

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BEKEMV 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Eculizumab er et humaniseret monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistof, der er produceret i en CHO-cellelinje ved rekombinant dna-teknologi.

Ét hætteglas à 30 ml indeholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml opløsning indeholder 50 mg sorbitol. Hvert hætteglas indeholder 1 500 mg sorbitol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning med pH 5,2.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

BEKEMV er indiceret til voksne og børn til behandling af paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH). Der er påvist klinisk fordel for patienter med hæmolyse med et eller flere kliniske symptomer, der tyder på høj sygdomsaktivitet, uanset transfusionsanamnese (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

BEKEMV skal gives af sundhedspersoner under supervision af en læge med erfaring i behandling af patienter med hæmatologiske sygdomme.

Hjemmeinfusion kan overvejes til patienter, som har tolereret infusionerne godt på klinikken. Beslutningen om at give patienten hjemmeinfusioner skal tages efter evaluering og anbefaling af den behandlende læge. Hjemmeinfusioner skal udføres af en kvalificeret sundhedsperson.

Dosering

PNH hos voksne patienter

Dosisregimet ved PNH til voksne patienter (≥ 18 år) består af en 4-ugers startfase efterfulgt af en vedligeholdelsesfase:

- Startfase: 600 mg BEKEMV givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hver uge de første 4 uger.

- Vedligeholdelsesfase: 900 mg BEKEMV givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter \pm 10 minutter) den 5. uge, efterfulgt af 900 mg BEKEMV givet som intravenøs infusion over 25-45 minutter (35 minutter \pm 10 minutter) hver 14. \pm 2 dage (se pkt. 5.1).

Pædiatriske patienter med PNH

Pædiatriske PNH-patienter med en kropsvægt \geq 40 kg behandles i henhold til doseringsanbefalingerne til voksne.

BEKEMV er kontraindiceret til børn under 2 år (se pkt. 4.3).

Hos pædiatriske PNH-patienter i alderen over 2 år og med en kropsvægt under 40 kg er dosisregimet for BEKEMV følgende:

Patientens kropsvægt	Startfase	Vedligeholdelsesfase
30 til < 40 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	900 mg i uge 3, derefter 900 mg hver 2. uge
20 til < 30 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	600 mg i uge 3, derefter 600 mg hver 2. uge
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i uge 2, derefter 300 mg hver 2. uge
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i uge 2, derefter 300 mg hver 3. uge

Eculizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med PNH, som vejer under 40 kg.

Anvendelsesvarighed

Det anbefales, at behandlingen med BEKEMV fortsættes i hele patientens levetid, medmindre der er klinisk indikation for afbrydelse af BEKEMV (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

BEKEMV kan anvendes til patienter på 65 år og derover. Intet tyder på, at særlige sikkerhedsregler skulle være nødvendige ved behandling af ældre, men erfaringerne med eculizumab til denne patientpopulation er stadig begrænsede.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

BEKEMV's sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Administration

BEKEMV må ikke administreres som en intravenøs bolusinjektion. BEKEMV må kun indgives ved intravenøs infusion som beskrevet nedenfor.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Den fortyndede opløsning af BEKEMV gives ved intravenøs infusion i løbet af 25-45 minutter (35 minutter \pm 10 minutter) hos voksne og 1-4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år enten ved naturligt tilløb, med en pumpe af sprøjtetypen eller med en infusionspumpe. Det er ikke nødvendigt at beskytte den fortyndede opløsning af BEKEMV mod lys under infusionen.

Patienterne bør monitoreres i en time efter infusionen. Hvis der opstår en uønsket reaktion under administration af BEKEMV, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses efter lægens skøn. Hvis infusionshastigheden nedsættes, må den samlede infusionsvarighed ikke overstige 2 timer hos voksne og 4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år.

Der foreligger kun begrænsede sikkerhedsdata, som underbygger hjemmeinfusioner. Ekstra sikkerhedsforanstaltninger i hjemmet, for eksempel mulighed for akut behandling af infusionsreaktioner eller anafylaksi, anbefales.

Infusionsreaktioner er beskrevet i pkt. 4.4 og 4.8.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for eculizumab eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

BEKEMV er kontraindiceret til personer med arvet fructoseintolerans (HFI). Inden behandlingen indledes, bør HFI udelukkes på kliniske grundlag i overensstemmelse med alderen (se pkt. 4.4).

BEKEMV er kontraindiceret til spædbørn og børn i alderen under 2 år, som kan have arvet fructoseintolerans (HFI) uden at være diagnosticeret for det endnu (se pkt. 4.4).

Behandling med BEKEMV må ikke påbegyndes hos patienter (se pkt. 4.4):

- med *Neisseria meningitidis*-infektion, der ikke er færdigbehandlet.
- som ikke er vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, medmindre de får passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter, de er blevet vaccineret.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

BEKEMV forventes ikke at påvirke den aplastiske komponent af anæmien hos patienter med PNH.

Meningokokinfektion

Som følge af sin virkningsmekanisme øger BEKEMV patientens følsomhed for infektion med meningokokker (*Neisseria meningitidis*). Infektion med meningokokker af enhver serogruppe kan forekomme. For at mindske infektionsrisikoen skal alle patienter vaccineres mindst 2 uger, før de får BEKEMV, medmindre risikoen ved at udskyde behandling med BEKEMV opvejer risiciene for udvikling af meningokokinfektion. Patienter, der påbegynder behandling med BEKEMV mindre end 2 uger efter, at de er blevet vaccineret med en tetravalent meningokokvaccine, skal have passende profylaktisk antibiotisk behandling, indtil 2 uger efter vaccinationen. Vacciner mod serogruppe A, C, Y og W 135 anbefales til forebyggelse af de normalt patogene meningokok-serogrupper. Vaccine mod serogruppe B anbefales også, hvis den er tilgængelig. Patienten skal vaccineres i henhold til den gældende nationale vaccinationsvejledning.

Vaccination kan forårsage yderligere komplementaktivering. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH, opleve øgede tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, såsom hæmolyse (PNH). Derfor bør patienterne monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter anbefalet vaccination.

Vaccination beskytter ikke nødvendigvis tilstrækkeligt til at forhindre meningokokinfektion. Der bør tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig brug af antibiotika. Tilfælde af alvorlige eller letale meningokokinfektioner er rapporteret hos patienter behandlet med eculizumab. Sepsis er et almindeligt symptom på meningokokinfektioner hos patienter behandlet med eculizumab (se pkt. 4.8). Alle patienter bør monitoreres for tidlige symptomer på meningokokinfektion. Ved mistanke om infektion bør patienten straks vurderes og passende antibiotikabehandling om nødvendigt indledes. Patienterne bør informeres om sådanne tegn og symptomer og om, at de straks skal søge lægehjælp. Læger skal diskutere fordele og risici ved BEKEMV-behandling med patienterne og give dem en patientinformationsbrochure og et patientsikkerhedskort (se beskrivelsen i indlægssedlen).

Andre systemiske infektioner

På grund af virkningsmekanismen bør forsigtighed udvises ved anvendelse af BEKEMV til patienter med aktive systemiske infektioner. Patienterne kan have øget følsomhed for infektioner, især med *Neisseria* og indkapslede bakterier. Alvorlige infektioner med *Neisseria*-arter (udover *Neisseria meningitidis*), herunder disseminerede gonokokinfektioner, er blevet indberettet.

Oplysninger fra indlægssedlen bør formidles til patienterne, så de er særligt opmærksomme på muligheden for alvorlige infektioner og tegn og symptomer herpå. Lægerne bør rådgive patienterne om, hvordan gonorré undgås.

Infusionsreaktioner

Administration af BEKEMV kan medføre infusionsreaktioner eller kan være immunogent og udløse allergiske reaktioner eller hypersensibilitet (herunder anafylaksi). I de kliniske studier oplevede 1 (0,9 %) patient med generaliseret myasthenia gravis (gMG) en infusionsreaktion, som krævede seponering af eculizumab. Der forekom ingen infusionsreaktioner blandt PNH-patienterne, der gjorde det nødvendigt at afbryde eculizumab-behandlingen. Ved svære infusionsreaktioner skal administrationen af BEKEMV afbrydes og passende behandling gives.

Immunogenicitet

Der kan udvikles anti-eculizumab-antistoffer under behandlingen med eculizumab. Der er ikke blevet observeret en tilsyneladende korrelation mellem udvikling af antistoffer og klinisk respons eller bivirkninger.

Vaccination

Før iværksættelse af BEKEMV-behandling anbefales det, at PNH-patienter påbegynder vaccination i henhold til de gældende retningslinjer. Desuden skal alle patienter vaccineres mod meningokokinfektioner mindst to uger, før de får BEKEMV, medmindre risikoen ved at udskyde behandling med BEKEMV opvejer risiciene for udvikling af meningokokinfektion. Patienter, der påbegynder behandling med BEKEMV inden for 2 uger efter vaccination med en tetravalent meningokokvaccine, skal have passende antibiotisk profylakse i 2 uger efter vaccinationen. Vacciner mod serogruppe A, C, Y og W 135 anbefales til forebyggelse af de normalt patogene meningokok-serogrupper. Vaccine mod serogruppe B anbefales også, hvis den er tilgængelig (se meningokokinfektion).

Patienter under 18 år skal være vaccineret mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner og skal nøje overholde de nationale vaccinationsanbefalinger for de respektive aldersgrupper.

Vaccination kan forårsage yderligere komplementaktivering. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme, herunder PNH, opleve øgede tegn og symptomer på deres underliggende sygdom, såsom hæmolyse (PNH). Derfor bør patienterne monitoreres tæt for sygdomssymptomer efter anbefalet vaccination.

Antikoagulationsbehandling

Behandling med BEKEMV skulle ikke kræve ændret antikoagulationsbehandling.

Løbende kontrol af PNH-laboratorieprøver

PNH-patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på intravaskulær hæmolyse, herunder indholdet i serum af laktatdehydrogenase (LDH). PNH-patienter i behandling med BEKEMV bør tilsvarende monitoreres for intravaskulær hæmolyse ved måling af LDH-værdien, og kan have behov for dosisjustering inden for det anbefalede 14 ± 2 -dages doseringsskema i vedligeholdelsesfasen (op til hver 12. dag).

Afbrydelse af PNH-behandlingen

Hvis BEKEMV-behandling afbrydes hos patienter med PNH, bør de monitoreres nøje for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse. Alvorlig hæmolyse er kendetegnet ved serum-LDH-værdier, der er højere end før behandlingen og er ledsaget af et eller flere af følgende tegn: et absolut fald på mere end 25 % i PNH-klonstørrelse (uden at fortynding pga. transfusion medregnes) i løbet én uge eller mindre, et hæmoglobinindhold, der er < 5 g/dl eller er faldet > 4 g/dl i løbet af én uge eller mindre, angina, ændret mentaltilstand, 50 % stigning i serumkreatinin, eller trombose. Patienter, der får afbrudt BEKEMV-behandling, skal monitoreres i mindst 8 uger for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse og andre reaktioner.

Opstår der alvorlig hæmolyse efter afbrydelse af BEKEMV, bør følgende procedurer/behandlinger overvejes: blodtransfusion (pakkede erythrocytter), udskiftningstransfusion hvis PNH-erythrocytter udgør > 50 % af den samlede mængde erythrocytter ifølge flowcytometri, antikoagulationsbehandling, kortikosteroider, genoptagelse af BEKEMV-behandlingen. I de kliniske studier vedrørende PNH fik 16 patienter afbrudt eculizumab-behandlingsregimet. Der blev ikke iagttaget alvorlig hæmolyse.

Uddannelsesmateriale

Læger, som påtænker at ordinere BEKEMV, skal læse instruktionsfolderen vedrørende ordination. Læger skal diskutere fordele og risici ved BEKEMV-behandling med patienterne og give dem en patientinformationsbrochure og et patientsikkerhedskort.

Patienter skal informeres om, at hvis de får feber, hovedpine ledsaget af feber og/eller stivhed i nakken eller oplever lysfølsomhed, skal de straks søge lægehjælp, da disse symptomer kan være tegn på meningokokinfektion.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Sorbitol

Hver ml af dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol (E420). Patienter med arvelig fructoseintolerans (HFI) må ikke tage dette lægemiddel. HFI-patienter i alderen over 2 år kan udvikle en spontan aversion mod fødevarer, der indeholder fructose, som kan være kombineret med debut af symptomer (opkastning, lidelser i mave-tarm-kanalen, apati, forsinket højde- og vægtudvikling). Detaljeret anamnese med henblik på symptomer på HFI skal derfor foretages for den enkelte patient, før patienten får BEKEMV. I tilfælde af utilsigtet administration og mistanke om fructoseintolerans skal infusionen straks stoppes, normal blodglucose reableres og organfunktion stabiliseres i form af intensivbehandling (se pkt. 4.3).

Spædbørn og børn (under 2 år) kan have HFI uden at være diagnosticeret for det. Lægemidler indeholdende sorbitol/fructose givet intravenøst kan være livstruende og skal være kontraindiceret for denne population (se pkt. 4.2 og 4.3).

Natrium

Hætteglas med BEKEMV indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Efter fortynding med 5 % glucoseopløsning er lægemidlet i det væsentlige natriumfrit.

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder dette lægemiddel 0,34 g natrium pr. 180 ml ved den maksimale dosis, svarende til 17,0 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Efter fortynding med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning indeholder dette lægemiddel 0,18 g natrium pr. 180 ml, svarende til 9,0 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Baseret på den mulige hæmmende virkning af eculizumab på den komplementafhængige cytotoxicitet af rituximab, kan eculizumab reducere de forventede farmakodynamiske virkninger af rituximab.

Anvendelse af eculizumab med intravenøs immunoglobulin (IVIg) kan reducere virkningen af eculizumab. En tæt overvågning for reduceret virkning af eculizumab anbefales.

Anvendelse af eculizumab samtidig med blokkere af neonatal Fc-receptor (FcRn) kan sænke systemiske eksponeringer og reducere virkningen af eculizumab. En tæt overvågning for reduceret virkning af eculizumab anbefales.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Anvendelse af tilstrækkelig kontraktion til at forhindre graviditet og i mindst 5 måneder efter den sidste dosis af behandlingen med eculizumab bør overvejes for kvinder i den fertile alder.

Graviditet

Der foreligger ingen velkontrollerede studier af gravide kvinder behandlet med eculizumab. Data fra et begrænset antal graviditeter eksponeret for eculizumab (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) indikerer, at der ikke er nogen øget risiko for føtale misdannelser eller føtal-neonatal toksicitet. På grund af de manglende velkontrollerede studier er der imidlertid fortsat usikkerhed. Derfor anbefales en individuel benefit/risk-analyse før og under behandlingen med eculizumab hos gravide kvinder. Hvis en sådan behandling anses for at være nødvendig under graviditet, anbefales en nøje overvågning af moder og foster i henhold til lokale retningslinjer.

Der er ikke udført dyrereproduktionsstudier med eculizumab (se pkt. 5.3).

Humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker. Eculizumab kan derfor tænkes at medføre terminal komplementhæmning i det føtale kredsløb. BEKEMV bør derfor kun anvendes til gravide, hvis der er klart behov for det.

Amning

Der forventes ingen påvirkning af ammede nyfødte/spædbørn, da tilgængelige begrænsede data tyder på, at eculizumab ikke udskilles i human brystmælk. På grund af begrænsningerne i de tilgængelige data skal de udviklings- og sundhedsmæssige fordele ved amningen dog afvejes i forhold til moderens kliniske behov for eculizumab og mulige bivirkninger for det ammede barn fra eculizumab eller fra moderens underliggende tilstand.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke fertilitetsstudier med eculizumab.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

BEKEMV påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Understøttende sikkerhedsdata blev opnået fra 33 kliniske studier, som omfattede 1 555 patienter, der blev eksponeret for eculizumab, i komplement-medierede sygdomspopulationer, herunder PNH, aHUS, refraktær generaliseret myasthenia gravis (gMG) og neuromyelitis optica spektrumsygdom (NMOSD). Den mest almindelige bivirkning var hovedpine (forekom hovedsageligt i opstartsfasen af doseringen), og den mest alvorlige bivirkning var meningokokinfektion.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser de bivirkninger, der blev konstateret ved spontane indberetninger og i afsluttede kliniske studier af eculizumab, herunder PNH-, aHUS-, refraktær gMG- og NMOSD-studier. De bivirkninger af eculizumab, der blev rapporteret med en hyppighed svarende til meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$) eller sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), er opført iht. systemorganklasse og foretrukket betegnelse. Indenfor hver frekvensgruppe præsenteres bivirkninger ordnet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret fra kliniske studier af eculizumab, inklusive patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG og NMOSD, og ved erfaring efter markedsføring

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
Infektioner og parasitære sygdomme		Pneumoni, infektion i øvre luftveje, bronkitis, nasofaryngitis, urinvejsinfektion, oral herpes	Meningokokinfektion ^b , sepsis, septisk shock, peritonitis, infektion i nedre luftveje, svampeinfektion, virusinfektion, absces ^a , cellulitis, influenza, gastrointestinal infektion, cystitis, infektion, sinusitis, gingivitis	<i>Aspergillus</i> -infektion ^c , bakteriel arthritis ^c , urogenital gonokok-infektion, <i>Haemophilus influenzae</i> -infektion, impetigo
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)				Malignt melanom, myelo-dysplastisk syndrom
Blod og lymfesystem		Leukopeni, anæmi	Trombocytopeni, lymfopeni	Hæmolyse*, abnorm koagulationsfaktor, agglutination af røde blodlegemer, koagulopati
Immunsystemet			Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed	

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig (≥ 1/10)	Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)	Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)
Det endokrine system				Basedows sygdom
Metabolisme og ernæring			Appetitløshed	
Psykiske forstyrrelser		Insomni	Depression, angst, humørsvingninger, søvnforstyrrelser	Unormale drømme
Nervesystemet	Hovedpine	Svimmelhed	Paræstesi, tremor, dysgeusi, synkope	
Øjne			Sløret syn	Konjunktival irritation
Øre og labyrint			Tinnitus, vertigo	
Hjerte			Palpitationer	
Vaskulære sygdomme		Hypertension	Hurtig udvikling af hypertension, hypotension, hedeture, lidelser relateret til vener	Hæmatom
Luftveje, thorax og mediastinum		Hoste, orofaryngeale smerter	Dyspnø, epistaxis, irritation i svælget, nasal kongestion, rinoré	
Mave-tarm-kanalen		Diarré, opkastning, kvalme, abdominalsmerter	Obstipation, dyspepsi, abdominal distension	Gastroøsofageal reflukssygdom, gingivale smerter
Lever og galdeveje				Gulsot
Hud og subkutane væv		Udslæt, pruritus, alopeci	Urticaria, erytem, petekkier, hyperhidrose, tør hud, dermatitis	Depigmentering af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi, myalgi, ekstremitetssmerter	Muskelspasmaer, knoglesmerter, rygsmerteer, nakkesmerter	Trismus, hævede led
Nyrer og urinveje			Nyreinsufficiens, dysuri, hæmaturi	
Det reproduktive system og mammae			Spontan peniserektion	Menstruationsforstyrrelser

Systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)	Sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Pyreksi, træthed, asteni, influenzalignende sygdom	Ødem, ubehag i brystet, asteni, smerter i brystet, smerte ved infusionsstedet, kulderystelser	Ekstravasation, paræstesier ved infusionsstedet, varme-fornemmelse
Undersøgelser			Forhøjet alaninamino-transferase, forhøjet aspartatamino-transferase, forhøjet gammaglutamyl-transferase, fald i hæmatokrit, fald i hæmoglobin	Positiv Coombs test ^c
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterede reaktioner		

Inkluderede studier: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refraktær gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica spektrumsygdom (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA-version 24.1.

*Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

^a Absces omfatter den følgende gruppe af foretrukne betegnelser: absces lemmer, kolonabsces, nyreabsces, subkutan absces, tandabsces, hepatosplenisk absces, perirektal absces, rektal absces.

^b Meningokokinfektion omfatter den følgende gruppe af foretrukne betegnelser: meningokok-infektion, meningokok-sepsis, meningokok-meningitis, *Neisseria*-infektion.

^c Bivirkninger, der er identificeret i indberetninger efter markedsføringen.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I alle kliniske studier var den alvorligste bivirkning meningokoksepsis, som er et almindeligt symptom på meningokokinfektioner hos patienter behandlet med eculizumab (se pkt. 4.4).

Andre tilfælde af *Neisseria*-arter er blevet indberettet, herunder sepsis med *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, *Neisseria spp* ikke specificeret.

Antistoffer mod eculizumab blev konstateret hos PNH-patienterne. Som for alle proteiner er der et potentiale for immunogenicitet.

Tilfælde af hæmolyse er rapporteret ved glemt eller forsinket eculizumab-dosis i kliniske PNH-studier (se pkt. 4.4).

Tilfælde af komplikationer som følge af trombotisk mikroangiopati er rapporteret ved manglende eller forsinket eculizumab-dosis i kliniske aHUS-studier.

Pædiatrisk population

Sikkerhedsprofilen for børn og unge patienter med PNH (i alderen fra 11 år til under 18 år) inkluderet i det pædiatriske PNH-studie M07-005, var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen, observeret hos voksne PNH-patienter. Den hyppigst rapporterede bivirkning hos pædiatriske patienter var hovedpine.

Andre særlige populationer

Ældre population

Der er ikke rapporteret nogen generel forskel i sikkerheden mellem ældre (≥ 65 år) og yngre patienter med refraktær gMG (< 65 år) (se pkt. 5.1).

Patienter med andre sygdomme

Sikkerhedsdata fra andre kliniske studier

Understøttende sikkerhedsdata blev opnået fra 12 afsluttede kliniske studier med 934 patienter, som var blevet eksponeret for eculizumab i andre sygdomspopulationer end PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD. Meningokokmeningitis forekom hos én uvaccineret patient med diagnosticeret idiopatisk membranøs glomerulonefritis. De bivirkninger, der blev rapporteret hos patienter med anden sygdom end PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD, var de samme som dem, der blev rapporteret hos patienter med PNH, aHUS, refraktær gMG eller NMOSD (se tabel 1 ovenfor). Der fremkom ingen specielle bivirkninger i forbindelse med disse kliniske studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering i nogen af de kliniske studier.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Selektive immunsuppressiva, ATC-kode: L04AJ01

BEKEMV er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside www.ema.europa.eu.

BEKEMV er et rekombinant, humaniseret, monoklonalt IgG_{2/4κ}-antistof, der bindes til humant komplementprotein C5 og hæmmer den terminale komplementaktivering. BEKEMV-antistoffet indeholder dels humane konstante områder, dels murine komplementaritetbestemmende områder, der er indsat i de variable områder af den humane ramme med lette og tunge kæder. BEKEMV består af to tunge kæder med 448 aminosyrer og to lette kæder med 214 aminosyrer. Dets molekylvægt er ca. 148 kDa.

BEKEMV produceres i en CHO-cellelinje og renses ved affinitets- og ionbytningskromatografi. Fremstillingsprocessen for det aktive stof omfatter desuden specifikke trin til inaktivering og fjernelse af virus.

Virkningsmekanisme

Eculizumab, det aktive stof i BEKEMV, er en terminal komplementhæmmer, der specifikt bindes til komplementproteinet C5 med høj affinitet og derved blokerer dets spaltning til C5a og C5b, så dannelsen af det terminale komplementkompleks C5b-9 forhindres. Eculizumab bevarer de tidlige komponenter af komplementaktivering, der er essentiel for opsonisering af mikroorganismer og elimination af immunkomplekser.

Hos PNH-patienter blokeres ukontrolleret terminal komplementaktivering og den deraf følgende komplementmedierede intravaskulære hæmolyse ved behandling med BEKEMV.

Hos de fleste PNH-patienter er en eculizumab-serumkoncentration på ca. 35 mikrog/ml tilstrækkelig til at bevirke stort set fuldstændig hæmning af den terminale komplementmedierede intravaskulære hæmolyse.

Hos PNH-patienter resulterede kronisk administration af BEKEMV i en hurtig og vedvarende reduktion i den komplementmedierede hæmolytiske aktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Paroksysatisk nokturn hæmoglobinuri

Sikkerheden og virkningen af eculizumab hos PNH-patienter med hæmolyse blev vurderet i et randomiseret, placebokontrolleret 26-ugers dobbeltblindet studie (C04-001). PNH-patienter blev desuden behandlet med eculizumab i et 52-ugers studie med én enkelt arm (C04-002) og i et langvarigt forlængelsesstudie (E05-001). Patienterne fik meningokokvaccine før administration af eculizumab. I alle studierne blev eculizumab givet i en dosis på 600 mg hver 7 ± 2 dage i 4 uger, efterfulgt af 900 mg 7 ± 2 dage senere, derefter 900 mg hver 14 ± 2 dage i hele studiets varighed. Eculizumab blev indgivet som en intravenøs infusion af 25-45 minutters varighed (35 minutter \pm 10 minutter). Der blev også iværksat et ikke-interventionelt observationsregister over patienter med PNH (M07-001) med henblik på at karakterisere det naturlige forløb af PNH hos ubehandlede patienter og de kliniske resultater under behandling med eculizumab. I studiet C04-001 (TRIUMPH) blev PNH-patienter, der havde fået mindst fire transfusioner de foregående 12 måneder, og som havde et flowcytometrisk verificeret indhold af PNH-celler på mindst 10 % og et trombocytantal på mindst 100 000/ μ l, randomiseret til enten eculizumab (n = 43) eller placebo (n = 44). Før randomisering gennemgik alle patienter en indledende observationsperiode til bekræftelse af behovet for transfusion af erythrocytter og til fastlæggelse af den hæmoglobinkoncentration (det "sætpunkt"), der for hver patient beskriver resultatet hvad angår hæmoglobinstabilisering og transfusion. Sætpunktet for hæmoglobin var højst 9 g/dl hos patienter med symptomer og højst 7 g/dl hos patienter uden symptomer. De primære endepunkter var hæmoglobinstabilisering (opretholdelse af en hæmoglobinkoncentration over sætpunktet og undgåelse af transfusion af erythrocytter i hele 26 ugers perioden) samt behov for blodtransfusion. Relevante sekundære endepunkter omfattede træthed og helbredsrelateret livskvalitet.

Hæmolyse blev hovedsagelig monitoreret ved bestemmelse af serum-LDH, og andelen af PNH-erythrocytter blev monitoreret ved flowcytometri. Patienter, der ved *baseline* fik antikoagulantia og systemiske kortikosteroider, fortsatte med disse lægemidler. De vigtigste *baseline*-karakteristika blev afbalanceret (se tabel 2).

I det ikke-kontrollerede studie C04-002 (SHEPHERD) blev PNH-patienter, der havde fået mindst én transfusion de foregående 24 måneder og havde et trombocytantal på mindst 30 000/ μ l, behandlet med eculizumab i en periode på 52 uger. Andre samtidige lægemidler var trombocytfunctions hæmmende midler hos 63 % af patienterne og systemiske kortikosteroider hos 40 % af patienterne. *Baseline*-karakteristika er vist i tabel 2.

Tabel 2. Demografiske data og karakteristika for patienterne i C04-001 og C04-002

Parameter	C04-001		C04-002
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Gennemsnitsalder (standardafvigelse)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Køn – % kvinder	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Tidligere aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samtidig behandling med antikoagulantia (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samtidig behandling med steroider/immunosuppressiva (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Behandling afbrudt	10	2	1
Pakkede erythrocytter de foregående 12 måneder (median (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Middel-Hgb (g/dl) ved sætpunktet (standardafvigelse)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	Ikke relevant
LDH-niveau før behandling (median, E/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Frit hæmoglobin ved <i>baseline</i> (median, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

I TRIUMPH-studiet fik de patienter, der blev behandlet med eculizumab, signifikant mindre hæmolyse ($p < 0,001$) med deraf følgende bedring i anæmien, udtrykt ved øget hæmoglobinstabilisering og mindre behov for transfusioner af erythrocytter, end placebobehandlede patienter (se tabel 3). Disse virkninger sås hos patienter i hvert af de tre strata for erythrocyttransfusion før studiet (hhv. 4-14 portioner, 15-25 portioner og > 25 portioner). Efter tre ugers behandling med eculizumab beredte patienterne om mindsket træthed og forbedret helbredsrelateret livskvalitet. På grund af studiets stikprøvestørrelse og varighed kunne virkningerne af eculizumab på trombotiske hændelser ikke bestemmes. I SHEPHERD-studiet fuldførte 96 af de 97 patienter, der indgik i studiet (én patient døde efter en trombotisk hændelse). En reduktion i intravaskulær hæmolyse, målt ved serum-LDH, vedvarede i hele behandlingsperioden og førte til øget undgåelse af transfusion, mindsket behov for erythrocyttransfusion og mindsket træthed (se tabel 3).

Tabel 3. Resultater vedrørende virkning i C04-001 og C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Placebo N = 44	Eculizumab N = 43	P-værdi	Eculizumab N = 97	P-værdi
Procentdel patienter, hos hvem hæmoglobin stabiliseredes ved studiets slutning	0	49	$< 0,001$	Ikke relevant	
Pakkede erythrocytter transfunderet under behandlingen (median)	10	0	$< 0,001$	0	$< 0,001$
Undgåelse af transfusion under behandlingen (%)	0	51	$< 0,001$	51	$< 0,001$
LDH-værdi ved studiets slutning (median, E/l)	2 167	239	$< 0,001$	269	$< 0,001$
AUC for LDH ved studiets slutning (median, E/l \times dage)	411 822	58 587	$< 0,001$	-632 264	$< 0,001$
Frit hæmoglobin ved studiets slutning (median, mg/dl)	62	5	$< 0,001$	5	$< 0,001$
Træthed (FACIT) (virkningens størrelse)		1,12	$< 0,001$	1,14	$< 0,001$

* I resultaterne fra studiet C04-002 sammenlignes værdierne før og efter behandlingen.

Af de 195 patienter, der kom fra C04-001, C04-002 og andre indledende studier, indgik eculizumab-behandlede PNH-patienter i et langvarigt forlængelsesstudie (E05-001). Alle patienter bevarede en reduktion i intravaskulær hæmolyse i hele eculizumab-behandlingsperioden, som varede mellem 10 og 54 måneder. Der var færre trombotiske hændelser ved behandling med eculizumab end i det tilsvarende tidsrum inden behandlingen. Dette resultat blev imidlertid opnået i ikke-kontrollerede kliniske studier.

PNH-registret (M07-001) blev anvendt til at evaluere virkningen af eculizumab hos PNH-patienter uden RBC-transfusion i anamnesen. Disse patienter havde en høj sygdomsaktivitet, defineret som forhøjet hæmolyse ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) og tilstedeværelse af et eller flere tilknyttede kliniske symptomer som træthed, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, dyspnø, anæmi (hæmoglobin < 100 g/l), alvorlig vaskulær bivirkning (inklusive trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion.

PNH-registret viste, at de patienter, der blev behandlet med eculizumab, oplevede en reduktion i hæmolyse og dermed forbundne symptomer. Efter 6 måneder havde eculizumab-behandlede patienter uden RBC-transfusion i anamnesen signifikant ($p < 0,001$) reducerede LDH-niveauer (median-LDH på 305 E/l; se tabel 4). Desuden oplevede 74 % af de transfusionsnaive patienter, der blev behandlet med eculizumab, klinisk betydningsfulde forbedringer i FACIT-træthedsscoren (dvs. en stigning på 4 point eller mere), og 84 % oplevede en forbedring i EORTC-træthedsscoren (dvs. et fald på 10 point eller mere).

Tabel 4. Effektræsultater (LDH-niveau og FACIT-træthedsscore) hos PNH-patienter uden transfusion i anamnesen i M07-001

	M07-001
Parameter	Eculizumab Ingen transfusion
LDH-niveau ved <i>baseline</i> (median, E/l)	N = 43 1 447
LDH-niveau efter 6 måneder (median, E/l)	N = 36 305
FACIT-træthedsscore ved <i>baseline</i> (median)	N = 25 32
FACIT-træthedsscore ved sidste tilgængelige vurdering (median)	N = 31 44

FACIT-træthed måles på en skala fra 0 til 52, hvor den højeste værdi er lig med mindst træthed.

Pædiatrisk population

Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri

I alt 7 pædiatriske PNH-patienter med en medianvægt på 57,2 kg (interval 48,6 til 69,8 kg) og i alderen fra 11 til 17 år (medialder 15,6 år) fik eculizumab i studie M07-005.

Behandling med eculizumab ved det foreslåede doseringsregime hos den pædiatriske population var forbundet med en reduktion af intravaskulær hæmolyse, målt ved serum-LDH. Det førte også til en markant reduktion af eller ophør med blodtransfusioner og en tendens til en samlet forbedring i den almene funktion. Virkningen af eculizumab-behandling hos pædiatriske PNH-patienter synes at være i overensstemmelse med, hvad der er observeret hos voksne PNH-patienter, der indgik i de pivotale PNH-studier (C04-001 og C04-002) (se tabel 3 og 5).

Tabel 5. Effektræsultater i det pædiatriske PNH-studie M07-005

	Gennemsnit (SD)	P-værdi	
		Wilcoxon Signed Rank	Parret t-test
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i LDH-værdi (E/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH-AUC (E/l × dag)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i frit hæmoglobin i plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Ændring fra <i>baseline</i> i type III RBC-klonstørrelse (procent abnorme celler)	1,80 (358,1)		
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ 4.0 generic core-skala (patienter)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ 4.0 generic core-skala (forældre)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ multidimensional fatigue (patienter)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Ændring fra <i>baseline</i> efter 12 uger i PedsQL™ multidimensional fatigue (parenter)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetik og metabolisme af det aktive stof

Biotransformation

Humane antistoffer undergår endocytotisk nedbrydning i cellerne i det retikuloendotelielle system. Eculizumab indeholder kun naturligt forekommende aminosyrer og har ingen kendte aktive metabolitter. Humane antistoffer nedbrydes hovedsagelig af lysosomale enzymer til små peptider og aminosyrer.

Elimination

Der er ikke udført specifikke studier til vurdering af den hepatiske, renale, pulmonale eller gastrointestinale udskillelse for eculizumab. Antistoffer udskilles ikke i normale nyrer, da de er udelukket fra filtrering på grund af deres størrelse.

Farmakokinetiske/farmakokinetiske forhold

Hos 40 patienter med PNH blev de farmakokinetiske parametre for flergangsdosering bestemt ved hjælp af en en-kompartiment model. Den gennemsnitlige clearance var $0,31 \pm 0,12$ ml/time/kg, det gennemsnitlige fordelingsvolumen $110,3 \pm 17,9$ ml/kg og den gennemsnitlige halveringstid $11,3 \pm 3,4$ dage. *Steady state* opnås efter 4 uger med dosisregimet for PNH hos voksne.

Hos PNH-patienter korrelerer den farmakodynamiske aktivitet direkte med serumkoncentrationerne af eculizumab, og ved opretholdelse af dalkoncentrationer ≥ 35 mikrog/ml opnås stort set fuldstændig blokering af den hæmolytiske aktivitet hos størstedelen af PNH-patienterne.

Eculizumabs clearance og halveringstid blev også evalueret ved plasmaudskiftnings-interventioner. Plasmaudskiftning resulterede i et fald på ca. 50 % i eculizumabkoncentrationen efter en intervention på 1 time, og eliminationshalveringstiden af eculizumab blev reduceret til 1,3 timer.

Den farmakodynamiske aktivitet, målt ved frie C5-koncentrationer på $< 0,5$ mikrog/ml, korrelerer med en stort set fuldstændig blokering af den terminale komplementaktivitet hos patienter med PNH.

Særlige populationer

Der er ikke udført specifikke studier vedrørende farmakokinetikken af eculizumab hos særlige patientpopulationer identificeret ud fra køn, race, alder (geriatrik) eller tilstedeværelse af nedsat nyre- eller leverfunktion.

En populationsfarmakokinetisk analyse af data indsamlet i studier af eculizumab viste, at køn, race, alder (geriatrik) eller tilstedeværelsen af nedsat nyre- eller leverfunktion ikke påvirker farmakokinetikken af eculizumab. Kropsvægt var en signifikant kovariat, der førte til en lavere eculizumab-clearance hos pædiatriske patienter, så dosering i henhold til legemsvægt er nødvendig hos pædiatriske patienter.

Pædiatrisk population

Eculizumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med PNH (i alderen fra 11 år til under 18 år) med et kropsvægtbaseret dosisregime blev evalueret i studie M07-005.

Vægt var en signifikant kovariat, som førte til en lavere eculizumab-clearance på $0,0105$ l/time hos unge PNH-patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Specifцитeten af eculizumab for C5 i humant serum blev bestemt i to *in vitro*-studier.

Eculizumabs krydsreaktivitet i væv blev vurderet ved bestemmelse af bindingen til et panel på 38 humane væv. C5-ekspressionen i de undersøgte humane væv er forenelig med publicerede beskrivelser af C5-ekspression, da C5 er beskrevet både i glat muskulatur, tværstribet muskulatur og epitel fra de proksimale nyretubuli. Der blev ikke iagttaget uventet krydsreaktivitet i væv.

Der er ikke udført reproduktionsforsøg hos dyr med eculizumab på grund af den manglende farmakologiske aktivitet hos andre arter end mennesker.

I et 26 uger langt toksicitetsforsøg med mus med et surrogat-antistof mod murint C5 havde behandlingen ingen indflydelse på nogen af de undersøgte toksicitetsparametre. Den hæmolytiske aktivitet blev gennem hele forsøget effektivt blokeret hos både hun- og hannus.

Der blev ikke iagttaget klare behandlingsrelaterede virkninger eller uønskede virkninger i reproduktionstoksicitetsforsøgene hos mus med et surrogatantistof, der hæmmer den terminale komplementaktivering, som blev anvendt til at vurdere reproduktionssikkerheden af C5-blokade. Disse forsøg omfattede en vurdering af fertilitet og tidlig embryonisk udvikling, udviklingstoksicitet og præ- og postnatal udvikling.

Ved maternel eksponering for antistoffet under organogenesen blev der iagttaget to tilfælde af retinal dysplasi og ét tilfælde af umbilikhernie blandt 230 unger af hunner, der blev eksponeret for den høje antistofdosis (ca. 4 gange den anbefalede maksimale humane eculizumab-dosis, baseret på kropsvægt). Denne eksponering øgede dog hverken fosterdødeligheden eller den neonatale dødelighed.

Der er ikke udført dyreforsøg til vurdering af eculizumabs genotoksiske og karcinogene potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Eddikesyre
Natriumhydroxid
Dinatriumedetat (EDTA)
Sorbitol (E420)
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter fortynding er kemisk og fysisk stabilitet i brug påvist for følgende:

- Polyolefin-dropper: 14 dage ved 2 °C til 8 °C efterfulgt af op til 48 timer ved 2 °C til 8 °C eller stuetemperatur
- PVC-dropper: 48 timer ved 2 °C til 8 °C eller stuetemperatur

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstid og -forhold efter anbrud brugerens ansvar og vil normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Hætteglassene med BEKEMV i den originale emballage må kun opbevares uden for køleskabet i en enkelt periode på op til 7 dage. Efter denne periode kan produktet sættes tilbage i køleskabet.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas (glas type I) med en elastomerprop samt en aluminiumsforsegling med flip-off-låg.
Pakningsstørrelse af ét hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Inden indgift inspiceres den fortyndede opløsning af BEKEMV visuelt for partikler og misfarvning.

Anvisninger

Fortynding skal udføres i henhold til god praksis, specielt hvad angår aseptik.

Hele den pågældende BEKEMV-dosis trækkes op af hætteglasset eller -glassene med en steril sprøjte.

Den anbefalede dosis overføres til en infusionspose.

BEKEMV fortyndes til den endelige koncentration på 5 mg/ml ved tilsætning af natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucoseopløsning.

Det endelige volumen af den fortyndede opløsning med 5 mg/ml er 60 ml til en dosis på 300 mg, 120 ml til en dosis på 600 mg og 180 ml til en dosis på 900 mg. Opløsningen skal være klar og farveløs.

Infusionsposen med den fortyndede opløsning omrystes forsigtigt, så lægemidlet bliver grundigt opblandet i fortyndingsmidlet.

Den fortyndede opløsning skal henstå, til den er nået op på rumtemperatur, før den administreres.

Eventuelt restindhold i hætteglasset skal kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1727/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside www.ema.europa.eu.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside www.ema.europa.eu.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal aftale de nærmere enkeltheder i et kontrolleret udleveringssystem og uddannelsesmateriale, inklusive et patientsikkerhedskort, med den ansvarlige nationale myndighed og gennemføre et nationalt program, der sikrer at:

1. alle ordinerende sundhedspersoner, som kan udskrive ecilizumab, modtager det relevante uddannelsesmateriale
2. alle patienter, der behandles med ecilizumab, modtager et patientsikkerhedskort
3. udlevering af lægemidlet kun vil være mulig efter skriftlig bekræftelse af, at patienten har fået eller vil få en meningokok-vaccination og/eller profylaktisk antibiotisk behandling
4. påmindelser om vaccination bliver sendt til de ordinerende læger.

Uddannelsesmateriale skal aftales med den ansvarlige nationale myndighed og skal indeholde følgende elementer:

- produktresumé
- lægens vejledning til ordination
- indlægsseddel
- patientens/forældrenes informationsbrochure
- patientsikkerhedskort.

Lægens vejledning til ordination bør være specifik for indikationen og indeholde følgende centrale budskaber:

- behandling med ecilizumab øger risikoen for svær infektion og sepsis, specielt infektion med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, herunder dissemineret gonorré.
- alle patienter skal monitoreres for tegn på meningokokinfektion.
- behovet for at patienter vaccineres mod *Neisseria meningitidis*-infektion to uger før de modtager ecilizumab og/eller at de modtager profylaktisk antibiotisk behandling.
- kravet om at børn vaccineres mod pneumokokinfektioner og *Haemophilus influenzae* før behandling med ecilizumab.
- der er en vigtig risiko for *Aspergillus*-infektion hos patienter i behandling med ecilizumab. Sundhedspersoner bør rådes til at være på udkig efter risikofaktorer og tegn og symptomer på *Aspergillus*-infektion. Der skal inkluderes praktisk rådgivning for at nedsætte risikoen.
- risikoen for reaktioner som følge af infusion, inklusive anafylaktisk shock, og rådgivning omkring post-infusion monitorering.
- risikoen for at udvikle antistoffer mod ecilizumab.
- risikoen for alvorlig hæmolyse efter behandlingsafbrydelse og udsættelse af administration af ecilizumab, kriterier forbundet hermed, den påkrævede post-behandlings monitorering og den foreslåede håndtering heraf (kun PNH).
- en advarsel om indhold af sorbitol og risikoen for patienter med HFI, hvis de får sorbitol intravenøst.
- kontraindikation for BEKEMV hos patienter med HFI (uanset alder) samt hos børn under 2 år, hos hvem HFI måske endnu ikke er diagnosticeret.
- behovet for at forklare og sikre, at patienter/plejere har forstået:
 - risikoen ved behandling med ecilizumab
 - tegn og symptomer på sepsis/svær infektion og hvilken handling de skal foretage
 - patientens/plejerens vejledninger og disses indhold
 - behovet om at bære patientsikkerhedskortet og fortælle eventuelt sundhedspersoner, at han/hun modtager behandling med ecilizumab
 - kravet om vaccinationer/profylaktisk antibiotisk behandling
 - risiciene for alvorlig metabolisk skade som følge af behandling med BEKEMV, hvis patienten også har HFI.

Patientens/forældrenes vejledninger bør være specifikke for indikationen og indeholde følgende centrale budskaber:

- behandling med eculizumab øger risikoen for svær infektion, specielt infektion med *Neisseria meningitidis* og andre *Neisseria*-arter, herunder dissemineret gonorré.
- tegn og symptomer på svær infektion og behovet for at modtage akut lægehjælp.
- patientsikkerhedskortet og behovet for at patienterne bærer dette på sig, og informerer eventuelt behandlende sundhedspersoner, om at de er i behandling med eculizumab.
- vigtigheden af meningokok-vaccination forud for behandling med eculizumab og/eller at modtage profylaktisk antibiotisk behandling.
- behovet for at børn vaccineres mod pneumokokinfektioner og *Haemophilus influenzae* før behandling med eculizumab.
- risikoen for reaktioner som følge af infusion, inklusive anafylaktisk shock, og behovet for klinisk post-infusion monitorering.
- risikoen for alvorlig hæmolyse (i PNH) efter afbrydelse/udsættelse af administration af eculizumab, tegn og symptomer forbundet hermed og anbefaling om at konsultere den ordinerende læge før afbrydelse/udsættelse af administration af eculizumab.
- risiciene for alvorlig metabolisk skade (potentielt livstruende) som følge af behandling med BEKEMV, hvis patienten også har HFI.
- kontraindikation for BEKEMV hos patienter med HFI (uanset alder) samt hos spædbørn og børn under 2 år, hos hvem HFI måske endnu ikke er diagnosticeret.

Patientsikkerhedskortet bør indeholde:

- tegn og symptomer på infektion og sepsis.
- advarsel om straks at søge lægehjælp hvis ovenstående er til stede.
- meddelelse om at patienten er i behandling med eculizumab.
- advarsel om indhold af sorbitol og den potentielt livstruende risiko for patienter med HFI, som får lægemidler, der indeholder sorbitol, intravenøst.
- kontraindikation for BEKEMV hos patienter med HFI (uanset alder) samt hos spædbørn og børn under 2 år, hos hvem HFI måske endnu ikke er diagnosticeret.
- kontaktinformationer hvor sundhedspersoner kan modtage yderligere informationer.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal årligt sende en påmindelse til ordinerende sundhedspersoner eller farmaceuter, som ordinerer/udleverer BEKEMV, så den ordinerende sundhedsperson/farmaceut kontrollerer, om en (re-)vaccination imod *Neisseria meningitidis* er nødvendig for de patienter, som de har i behandling med BEKEMV.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

BEKEMV 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eculizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ét hætteglas a 30 ml indeholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Eddikesyre, natriumhydroxid, dinatriumedetat (EDTA), sorbitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas a 30 ml (10 mg/ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.
Efter fortynding skal infusionsvæskens endelige koncentration være 5 mg/ml.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Patienter med arvet fructoseintolerans (HFI) og børn under 2 år må ikke få dette lægemiddel, da det indeholder sorbitol.
Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1727/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

BEKEMV 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
eculizumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ét hætteglas a 30 ml indeholder 300 mg eculizumab (10 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Eddikesyre, natriumhydroxid, dinatriumedetat (EDTA), sorbitol, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Yderligere oplysninger herom fremgår af indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas a 30 ml (10 mg/ml)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

Efter fortynding skal infusionsvæskens endelige koncentration være 5 mg/ml.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1727/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

BEKEMV 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning eculizumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få BEKEMV
3. Sådan får du BEKEMV
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er BEKEMV

BEKEMV indeholder det aktive stof eculizumab, der tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer. Eculizumab binder sig til et bestemt protein i kroppen, der forårsager betændelse, og hæmmer dette proteins funktion. Herved forhindres kroppen i at angribe og ødelægge sårbare blodlegemer.

Hvad anvendes BEKEMV til

Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri

BEKEMV anvendes til behandling af voksne og børn med en særlig blodsygdom, der kaldes paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH kan de røde blodlegemer blive ødelagt. Det medfører lavt antal blodlegemer (anæmi) foruden træthed, nedsat funktionsevne, smerter, mørkfarvet urin, stakåndethed og blodstørkning. Eculizumab er i stand til at blokere for kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne sårbare PNH-blodlegemer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få BEKEMV

Brug ikke BEKEMV

- hvis du er allergisk over for eculizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i BEKEMV (angivet i punkt 6).
- hvis du har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk sygdom, hvor patienten ikke danner det enzym, der nedbryder fructose.

- til børn under 2 år, da de ikke må få dette lægemiddel. Dette lægemiddel indeholder sorbitol, og sorbitol kan være dødeligt ved arvelig fructoseintolerans. Spædbørn og børn under 2 år kan have HFI, men endnu ikke have fået stillet diagnosen (se de særlige advarsler sidst i dette punkt under "BEKEMV indeholder sorbitol").
- hvis du ikke er vaccineret mod meningokok-infektion, medmindre du tager antibiotika i 2 uger efter, du er blevet vaccineret, for at nedsætte risikoen for infektion.
- hvis du har en meningokokinfektion.

Advarsler og forsigtighedsregler

Årvågenhed over for meningokok- og andre *Neisseria*-infektioner

BEKEMV kan svække din naturlige modstandskraft over for infektioner, især med visse organismer, der er årsag til meningokokinfektion (svær hjernehindebetændelse og blodforgiftning) og andre *Neisseria*-infektioner, herunder dissemineret gonorré.

Før du får BEKEMV, skal du rådføre dig med lægen, så du sikrer dig, at du mindst to uger inden påbegyndelse af behandlingen bliver vaccineret mod *Neisseria meningitidis* (en bakterie, der forårsager meningokokinfektion), eller at du får forebyggende antibiotika i 2 uger efter, du er blevet vaccineret, for at mindske risikoen for infektion.

Hvis du allerede er vaccineret, skal du sikre dig, at din gamle meningokokvaccination stadig giver dig beskyttelse. Du skal vide, at vaccination ikke nødvendigvis beskytter mod denne type infektion. Afhængigt af nationale retningslinjer kan lægen finde det nødvendigt med supplerende foranstaltninger til at forebygge infektion.

Hvis du har risiko for gonorré, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Symptomer ved meningokokinfektion

Når man bruger BEKEMV, er det vigtigt, at visse infektioner opdages og behandles hurtigt. Du får derfor udleveret et kort, som du altid skal bære på dig. På kortet står der en liste over karakteristiske symptomer. Kortet kaldes: "Patientsikkerhedskort".

Hvis du kommer ud for nogen af nedenstående symptomer, skal du straks henvende dig til lægen:

- hovedpine med kvalme eller opkastning
- hovedpine med nakke- eller rygstivhed
- feber
- udslæt
- omtågethed
- stærk muskelømhed samtidig med influenzalignende symptomer
- lysfølsomhed.

Behandling for meningokokinfektion, når du er ude at rejse

Hvis du rejser til afsides rejsemål, hvor du ikke kan kontakte en læge eller midlertidigt ikke kan få lægehjælp, kan din læge som forebyggende foranstaltning skrive en recept til dig på et antibiotikum mod *Neisseria meningitidis*. Du skal opbevare dette antibiotikum på dig. Hvis du kommer ud for nogen af ovenstående symptomer, skal du tage antibiotika som foreskrevet. Vær opmærksom på, at du skal gå til læge hurtigst muligt, selv om du føler dig bedre efter at have taget antibiotika.

Infektioner

Inden du starter med at få BEKEMV, skal du fortælle det til lægen, hvis du har en infektion.

Allergiske reaktioner

BEKEMV indeholder et protein. Proteiner kan hos nogle fremkalde allergiske reaktioner.

Børn og unge

Patienter under 18 år skal være vaccineret imod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner.

Ældre personer

Særlige forholdsregler er ikke nødvendigt ved behandling af ældre (65 år og derover).

Brug af andre lægemidler sammen med BEKEMV

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Kvinder i den fødedygtige alder

For kvinder, der kan blive gravide, skal det overvejes at bruge sikker prævention under behandlingen og i op til 5 måneder efter behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

BEKEMV påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

BEKEMV indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 50 mg sorbitol pr. ml.

Sorbitol er en kilde til fructose. Hvis du (eller dit barn) har arvelig fructoseintolerans (HFI), en sjælden genetisk lidelse, må du (eller dit barn) ikke få dette lægemiddel. Patienter med arvelig fructoseintolerans HFI kan ikke nedbryde fructose, hvilket kan medføre alvorlige bivirkninger.

Inden du får dette lægemiddel, skal du fortælle din læge, hvis du (eller dit barn) har HFI, eller hvis dit barn ikke længere må få sød mad eller drikke, fordi barnet føler sig sygt, kaster op eller får ubehagelige bivirkninger som oppustethed, mavekrampe eller diarré.

Natrium

BEKEMV indeholder natrium, når det er blevet fortyndet med natriumchlorid.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Når det er fortyndet med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,34 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 180 ml ved den højeste dosis. Dette svarer til 17,0 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Du skal tage højde for dette, hvis du følger en diæt med lavt indhold af salt (natrium).

Når det er fortyndet med natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,18 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 180 ml ved den højeste dosis. Dette svarer til 9,0 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Du skal tage højde for dette, hvis du følger en diæt med lavt indhold af salt (natrium).

Hvis dit sundhedspersonale fortynder BEKEMV-hætteglas med 5 % glucoseopløsning, er lægemidlet i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du BEKEMV

Mindst 2 uger før du begynder at få BEKEMV, vil din læge administrere en vaccine mod meningokokinfektion, hvis du ikke tidligere er vaccineret, eller hvis din vaccination er for gammel. Hvis dit barn er for lille til at blive vaccineret, eller hvis du ikke er vaccineret mindst 2 uger før, du starter behandling med BEKEMV, vil din læge ordinere antibiotika i 2 uger efter, du er blevet vaccineret, for at nedsætte risikoen for infektion.

Hvis dit barn er under 18 år, vil lægen vaccinere det mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner i henhold til de nationale vaccinationsanbefalinger for de respektive aldersgrupper.

Anvisninger for korrekt brug

Lægemidlet får du af lægen eller af andet sundhedspersonale. Du vil få en fortyndet opløsning af indholdet i hætteglasset med BEKEMV som infusion fra en dropflaske gennem en slange direkte i en vene. Det anbefales, at din behandling indledes med en startfase på 4 uger, efterfulgt af en vedligeholdelsesfase.

Hvis du bruger dette lægemiddel til behandling af PNH

Til voksne:

- Startfase:

I de første 4 uger vil lægen hver uge give dig en intravenøs infusion med fortyndet BEKEMV. Hver infusion består af en dosis på 600 mg (2 hætteglas à 30 ml) og varer ca. 25-45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).

- Vedligeholdelsesfase:

- I den 5. uge giver lægen dig en intravenøs infusion af fortyndet BEKEMV i en dosis på 900 mg (3 hætteglas à 30 ml). Infusionen varer 25-45 minutter (35 minutter ± 10 minutter).
- Efter den 5. uge vil lægen give dig 900 mg fortyndet BEKEMV hver 2. uge som langtidsbehandling.

Til børn og unge:

- Børn og unge med PNH, som vejer 40 kg og derover, skal have samme dosis som voksne.
- Børn og unge med PNH, som vejer under 40 kg, kræver en mindre dosis, baseret på deres vægt. Denne vil lægen beregne.

Børn og unge med PNH i alderen over 2 år og med en kropsvægt under 40 kg:

Patientens kropsvægt	Startfase	Vedligeholdelsesfase
30 til < 40 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	900 mg i den 3. uge, derefter 900 mg hver 2. uge
20 til < 30 kg	600 mg ugentligt i de første 2 uger	600 mg i den 3. uge, derefter 600 mg hver 2. uge
10 til < 20 kg	600 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i den 2. uge, derefter 300 mg hver 2. uge
5 til < 10 kg	300 mg enkeltdosis i uge 1	300 mg i den 2. uge, derefter 300 mg hver 3. uge

Efter hver infusion vil du blive overvåget i ca. en time. Følg nøje lægens anvisninger.

Hvis du har fået for meget BEKEMV

Hvis du har mistanke om, at du ved en fejl har fået en større dosis BEKEMV end den ordinerede, skal du spørge din læge til råds.

Hvis du har glemt at møde op for at få BEKEMV

Hvis du har glemt at komme til en behandling, skal du straks spørge lægen til råds og læse nedenstående afsnit ”Hvis du holder op med at få BEKEMV”.

Hvis du holder op med at få BEKEMV mod PNH

Hvis du afbryder eller helt stopper behandlingen med BEKEMV, kan symptomerne på PNH komme igen og være mere alvorlige. Din læge vil diskutere de mulige uønskede virkninger heraf med dig og forklare risiciene. Din læge vil da ønske at holde dig under nøje observation i mindst 8 uger.

Risiciene ved at ophøre med BEKEMV omfatter blandt andet en stigende ødelæggelse af dine røde blodlegemer. Det kan medføre følgende symptomer:

- et væsentligt fald i antallet af røde blodlegemer (anæmi)
- forvirring eller ændret opmærksomhed og reaktionsevne
- brystmerter
- problemer med nyrefunktionen (stigning i serumkreatinin) eller
- blodproppdannelse (trombose).

Kontakt lægen, hvis du får nogen af disse symptomer.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Lægen vil inden behandlingen tale med dig om de mulige bivirkninger og forklare fordele og risici ved BEKEMV.

Den alvorligste bivirkning var blodforgiftning forårsaget af meningokokker. Hvis du oplever nogle af symptomerne på meningokokinfektion (se punkt 2 Årvågenhed over for meningokok- og andre *Neisseria*-infektioner), skal du straks informere lægen.

Hvis du ikke helt forstår, hvad nedenstående bivirkninger er, kan du bede lægen forklare dem.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- hovedpine

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- lungebetændelse, forkølelse, urinvejsinfektion
- nedsat antal blodplader, nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan forårsage bleg hud og svaghed eller stakåndethed
- søvnløshed
- svimmelhed, højt blodtryk
- infektion i øvre luftveje, hoste, smerter i svælget, bronchitis, forkølelsessår (herpes simplex)
- diarré, kvalme, opkastning, mavesmerter, udslæt, hårtab (alopeci), hudkløe
- smerter i led (arme og ben), smerter i arme og ben
- feber, træthed, influenzalignende sygdom
- infusionsrelateret reaktion

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- alvorlig infektion (meningokok-infektion), sepsis (blodforgiftning), septisk shock, virusinfektion, infektion i nedre luftveje, maveinfektion, blærebetændelse
- infektion, svampeinfektion, ansamling af betændelse (byld), en type hudinfektion (cellulitis), influenza, bihulebetændelse, tandinfektion (byld), infektion i tandkødet
- relativt få blodplader (trombocytopeni), lavt antal lymfocytter (en bestemt type hvide blodlegemer) (lymfopeni), hjertebanken
- alvorlig allergisk reaktion, der forårsager vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed (anafylaktisk reaktion), overfølsomhed
- manglende appetit
- depression, angst, humørsvingninger, søvnforstyrrelse
- prikkende og snurrende fornemmelse i dele af kroppen (paræstesi), rysten, smagsforstyrrelse (dysgeusi), besvimelse
- sløret syn
- ringen for ørerne (tinnitus), fornemmelse af, at alting drejer rundt
- pludselig og hurtig udvikling af ekstremt højt blodtryk, lavt blodtryk, hedeture, lidelser relateret til vener (blodårer)
- vejrtrækningsbesvær (dyspnø), næseblod, tilstoppet næse, irritation i svælget, snue
- bughindebetændelse, forstoppelse, mavegener efter måltider (dyspepsi), udspilet mave
- nældefeber, hudrødme, tør hud, røde eller lilla pletter under huden, øget svedtendens, inflammation i huden
- muskelkrampe, muskelsmerter, ryg- og nakkesmerter, knoglesmerter
- nyreproblemer, vandladningsbesvær eller smerter ved vandladning, blod i urinen
- spontan peniserektion
- hævelse (væskeophobning), ubehag i brystet, svaghed, brystmerter, smerter ved infusionsstedet, kulderystelser
- forhøjet niveau af leverenzymmer, nedsat antal røde blodlegemer, nedsat indhold af det protein i de røde blodlegemer, der transporterer ilt

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 patienter):

- svampeinfektion (Aspergillus-infektion), infektion i leddene (bakteriel arthritis), *Haemophilus influenzae*-infektion, børnesår, seksuelt overført bakteriesygdom (gonorré)
- hudkræft (melanom), knoglemarvsygdom
- nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolyse), sammenklumpning af blodlegemer, unormal koagulationsfaktor, unormal blodstørkning
- sygdom med overaktiv skjoldbruskkirtel (Basedows sygdom)
- unormale drømme
- irritation i øjet
- blå mærker
- sure opstød, smerter i tandkødet
- gulfarvning af huden og/eller øjnene (gulsot)
- misfarvning af huden
- sammentrækninger i mundmuskulaturen, hævede led
- menstruationsforstyrrelser
- unormal udsivning af det infunderede lægemiddel fra blodåren, unormal fornemmelse på infusionsstedet, varmemefornemmelse

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Få ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og etiketten på hætteglasset efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Hætteglassene med BEKEMV i den originale emballage må kun opbevares uden for køleskabet i en enkelt periode på op til 7 dage. Efter denne periode kan produktet sættes tilbage i køleskabet. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Efter fortynding skal produktet anvendes inden for 24 timer.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

BEKEMV indeholder:

- Aktivt stof: eculizumab (300 mg/30 ml i et hætteglas svarende til 10 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - eddikesyre
 - natriumhydroxid
 - dinatriumedetat (EDTA)
 - sorbitol (E240, se punkt 2, "BEKEMV indeholder sorbitol")
 - polysorbit 80
 - vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

BEKEMV er et koncentrat til infusionsvæske, opløsning (30 ml i et hætteglas – pakningsstørrelse 1 stk.).

BEKEMV er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Anvisninger til læger og sundhedspersoner, der håndterer BEKEMV

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

1. Hvordan leveres BEKEMV?

Hvert hætteglas med BEKEMV indeholder 300 mg af det aktive stof i 30 ml opløsning med produktet.

2. Før administration

Produktet skal fortyndes i henhold til god praksis, specielt hvad angår aseptik.

BEKEMV skal klargøres til administration af uddannet medicinsk personale ved brug af aseptisk teknik.

- BEKEMV-opløsningen inspiceres visuelt for partikler og misfarvning.
- Den nødvendige mængde BEKEMV trækkes op af hætteglasset eller -glassene med en steril sprøjte.
- Den anbefalede dosis overføres til en infusionspose.
- BEKEMV fortyndes til den endelige koncentration på 5 mg/ml (det halve af startkoncentrationen) ved tilsætning af den korrekte mængde fortyndingsvæske til infusionsposen.
 - Til en dosis på 300 mg anvendes 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) og 30 ml fortyndingsvæske.
 - Til en dosis på 600 mg anvendes 60 ml BEKEMV og 60 ml fortyndingsvæske.
 - Til en dosis på 900 mg anvendes 90 ml BEKEMV og 90 ml fortyndingsvæske.
- Det endelige volumen fortyndet BEKEMV-opløsning på 5 mg/ml er 60 ml til en dosis på 300 mg, 120 ml til en dosis på 600 mg eller 180 ml til en dosis på 900 mg.
- Som fortyndingsvæske anvendes natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, natriumchlorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvæske, opløsning eller 5 % glucoseopløsning.
- Infusionsposen med den fortyndede BEKEMV-opløsning omrystes forsigtigt, så lægemidlet bliver grundigt opblandet i fortyndingsmidlet.

- Den fortyndede opløsning skal henstå, til den er nået op på rumtemperatur (18 °C - 25 °C), før den administreres.
- Den fortyndede opløsning må ikke opvarmes i mikroovn eller anden varmekilde end den forekommende rumtemperatur.
- Eventuelt restindhold i hætteglasset skal kasseres.
- Den fortyndede opløsning af BEKEMV kan før indgift opbevares ved 2 °C - 8 °C i indtil 24 timer.

3. Administration

- BEKEMV må ikke administreres som en intravenøs bolusinjektion.
- BEKEMV må kun administreres ved intravenøs infusion.
- Den fortyndede opløsning af BEKEMV administreres ved intravenøs infusion i løbet af 25-45 minutter (35 minutter ± 10 minutter) hos voksne og 1-4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år enten ved naturligt indløb, med en pumpe af sprøjtetypen eller med en infusionspumpe. Det er ikke nødvendigt at beskytte den fortyndede opløsning af BEKEMV mod lys under infusionen.

Patienten skal monitoreres i en time efter infusionen. Hvis der opstår en uønsket reaktion under administration af BEKEMV, kan infusionshastigheden nedsættes eller infusionen standses efter lægens skøn. Hvis infusionshastigheden nedsættes, må den samlede infusionsvarighed ikke overstige 2 timer hos voksne og 4 timer hos pædiatriske patienter under 18 år.

4. Særlig håndtering og opbevaring

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Hætteglassene med BEKEMV i den originale emballage må kun opbevares uden for køleskabet i en enkelt periode på op til 7 dage. Efter denne periode kan produktet sættes tilbage i køleskabet.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og etiketten på hætteglasset efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.