av de kliniske studiene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AJ01

BEKEMV er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency); www.ema.europa.eu.

BEKEMV er et rekombinant, humanisert monoklonalt IgG_{2/4k}-antistoff som bindes til humant C5-komplementprotein og hemmer aktivering av det terminale komplement. BEKEMV-antistoffet inneholder humane konstante regioner og komplementærbestemmende regioner fra mus som er festet på den humane rammen av variable regioner av lette og tunge kjeder. BEKEMV består av to tunge kjeder med 448 aminosyrer og to lette kjeder med 214 aminosyrer og har en molekylvekt på ca. 148 kDa.

BEKEMV produseres i CHO-cellelinje og renses ved affinitets- og ionebytterkromatografi. Tilvirkningsprosessen for virkestoffs substans i bulk omfatter også spesifikke trinn for virusinaktivering og -fjerning.

Virkningsmekanisme

Ekulizumab, virkestoffet i BEKEMV, er en hemmer av det terminale komplement som spesifikt bindes til komplementprotein C5 med høy affinitet, og dermed hemmer spalting til C5a og C5b og hindrer dannelse av det terminale komplementkompleks C5b-9. Ekulizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktiveringen som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser.

Behandling med BEKEMV hos PNH-pasienter blokkerer ukontrollert terminal komplementaktivering og den påfølgende komplementmedierte intravaskulære hemolysen.

En serumkonsentrasjon av ekulizumab på ca. 35 mikrogram/ml er tilstrekkelig for tilnærmet fullstendig hemming av terminal komplementmediert intravaskulær hemolyse hos de fleste PNH-pasienter.

Ved PNH ga kronisk administrering av BEKEMV en rask og vedvarende reduksjon av komplementmediert hemolytisk aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri

Sikkerhet og effekt av ekulizumab hos PNH-pasienter med hemolyse ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 26 ukers studie (C04-001). PNH-pasienter ble også behandlet med ekulizumab i en enarmet 52 ukers studie (C04-002) og i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Pasientene fikk meningokokkvaksinering før de fikk ekulizumab. I alle studiene var dosen av ekulizumab 600 mg hver 7. ± 2 dager i 4 uker, etterfulgt av 900 mg hver 7. ± 2 dager senere, og deretter 900 mg hver 14. ± 2 dager ut studieperioden. Ekulizumab ble gitt som en intravenøs infusjon over 25 – 45 minutter (35 minutter ±10 minutter). Det ble også startet opp en ikke-intervensjons observasjonsstudie med et register over pasienter med PNH (M07-001), for å karakterisere den naturlige PNH-historien hos ubehandlede pasienter samt klinisk resultat i løpet av behandlingen med ekulizumab.

I studie C04-001 (TRIUMPH) ble PNH-pasienter med minst 4 transfusjoner de siste 12 månedene samt minst 10 % PNH-celler og platetall på minst 100 000/mikroliter bekreftet ved flowcytometri, randomisert til ekulizumab (n = 43) eller placebo (n = 44). Før randomisering hadde alle pasientene en observasjonsperiode for å bekrefte behovet for RBC-transfusjon og identifisere en hemoglobinkonsentrasjon (grenseverdi) som kunne definere den enkelte pasients hemoglobinstabilisering og transfusjonsutfall. Grenseverdien for hemoglobin var ≤ 9 g/dl hos pasienter med symptomer og ≤ 7 g/dl hos pasienter uten symptomer. Primære effektendepunkter var hemoglobinstabilisering (pasienter som beholdt en hemoglobinkonsentrasjon over grenseverdien og unngikk RBC-transfusjon i hele perioden på 26 uker) og behov for blodtransfusjon. Fatigue og helserelatert livskvalitet var relevante sekundære endepunkter.

Hemolyse ble overvåket hovedsakelig ved måling av serumnivåer av LDH, og andelen av PNH-RBC ble målt ved flowcytometri. Pasienter som fikk antikoagulantibehandling og systemiske kortikosteroider ved start, fortsatte med disse legemidlene. Vesentlige pasientfaktorer ved start var i balanse (se tabell 2).

I den ikke-kontrollerte studien C04-002 (SHEPHERD) fikk PNH-pasienter med minst én transfusjon de siste 24 månedene og minst 30 000 plater/mikroliter, ekulizumab i en periode på 52 uker. Samtidige legemidler omfattet antikoagulantia hos 63 % av pasientene og systemiske kortikosteroider hos 40 % av pasientene. Pasientfaktorer ved start er vist i tabell 2.

Tabell 2. Pasientdemografi og pasientfaktorer i C04-001 og C04-002

	C04-001		C04-002
Parameter	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Ekulizumab n = 97
Gjennomsnittsalder (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kjønn kvinner (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aplastisk anemi eller MDS i anamnese (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidige antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidige steroider/immunsuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Seponert behandling	10	2	1
PRBC de siste 12 månedene (median (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Gjennomsnittlig Hb-nivå (g/dl), grenseverdi (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A

	C04-001		C04-002
Parameter	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	Ekulizumab n = 97
LDH-nivå før behandling (median, E/liter)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Fritt hemoglobin ved start (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH hadde studiepasienter behandlet med ekulizumab signifikant redusert ($p < 0,001$) hemolyse som ga bedring av anemi vist ved økt hemoglobinstabilisering og redusert behov for RBC-transfusjon, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo (se tabell 3). Disse effektene ble sett hos pasienter i alle tre strata av RBC-transfusjon før studien (4 - 14 enheter, 15-25 enheter, > 25 enheter). Etter 3 ukers behandling med ekulizumab rapporterte pasientene mindre tretthet og bedre helserelatert livskvalitet. På grunn av antall pasienter og studiens varighet kunne ikke effekten av ekulizumab på tromboseepisoder bestemmes. I SHEPHERD-studien fullførte 96 av de 97 inkluderte pasientene studien (én pasient døde etter en tromboseepisode). Reduksjon av intravaskulær hemolyse, målt ved serumnivå av LDH, vedvarte i behandlingsperioden og ga færre transfusjoner, redusert behov for RBC-transfusjon og mindre fatigue. Se tabell 3.

Tabell 3. Effektrresultater i C04-001 og C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo n = 44	Ekulizumab n = 43	P-verdi	Ekulizumab n = 97	P-verdi
Prosentandel av pasienter med stabilisert hemoglobinnivå ved studieslutt	0	49	< 0,001	N/A	
PRBC-transfusjon under behandling (median)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Ingen transfusjoner under behandling (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH-nivå ved studieslutt (median, E/liter)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001
LDH AUC ved studieslutt (median, E/liter × dag)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Fritt hemoglobin ved studieslutt (median, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-fatigue (effektstørrelse)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Resultater fra studie C04-002 refererer til sammenligning før og etter behandling.

Av de 195 pasientene inkludert i C04-001, C04-002 og andre tidlige studier ble PNH-pasienter behandlet med ekulizumab inkludert i en langtids forlengelsesstudie (E05-001). Alle pasienter beholdt en reduksjon av intravaskulær hemolyse i hele perioden med eksponering for ekulizumab som varierte fra 10 til 54 måneder. Det var færre tromboseepisoder ved behandling med ekulizumab enn i en tilsvarende periode før behandling. Dette funnet ble imidlertid vist i ikke-kontrollerte kliniske studier.

PNH-registeret (M07-001) ble benyttet til å evaluere effekten av ekulizumab hos PNH-pasienter uten tidligere historie med RBC-transfusjoner. Disse pasientene hadde høy sykdomsaktivitet, definert ved høy hemolyse ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) og tilstedeværelsen av relaterte klinisk(e) symptomer(er): fatigue, hemoglobinuri, abdominale smerter, kortpustethet (dyspné), anemi (hemoglobin < 100 g/liter), alvorlige vaskulære komplikasjoner (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon.

I PNH-registeret ble det observert at pasienter behandlet med ekulizumab hadde en reduksjon i hemolyse og relaterte symptomer. Ved 6 måneder hadde pasienter behandlet med ekulizumab uten tidligere historie med RBC-transfusjoner signifikant ($p < 0,001$) reduserte LDH-nivåer (median LDH

av 305 E/liter; tabell 4). Videre opplevde 74 % av pasientene uten tidligere transfusjoner og som ble behandlet med ekulizumab, klinisk viktige forbedringer i FACIT-fatigue-score (dvs. økning på 4 poeng eller mer), og 84 % opplevde forbedringer i EORTC-fatigue-score (dvs. reduksjon med 10 poeng eller mer).

Tabell 4. Effektnesultater (LDH-nivå og FACIT-fatigue) hos pasienter med PNH og ingen tidligere historie med transfusjoner i M07-001

	M07-001
Parameter	Ekulizumab Ingen transfusjon
LDH-nivå ved baseline (median, E/liter)	n = 43 1 447
LDH-nivå ved 6 måneder (median, E/liter)	n = 36 305
FACIT-fatigue-score ved baseline (median)	n = 25 32
FACIT-fatigue score ved siste tilgjengelige vurdering (median)	n = 31 44

FACIT-fatigue måles på en skala fra 0 til 52, hvor høyere verdier indikerer mindre fatigue

Pediatrik populasjon

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Totalt 7 pediatrike PNH-pasienter, med en median vekt på 57,2 kg (spredning 48,6 til 69,8 kg, i alderen 11 til 17 år (median alder 15,6 år), fikk ekulizumab i studie M07-005.

Behandling med ekulizumab med det foreslåtte doseringsregimet hos den pediatrike populasjonen var forbundet med en reduksjon av intravaskulær hemolyse målt som serum LDH-nivå. Det medførte også en uttalt reduksjon eller eliminasjon av blodtransfusjoner, og en tendens til en samlet bedring av generell funksjon. Effekten av ekulizumabbehandling hos pediatrike PNH-pasienter ser ut til å være tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter inkludert i de pivotale PNH-studiene (C04-001 og C04-002) (se tabell 3 og 5).

Tabell 5. Effektnesultater i den pediatrike PNH-studien M07-005

		P-verdi	
	Gjennomsnitt (SD)	Wilcoxon signed rank	Paret t-test
Endring fra baseline til uke 12 i LDH-verdi (E/liter)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (E/liter × dag)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Endring fra baseline til uke 12 i fritt hemoglobin i plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Endring fra baseline i type III RBC-klonestørrelse (prosent avvikende celler)	1,80 (358,1)		
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ 4.0 generic core scale (pasienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ 4.0 generic core scale (foresatte)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ multidimensional fatigue (pasienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Endring fra baseline til uke 12 i PedsQL™ multidimensional fatigue (foresatte)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk og virkestoffets metabolisme

Biotransformasjon

Humane antistoffer gjennomgår nedbrytning ved endocytose i celler i det retikuloendoteliale system. Ekulizumab inneholder bare naturlig forekommende aminosyrer og har ingen kjente aktive metabolitter. Humane antistoffer kataboliseres hovedsakelig av lysosomale enzymer til små peptider og aminosyrer.

Eliminasjon

Ingen spesifikke studier er blitt utført for å vurdere lever-, nyre-, lunge- eller gastrointestinal utskillelse/eliminering av ekulizumab. I normale nyrer utskilles ikke antistoffer, og de er utelukket fra filtrasjon på grunn av størrelsen.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Hos 40 pasienter med PNH ble det brukt en 1-romsmodell for å anslå farmakokinetiske parametre etter gjentatt dosering. Gjennomsnittlig clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/time/kg, gjennomsnittlig distribusjonsvolum var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, og gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid var $11,3 \pm 3,4$ dager. "Steady state" nås etter 4 uker ved bruk av doseringsregime for voksne med PNH.

Hos PNH-pasienter korrelerer farmakodynamisk aktivitet direkte med serumkonsentrasjon av ekulizumab, og opprettholdelse av bunnivåer ≥ 35 mikrogram/ml gir tilnærmet fullstendig blokade av hemolytisk aktivitet hos de fleste PNH-pasienter.

Ekulizumabs clearance og halveringstid ble også undersøkt under intervensjonene med plasmautskiftning. Plasmautskiftning ga en ca. 50 % reduksjon i konsentrasjonene av ekulizumab etter en 1-times intervensjon, og eliminasjonshalveringstiden for ekulizumab ble redusert til 1,3 timer.

Farmakodynamisk aktivitet målt som frie C5-konsentrasjoner $< 0,5$ mikrog/ml har sammenheng med tilnærmet fullstendig blokade av terminal komplementaktivitet hos pasienter med PNH.

Spesielle populasjoner

Det er ikke utført dedikerte studier for å vurdere farmakokinetikken til ekulizumab hos spesielle pasientpopulasjoner identifisert ved kjønn, rase, alder (geriatiske) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser av data innhentet på tvers av ekulizumab-studier viste at kjønn, rase, alder (geriatiske) eller tilstedeværelsen av nedsatt nyre- eller leverfunksjon ikke påvirker farmakokinetikken til ekulizumab. Kroppsvekt var en signifikant kovariat som ga lavere ekulizumab-clearance hos pediatiske pasienter, noe som krever kroppsvektbasert dosering hos pediatiske pasienter.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til ekulizumab hos PNH-pediatiske pasienter (i alderen 11 år opp til 18 år) med kroppsvektbasert doseringsregime ble undersøkt i studie M07-005.

Vekt var en signifikant kovariat som medførte en lavere ekulizumabclearance på 0,0105 liter/time hos ungdom med PNH.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ekulizumabs spesifisitet for C5 i humant serum ble vurdert i to *in vitro*-studier.

Ekulizumabs vevskryssreaktivitet ble bestemt ved å vurdere binding til 38 ulike humane vev. C5-uttrykk i de humane vev som ble undersøkt i denne studien, samsvarte med publiserte rapporter vedrørende C5-uttrykk, da C5 er rapportert i glatt muskulatur, stripet muskulatur og epitel fra proksimale nyretubuli. Uventet vevskryssreaktivitet ble ikke observert.

Dyrestudier er ikke utført med ekulizumab med hensyn på reproduksjonstoksisitet på grunn av manglende farmakologisk aktivitet hos ikke-humane arter.

I en 26 ukers toksisitetsstudie utført med mus med et surrogatantistoff rettet mot muse-C5, påvirket ikke behandling noen av de undersøkte toksisitetsparametrene. Hemolytisk aktivitet i studieperioden ble effektivt blokkert hos både hunn- og hannmus.

Ingen klare behandlingsrelaterte effekter eller bivirkninger ble observert i studier av reproduksjonstoksisitet hos mus med et terminal komplementhemmende surrogatantistoff, som ble brukt til å vurdere reproduksjonssikkerhet ved C5-blokade. Disse studiene omfattet vurdering av fertilitet og tidlig embryoutvikling, utviklingstoksisitet og pre- og postnatal utvikling.

Etter maternal eksponering for antistoffet i organogenesen ble det observert to tilfeller av retinadysplasi og ett tilfelle av navlebrokk blant 230 avkom av morder eksponert for den høyeste antistoffdosen (ca. 4 ganger maksimal anbefalt human dose av ekulizumab, basert på kroppsvekt), men eksponeringen økte ikke fostertap eller nyfødttdød.

Ingen dyrestudier er utført for å vurdere ekulizumabs gentoksisitet og karsinogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Eddiksyre
Natriumhydroksid
Dinatriumedetat (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter fortynning har kjemisk og fysisk bruksstabilitet blitt demonstrert for følgende:

- Polyolefin IV-posere: 14 dager ved 2°C til 8°C etterfulgt av inntil 48 timer ved 2°C til 8°C eller romtemperatur
- PVC IV-posere: 48 timer ved 2°C til 8°C eller romtemperatur

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes omgående. Hvis det ikke anvendes omgående, er oppbevaringstid og -forhold for anvendelse brukerens ansvar og skal vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2°C til 8°C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Hetteglass med BEKEMV i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet kun én gang i en periode på inntil 7 dager. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I-glass) med en elastomerisk propp og aluminiumsforsegling med vippelukk.
Pakningsstørrelser med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før administrering skal oppløsningen av BEKEMV sjekkes visuelt for partikler og misfarging.

Instrukser

Fortynning bør foretas i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptikk.

Trekk opp den totale mengden av BEKEMV fra hetteglass med en steril sprøyte.

Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.

Fortynn BEKEMV til en endelig konsentrasjon på 5 mg/ml ved å tilsette infusjonsposen natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske eller 5 % glukose i vann som fortynningsvæske.

Det endelige volumet av en 5 mg/ml fortynnet oppløsning er 60 ml for 300 mg doser, 120 ml for 600 mg doser og 180 ml for 900 mg doser. Oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Beveg lett på infusjonsposen med den fortynnede oppløsningen for å sikre tilstrekkelig blanding av preparat og fortynningsvæske.

Den fortynnede oppløsningen skal varmes til romtemperatur før administrasjon ved eksponering for romtemperatur.

Kast ubrukte rester i hetteglasset.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1727/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2. i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for et kontrollert distribusjonssystem for legemidlet og opplæringsmateriell, inkludert et pasientkort, med hver enkelt nasjonal myndighet og må implementere slike programmer nasjonalt for å sikre at:

1. Alt helsepersonell som kan forskrive ekulizumab mottar hensiktsmessig opplæringsmateriell.
2. Alle pasienter som får behandling med ekulizumab får et pasientkort.
3. Utlevering av legemidlet er kun mulig etter en skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått eller skal få meningokokkvaksinerings og/eller forebyggende antibiotikabehandling.
4. Vaksineringspåminnelser sendes til forskrivere.

Opplæringsmaterialet skal godkjennes av nasjonal myndighet og bør inneholde følgende:

- Preparatomtale
- Veiledning til leger vedrørende forskrivning
- Pakningsvedlegg
- Brosjyrer med veiledning til pasienten/foresatte
- Pasientkort

Veiledningen for leger vedrørende forskrivning skal være indikasjonsspesifikk og inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med ekulizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon og sepsis, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonoré.
- Alle pasienter må overvåkes for tegn på meningokokkinfeksjon.
- Nødvendigheten av at pasientene vaksineres mot *Neisseria meningitidis* to uker før de får ekulizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Kravet om at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med ekulizumab.
- Det er en viktig risiko for aspergillusinfeksjon hos pasienter som behandles med ekulizumab. Helsepersonell skal rådes til å se etter risikofaktorer og tegn og symptomer på aspergillusinfeksjon. Det skal inkluderes praktiske råd for å redusere risikoen.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner, inkludert anafylaksi og råd om overvåking etter infusjon.
- Risikoen for utvikling av antistoffer mot ekulizumab.
- Risiko for alvorlig hemolyse etter seponering av ekulizumab og utsettelse av administrering, kriteriene for dette, krav om overvåking etter behandling og anbefalt håndtering (kun ved PNH).
- Advarsel om sorbitolinnhold og risiko for pasienter med HFI ved intravenøs eksponering til sorbitol.
- BEKEMV-kontraindikasjon for pasienter med HFI (uansett alder), og hos barn under 2 år som kanskje ennå ikke er diagnostisert med HFI.
- Nødvendigheten av å forklare og forsikre seg om at pasienten/omsorgspersoner har forstått:
 - risiko ved ekulizumabbehandling
 - tegn og symptomer på sepsis/alvorlig infeksjon og hva som da må gjøres
 - veiledningen for pasienter/omsorgspersoner og innholdet i disse
 - nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet og å informere alt helsepersonell om at han/hun blir behandlet med ekulizumab
 - kravet om vaksinerings/forebyggende antibiotikabehandling
 - risiko for alvorlig metabolsk skade på grunn av behandling med BEKEMV dersom pasienten også har HFI

Veiledningene for pasienter/foresatte skal være indikasjonsspesifikke og inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Behandling med ekulizumab gir økt risiko for alvorlig infeksjon, spesielt med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, inkludert disseminert gonoré.
- Tegn og symptomer på alvorlig infeksjon og behovet for å få umiddelbar medisinsk hjelp.
- Pasientkortet og nødvendigheten av å ha det på seg og informere all helsepersonell at de blir behandlet med ekulizumab.

- Viktigheten av meningokokkvaksinering før behandling med ekulizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.
- Nødvendigheten av at barn vaksineres mot pneumokokker og *Haemophilus influenzae* før behandling med ekulizumab.
- Risikoen for infusjonsreaksjoner med ekulizumab, inkludert anafylaksi og nødvendigheten av overvåking etter infusjon.
- Risiko for alvorlig hemolyse (ved PNH) etter seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab, tegn og symptomer på dette og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av ekulizumab.
- Risikoene for alvorlig metabolsk skade (potensielt livstruende) på grunn av behandling med BEKEMV hvis pasienten også har HFI.
- BEKEMV-kontraindikasjon hos pasienter med HFI (uansett alder), og hos spedbarn og barn under 2 år som kanskje ennå ikke har blitt diagnostisert med HFI.

Pasientkortet skal inneholde:

- Tegn og symptomer på infeksjon og sepsis.
- Advarsel om å umiddelbart oppsøke legehjelp hvis disse er til stede.
- Bekreftelse på at pasienten får ekulizumab.
- Advarsel om sorbitolinnhold og potensielt livstruende risiko for pasienter med HFI som blir eksponert for legemidler som inneholder sorbitol.
- BEKEMV-kontraindikasjon hos pasienter med HFI (uansett alder), og hos spedbarn og barn under 2 år som kanskje ennå ikke er diagnostisert med HFI.
- Kontakinformasjon for ytterligere informasjon for helsepersonell.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal årlig sende ut en påminnelse til forskrivende helsepersonell eller farmasøyter som forskriver/utleverer BEKEMV, slik at forskriveren/farmasøyten sjekker om hans/hennes pasienter som får BEKEMV, trenger å (re-)vaksineres mot *Neisseria meningitidis*.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BEKEMV 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ekulizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med 30 ml inneholder 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid, dinatriumedetat (EDTA), sorbitol, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med 30 ml (10 mg/ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Etter fortynning er den endelige konsentrasjonen av oppløsningen som skal infunderes, 5 mg/ml.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse (HFI) og barn <2 år må ikke bli gitt dette legemidlet, da det inneholder sorbitol.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1727/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**ETIKETT PÅ HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

BEKEMV 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ekulizumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Et hetteglass på 30 ml inneholder 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Eddiksyre, natriumhydroksid, dinatriumedetat (EDTA), sorbitol, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass på 30 ml (10 mg/ml)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter fortynning.
Etter fortynning er den endelige konsentrasjonen for infusjonsvæsken 5 mg/ml.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/23/1727/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

BEKEMV 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ekulizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva BEKEMV er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker BEKEMV
3. Hvordan du bruker BEKEMV
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer BEKEMV
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva BEKEMV er og hva det brukes mot

Hva er BEKEMV

BEKEMV inneholder virkestoffet ekulizumab og det tilhører en gruppe legemidler kalt monoklonale antistoffer. Ekulizumab bindes til og hemmer et spesifikt protein i kroppen som forårsaker betennelse og hindrer derfor kroppens immunsystem i å angripe og ødelegge sårbare blodceller.

Hva brukes BEKEMV mot

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

BEKEMV brukes til behandling av voksne og barn med en spesiell sykdom som rammer blodsystemet kalt paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Hos pasienter med PNH kan de røde blodcellene bli ødelagt, noe som kan gi lavt antall blodceller (anemi), tretthet, vansker med å fungere, smerter, mørk urin, kortpustethet og blodpropper. Ekulizumab kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare PNH-blodceller.

2. Hva du må vite før du bruker BEKEMV

Bruk ikke BEKEMV

- hvis du er allergisk overfor ekulizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du har fruktoseintoleranse, en ganske sjelden, medfødt tilstand der enzymet som bryter ned fruktose, ikke produseres.
- barn under 2 år må ikke få dette legemidlet. Dette legemidlet inneholder sorbitol, og sorbitol kan være dødelig ved medfødt fruktoseintoleranse (HFI). Hos spedbarn og barn under 2 år er

HFI kanskje ennå ikke diagnostisert. (Se spesielle advarsler i slutten av dette avsnittet, under overskriften «BEKEMV inneholder sorbitol»).

- hvis du ikke er vaksinert mot meningokokkinfeksjon med mindre du har tatt antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon i 2 uker etter at du ble vaksinert.
- hvis du har meningokokkinfeksjon.

Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsel vedrørende meningokokkinfeksjon og andre *Neisseria*-infeksjoner

Behandling med BEKEMV kan redusere ditt naturlige forsvar mot infeksjoner, spesielt mot visse organismer som forårsaker meningokokkinfeksjon (alvorlig infeksjon i hjernehindene og sepsis) og andre *Neisseria*-infeksjoner, inkludert disseminert gonorré.

Rådfør deg med legen før du får BEKEMV for å være sikker på at du får vaksinerings mot *Neisseria meningitidis*, en organisme som forårsaker meningokokkinfeksjon, minst 2 uker før du begynner med behandling, eller at du får antibiotika i 2 uker etter at du ble vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon.

Du må forsikre deg om at din forrige meningokokkvaksinerings ikke er for gammel. Du bør også være oppmerksom på at vaksinerings ikke nødvendigvis forebygger denne type infeksjon. I samsvar med nasjonale anbefalinger kan legen finne at du trenger ytterligere tiltak for å forebygge infeksjon.

Snakk med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet dersom du har risiko for gonorré.

Symptomer på meningokokkinfeksjon

På grunn av viktigheten av rask påvisning og behandling av visse infeksjonstyper hos pasienter som får BEKEMV, vil du få et kort du skal ha med deg, som viser spesifikke symptomer på en begynnende infeksjon. Dette kortet heter «Pasientkort».

Informert legen omgående hvis du får noen av følgende symptomer:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine med stiv nakke eller rygg
- feber
- utslett
- forvirring
- kraftige muskelsmerter kombinert med influensalignende symptomer
- lysfølsomhet

Behandling av meningokokkinfeksjon på reise

Hvis du er på reise i fjerne strøk hvor du ikke kan kontakte legen din eller hvor du midlertidig ikke kan få medisinsk behandling, kan legen din sørge for at du får utlevert, som et forebyggende tiltak, en resept på antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du tar med deg. Hvis du får noen av de ovennevnte symptomene, skal du ta antibiotika slik legen har bestemt. Du skal likevel oppsøke en lege så snart som mulig, selv om du føler deg bedre etter å ha tatt antibiotika.

Infeksjoner

Informert legen før du får BEKEMV hvis du har en infeksjon.

Allergiske reaksjoner

BEKEMV inneholder et protein, og proteiner kan forårsake allergiske reaksjoner hos enkelte personer.

Barn og ungdom

Pasienter under 18 år må vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokk-infeksjoner (lungebetennelser).

Eldre personer

Det er ingen spesielle forholdsregler ved behandling av pasienter over 65 år.

Andre legemidler og BEKEMV

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kvinner i fertil alder

Bruk av sikker prevensjon under behandling og inntil 5 måneder etter behandling skal vurderes hos kvinner som kan bli gravide.

Kjøring og bruk av maskiner

BEKEMV har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

BEKEMV inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 50 mg sorbitol (E420) i hver ml.

Sorbitol er en kilde til fruktose. Hvis du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse, en sjelden, arvelig sykdom, skal du (eller barnet ditt) ikke bruke dette legemidlet. Pasienter med medfødt fruktoseintoleranse kan ikke bryte ned fruktose, og dette kan føre til alvorlige bivirkninger.

Før dette legemidlet gis til deg (eller barnet ditt) må du informere legen din, dersom du (eller barnet ditt) har medfødt fruktoseintoleranse eller hvis barnet ditt ikke lenger kan innta søt mat eller drikke fordi det føler seg dårlige, kaster opp eller opplever ubehag, slik som oppblåst mage, magekramper eller diaré.

Natrium

BEKEMV inneholder natrium når det er fortynnet med natriumklorid.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

Når det er fortynnet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 0,34 g natrium (finnes i bordsalt) per 180 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 17,0 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du skal ta hensyn til dette hvis du er på en natriumfattig diett.

Når det er fortynnet med natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 0,18 g natrium (finnes i bordsalt) per 180 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 9,0 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Du skal ta hensyn til dette hvis du er på en natriumfattig diett.

Hvis helsepersonellet fortynner BEKEMV-hetteglass med 5 % glukoseoppløsning, er legemidlet så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker BEKEMV

Minst 2 uker før du starter behandling med BEKEMV, vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjon hvis ikke du har fått det før, eller hvis din forrige vaksinerings er for gammel. Hvis barnet ditt er under vaksinasjonsalder eller du ikke er vaksinert minst 2 uker før du starter behandling med BEKEMV, vil legen gi deg antibiotika frem til 2 uker etter at du har fått vaksinen for å redusere risikoen for infeksjon.

Legen vil vaksinere barn under 18 år mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokk-infeksjoner (lungebetennelser) i henhold til nasjonale anbefalinger for vaksinerings i de ulike aldersgruppene.

Instruksjoner for riktig bruk

Du vil få behandlingen av en lege eller annet helsepersonell ved infusjon av en fortynning av innholdet i hetteglasset med BEKEMV, fra en drypp-pose med slange rett inn i en av venene dine. Det anbefales at begynnelsen av behandlingene dine, kalt startfasen, går over 4 uker, fulgt av en vedlikeholdsfase.

Dersom du bruker dette legemidlet til behandling av PNH

Hos voksne:

- Startfase:

Hver uke de første fire ukene vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet BEKEMV. Hver infusjon består av en dose på 600 mg (2 hetteglass på 30 ml) og vil ta 25 – 45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).

- Vedlikeholdsfase:
 - Den femte uken vil legen gi en intravenøs infusjon av fortynnet BEKEMV i en dose på 900 mg (3 hetteglass på 30 ml) over en periode på 25 – 45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter).
 - Etter den femte uken vil legen gi 900 mg fortynnet BEKEMV annenhver uke som en langtidsbehandling.

For barn og ungdom:

- Barn og ungdom med PNH som veier 40 kg eller mer, behandles med voksendosering.
- Barn og ungdom med PNH som veier mindre enn 40 kg, skal ha lavere doser basert på hvor mye de veier. Legen vil regne ut dette.

Hos barn og ungdom med PNH over 2 år og som veier mindre enn 40 kg:

Pasientens kroppsvekt	Startfase	Vedlikeholdsfase
30 til < 40 kg	600 mg ukentlig de første 2 ukene	900 mg i uke 3, deretter 900 mg annenhver uke
20 til < 30 kg	600 mg ukentlig de første 2 ukene	600 mg i uke 3, deretter 600 mg annenhver uke
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg annenhver uke
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdose i uke 1	300 mg i uke 2, deretter 300 mg hver tredje uke

Etter hver infusjon vil du bli overvåket i ca. én time. Legens instruksjoner bør følges nøye.

Dersom du får for mye av BEKEMV

Snakk med legen dersom du mistenker at du utilsiktet har fått en høyere dose av BEKEMV enn foreskrevet.

Dersom du har glemt en avtale for behandling med BEKEMV

Snakk med legen omgående og se punktet under, "Dersom du avbryter behandling med BEKEMV", dersom du har glemt en behandlingsavtale.

Dersom du avbryter behandling med BEKEMV mot PNH

Avbrudd eller avslutning av behandling med BEKEMV kan medføre at PNH-symptomene kommer tilbake i mer alvorlig grad kort tid etter. Legen vil drøfte mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer. Legen vil overvåke deg nøye i minst 8 uker.

Risikoen ved å avbryte behandling med BEKEMV omfatter økt ødeleggelse av de røde blodcellene, som kan medføre:

- betydelig fall i antall røde blodceller (anemi)
- forvirring eller endret oppmerksomhet
- brystmerter eller angina
- økte nivåer av kreatinin i blodet (nyreproblemer)
- trombose (blodlevring)

Kontakt legen dersom du får noen av disse symptomene.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare deg risikoer og fordeler ved BEKEMV før behandling.

Den alvorligste bivirkningen er meningokokksepsis. Informer legen omgående dersom du opplever noen av symptomene på meningokokkinfeksjon (se avsnitt 2 "Advarsel vedrørende meningokokkinfeksjon og andre *Neisseria*-infeksjoner").

Be legen forklare dersom du er usikker på hva bivirkningene under er.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- hodepine

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- lungebetennelse (pneumoni), vanlig forkjølelse (nasofaryngitt), urinveisinfeksjon
- redusert antall hvite blodceller (leukopeni), nedsatt antall røde blodceller som kan gjøre huden blek og føre til svakhet eller åndenød
- søvnløshet
- svimmelhet, høyt blodtrykk
- infeksjon i øvre luftveier, hoste, smerter i munnsvelg (orofaryngeale smerter), bronkitt, forkjølelssår (herpex simplex)
- diaré, oppkast, kvalme, buksmerter, utslett, hårtap (alopesi), kløe i huden (pruritus)
- smerter i ledd (armer og bein), smerter i lemmer (armer og bein)
- feber (pyreksi), utmattelse (fatigue), influensalignende sykdom
- reaksjoner forbundet med infusjonen

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- alvorlig infeksjon (meningokokk-infeksjon), sepsis, septisk sjokk, virusinfeksjon, infeksjon i nedre luftveier, omgangssyke (mage-tarminfeksjon), blærekatarr (cystitt)
- infeksjon, soppinfeksjon, oppsamling av puss (abscess), en form for hudinfeksjon (cellulitt), influensa, bihulebetennelse (sinusitt), tanninfeksjon (abscess), infeksjon i gommene
- ganske få blodplater (trombocytopeni), lavt antall av en bestemt type hvite blodceller som kalles lymfocytter (lymfopeni), å føle hjerteslagene
- alvorlig allergisk reaksjon som gir pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon), overfølsomhet
- manglende appetitt
- depresjon, angst, humørsvingninger, søvnforstyrrelser
- prikkende/stikkende følelse i kroppen (parestesi), skjelvinger, smaksforstyrrelser (dysgeusi), besvimelse
- tåkesyn
- ringelyd i ørene, kraftig svimmelhet (vertigo)
- plutselig og rask utvikling av ekstremt høyt blodtrykk, lavt blodtrykk, hetetokter, venøs sykdom
- dyspné (tung pust), neseblødning, tett nese (nasal kongestion), irritasjon i svelget, rennende nese (rhinoré)
- betennelse i bukhinnen (hinnen som omgir de fleste av organene i buken), forstoppelse, ubehag i magen etter måltider (dyspepsi), oppblåst mage
- elveblest, rødhet i huden, tørr hud, røde eller fiolette flekker under huden, økt svetting, betennelse i huden
- muskelkramper, muskelsmerter, rygg- og nakkesmerter, beinsmerter
- nyresykdom, problemer eller smerter ved vannlating (dysuri), blod i urinen
- spontan ereksjon av penis
- hevelse (ødem), ubehag i brystet, følelse av kraftløshet (asteni), brystsmarter, smerter på infusjonsstedet, frysninger
- økt nivå av leverenzymmer, reduksjon av den delen av blodvolumet som består av røde blodceller, nedsatt mengde protein i de røde blodcellene som transporterer oksygen

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- soppinfeksjon (aspergillusinfeksjon), leddbetennelse (bakteriell artritt), *Haemophilus influenzae*- infeksjon, brennkopper (impetigo), bakteriell seksuelt overførbart sykdom (gonoré)
- hudkreft (melanom), sykdom i beinmargen
- ødeleggelse av røde blodceller (hemolyse), sammenklumping av celler, unormal blodlevringsfaktor, unormal blodlevring
- sykdom med overaktiv skjoldkirtel (Basedows sykdom)
- unormale drømmer
- øyeirritasjon
- blåmerker
- unormal tilbakestrømning av mat fra magesekken, smerter i gommene
- gulfarging av hud og/eller øyne (gulsott)
- lidelser med misfarging av huden
- spasmer i muskler i munnen, hovne ledd
- menstruasjonsforstyrrelser
- unormal lekkasje av infundert legemiddel ut av blodåren, unormal følelse på infusjonsstedet, varmekfølelse

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer BEKEMV

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Hetteglass med BEKEMV i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet kun én gang i en periode på inntil 7 dager. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Etter fortynning bør legemidlet brukes innen 24 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av BEKEMV

- Virkestoff er ekulizumab (300 mg/30 ml i et hetteglass, tilsvarende 10 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er:
 - eddiksyre,
 - natriumhydroksid,
 - dinatriumedetat (EDTA),
 - sorbitol (E420, se avsnitt 2 «BEKEMV inneholder sorbitol»),
 - polysorbat 80,
 - vann til injeksjonsvæsker

Hvordan BEKEMV ser ut og innholdet i pakningen

BEKEMV leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (30 ml i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1).

BEKEMV er en klar til opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 422 06 06

România

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for håndtering av BEKEMV av helsepersonell

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

1. Hvordan leveres BEKEMV?

Hvert hetteglass med BEKEMV inneholder 300 mg virkestoff i 30 ml preparatoppløsning.

2. Før administrering

Fortynning bør foretas i samsvar med regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptisk teknikk.

BEKEMV bør tilberedes for administrering av kvalifisert helsepersonell ved hjelp av aseptisk teknikk.

- Sjekk oppløsningen av BEKEMV visuelt for partikler og misfarging.
- Trekk opp den nødvendige mengden av BEKEMV fra hetteglass med en steril sprøyte.
- Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.
- Fortynn BEKEMV til en endelig konsentrasjon på 5 mg/ml (opprinnelig konsentrasjon delt på 2) ved å tilsette riktig mengde fortynningsvæske til infusjonsposen.
 - Til 300 mg doser brukes 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) og 30 ml fortynningsvæske.
 - Til 600 mg doser brukes 60 ml BEKEMV og 60 ml fortynningsvæske.
 - Til 900 mg doser brukes 90 ml BEKEMV og 90 ml fortynningsvæske.Det endelige volumet av en 5 mg/ml fortynnet BEKEMV-oppløsning er 60 ml for 300 mg doser, 120 ml for 600 mg doser, 180 ml for 900 mg doser.
- Fortynningsvæsker er natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injeksjonsvæske eller 50 mg/ml (5 %) glukose i vann.
- Beveg lett på infusjonsposen med den fortynnete oppløsningen av BEKEMV for å sikre tilstrekkelig blanding av legemiddel og fortynningsvæske.
- Den fortynnete oppløsningen skal varmes til romtemperatur [18°C-25°C] før administrering ved eksponering for romtemperatur.

- Den fortynnede oppløsningen skal ikke varmes i mikrobølgeovn eller ved hjelp av andre varmekilder enn eksisterende romtemperatur.
- Kast ubrukte rester i hetteglasset.
- Fortynnet oppløsning av BEKEMV kan oppbevares ved 2°C-8°C i inntil 24 timer før administrering.

3. Administrering

- BEKEMV må ikke gis som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- BEKEMV skal kun gis ved intravenøs infusjon.
- Den fortynnede oppløsningen av BEKEMV bør gis ved intravenøs infusjon over 25–45 minutter (35 minutter $\pm$ 10 minutter) hos voksne og 1–4 timer hos pediatriske pasienter under 18 år ved hjelp av gravitasjonstilførsel, sprøytepumpe eller infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnede oppløsningen av BEKEMV mot lys ved administrering til pasienten.

Pasienten bør overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår bivirkninger ved administrering av BEKEMV, kan infusjonen gis langsommere eller stoppes i samsvar med legens vurdering. Hvis infusjonen gis langsommere, skal den totale infusjonstiden ikke overskride to timer hos voksne og fire timer hos pediatriske pasienter under 18 år.

4. Spesiell håndtering og oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Hetteglass med BEKEMV i originalpakningen kan tas ut fra kjøleskapet kun én gang i en periode på inntil 7 dager. Etter dette kan preparatet settes tilbake i kjøleskapet. Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglassetiketten etter ”EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.