

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEKEMV 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ekulitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen (IgG_{2/4κ}) vasta-aine. Sitä tuotetaan CHO-solulinjassa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ekulitsumabia (10 mg/ml).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra liuosta sisältää 50 mg sorbitolia. Yksi injektiopullo sisältää 1 500 mg sorbitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 5,2.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Bekemv on tarkoitettu sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria, PNH). Kliinisestä hyödystä on näyttöä potilailla, joilla on hemolyysia ja suureen tautiaktiivisuuteen viittaava kliininen oire (oireita), riippumatta siitä, onko potilas saanut verensiirtoja (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Bekemv-hoitoa saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen hematologisia häiriöitä sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Kotona annettavaa infuusiota voidaan harkita potilaille, jotka ovat sietäneet terveystasemalla/sairaalassa annettuja infuusioita hyvin. Päätös potilaan kotona annettavasta infuusiosta tulee tehdä hoitavan lääkärin arvioinnin ja suosituksen jälkeen. Toimenpiteen suorittaa pätevä terveydenhuollon ammattilainen.

Annostus

PNH aikuisilla

PNH:n annostusohjelma aikuisille potilaille (≥ 18-vuotiaille) koostuu 4 viikon alkuvaiheesta ja sen jälkeisestä ylläpitovaiheesta:

- Alkuvaihe: 600 mg Bekemv-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia ± 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona joka viikko 4 ensimmäisen viikon ajan.

- Ylläpitovaihe: 900 mg Bekemv-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia \pm 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona viidennen viikon ajan, minkä jälkeen 900 mg Bekemv-valmistetta annetaan 25–45 minuutin (35 minuuttia \pm 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona 14 ± 2 päivän välein (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat, joilla on PNH

Pediatrisia PNH-potilaita, joiden paino on ≥ 40 kg, hoidetaan aikuisten annostussuosituksen mukaan.

Bekemvin käyttö on vasta-aiheista alle 2 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.3).

Yli 2 vuoden ikäisten ja alle 40 kg painavien pediatristen PNH-potilaiden Bekemv-annostusohjelma on:

Potilaan paino	Alkuvaihe	Ylläpitovaihe
30 – < 40 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	900 mg viikolla 3, minkä jälkeen 900 mg kahden viikon välein
20 – < 30 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	600 mg viikolla 3, minkä jälkeen 600 mg kahden viikon välein
10 – < 20 kg	600 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kahden viikon välein
5 – < 10 kg	300 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kolmen viikon välein

On vain vähän tietoa pediatrisista potilaista, joilla on PNH ja jotka painavat alle 40 kg.

Hoidon kesto

Bekemv-hoitoa suositellaan jatkamaan potilaan koko eliniän, ellei Bekemv-hoidon lopettaminen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

Erytispopulaatiot

Iäkkäät

Bekemv-hoitoa voidaan antaa 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille. Näyttöä erityisten varotoimien tarpeellisuudesta iäkkäitä ihmisiä hoidettaessa ei ole. Kokemukset ekulitsumabihoidosta tällä potilaspopulaatiolla ovat kuitenkin vielä vähäiset.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse säätää (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Bekemvin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Bekemv-valmistetta ei saa antaa nopeana injektiona (bolusinjektiona) laskimoon. Bekemvin saa antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona jäljempänä esitettyjen ohjeiden mukaan.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laimennettu Bekemv-liuos tulee antaa 25–45 minuuttia (35 minuuttia \pm 10 minuuttia) kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona aikuisille ja 1–4 tuntia kestäväenä infuusiona alle 18-vuotiaille pediatriksille potilaille painovoimalla toimivalla nesteensiirtolaitteella, ruiskutyypillisellä pumpulla tai infuusiopumpulla. Laimennettua Bekemv-liuosta ei tarvitse suojata valolta infuusion aikana.

Potilaita tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee Bekemv-hoidon antamisen aikana, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan. Jos infuusionopeutta hidastetaan, infuusion kokonaisaika ei saa ylittää aikuisilla kahta tuntia eikä alle 18-vuotiailla pediatriksilla neljää tuntia.

Kotona annettavien infuusioiden turvallisuudesta on rajallisesti tietoa, joten lisävarotoimenpiteitä kuten valmiutta infuusioreaktioiden tai anafylaksian kiireelliseen hoitoon potilaan kotona suositellaan.

Infuusioreaktiot on kuvattu kohdissa 4.4 ja 4.8.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ekulitsumabille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bekemvin käyttö on vasta-aiheista henkilöille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). HFI:n mahdollisuus on suljettava pois iänmukaisin kliinisin perustein ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4).

Bekemvin käyttö on vasta-aiheista vauvoille ja alle 2 vuoden ikäisille lapsille, sillä heillä ei ole ehkä vielä diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI) (ks. kohta 4.4).

Bekemv-hoitoa ei saa aloittaa potilaille (ks. kohta 4.4):

- joilla on hoitamaton *Neisseria meningitidis* -infektio
- joilla ei ole voimassa olevaa *Neisseria meningitidis* -rokotusta, paitsi jos estohoitoa sopivilla antibiooteilla käytetään siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Bekemvin ei odoteta vaikuttavan anemian aplastiseen komponenttiin potilailla, joilla on PNH.

Meningokokki-infektio

Vaikutusmekanisminsa vuoksi Bekemvin käyttö lisää potilaan alttiutta saada meningokokki-infektio (*Neisseria meningitidis*). Minkä tahansa seroryhmän aiheuttamaa meningokokkia voi esiintyä. Infektiovaaran vähentämiseksi kaikki potilaat tulee rokottaa vähintään 2 viikkoa ennen Bekemv-hoidon antamista, ellei Bekemv-hoidon viivästyisestä aiheutuva riski ole suurempi kuin meningokokki-infektion riskit. Potilaille, jotka aloittavat Bekemv-hoidon ennen kuin tetravalentista meningokokkirokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa, on annettava estohoitoa sopivilla antibiooteilla niin kauan, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Rokotteita seroryhmiä A, C, Y ja W 135 vastaan suositellaan yleisesti patogeenisten meningokokkiseroryhmien estoon. Rokote seroryhmä B:tä vastaan, mikäli saatavilla, on myös suositeltava. Potilaat on rokotettava voimassa olevien kansallisten rokotussuosittelujen mukaisesti.

Rokotus voi aktivoida komplementtia entistä enemmän. Sen seurauksena komplementtivälitteisiä tauteja kuten PNH:ta sairastavilla potilailla perussairauden merkit ja oireet kuten hemolyysi (PNH:ssa) voivat pahentua. Potilaita on siis suositellun rokotuksen jälkeen seurattava tarkoin taudin oireiden varalta.

Rokotus ei ehkä ole riittävä meningokokki-infektion estämiseksi. Antibakteeristen aineiden asianmukaista käyttöä koskevia virallisia ohjeita tulee noudattaa. Ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu vakavia ja kuolemaan johtaneita meningokokki-infektioita. Sepsis on yleinen meningokokki-infektioiden ilmentymä ekulitsumabihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Kaikkia

potilaita tulee seurata meningokokki-infektion varhaisten oireiden varalta. Jos infektiota epäillään, tulee oireet arvioida välittömästi ja hoitaa sopivilla antibiooteilla tarpeen mukaan. Potilaalle tulee kertoa näistä oireista ja toimenpiteistä sen varalta, että hänen on välittömästi haettava lääkärinhoitoa. Lääkärin on kerrottava potilaalle Bekemv-hoidon hyödyistä ja riskeistä ja annettava potilaalle potilasopas ja turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti (katso kuvaus pakkausselosteesta).

Muut systeemiset infektiot

Bekemv-hoidon antamisessa tulee sen vaikutusmekanismin vuoksi noudattaa varovaisuutta systeemisistä infektioista sairastavilla potilailla. Potilaiden infektiotaltius varsinkin *Neisseria*-bakteerien ja kapselillisten bakteerien aiheuttamille infektioille saattaa kasvaa. *Neisseria*-lajien (muiden kuin *Neisseria meningitidis*) aiheuttamia vakavia infektioita, mukaan lukien disseminoituneita gonokokki-infektioita, on raportoitu.

Potilaiden tietämystä mahdollisista vakavista infektioista ja niiden oireista tulee lisätä antamalla heille tietoja pakkausselosteesta. Lääkärien tulee neuvoa potilaille, miten ehkäistä tippuri-infektioita.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Bekemvin antaminen voi aiheuttaa infuusioon liittyviä reaktioita tai immunogeenisuutta, joka voi aiheuttaa allergisia tai yliherkkyysoireita (myös anafylaksiaa). Kliinisissä tutkimuksissa yksi refraktorista yleistynyttä myastenia gravista (gMG) sairastava potilas (0,9 %) sai infuusioon liittyvän reaktion, joka vaati ekulitsumabihoidon keskeyttämisen. Kukaan PNH-potilaista ei saanut ekulitsumabihoidon keskeyttämisen vaativaa infuusioon liittyvää reaktiota. Bekemvin antaminen tulee keskeyttää kaikilla potilailla, jotka saavat vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita. Näille potilaille tulee antaa asianmukaista hoitoa.

Immunogeenisyys

Ekulitsumabihoidon aikana voi kehittyä vasta-aineita ekulitsumabille. Vasta-aineiden kehittymisen ja kliinisen vasteen tai haittavaikutusten välillä ei ole todettu ilmeistä korrelaatiota.

Immunisaatio

PNH-potilaiden immunisaatio on suositeltavaa aloittaa voimassa olevien rokotusohjeiden mukaisesti ennen Bekemv-hoidon aloittamista. Lisäksi kaikki potilaat tulee rokottaa meningokokki-infektioita vastaan vähintään 2 viikkoa ennen Bekemvin antamista, ellei Bekemv-hoidon viivästyminen aiheutuva riski ole suurempi kuin meningokokki-infektion riskit. Jos potilas aloittaa Bekemv-hoidon ennen kuin tetraivalentista meningokokkrokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa, hänelle on annettava estohoitona sopivia antibiootteja, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. Rokotteita seroryhmiä A, C, Y ja W 135 vastaan suositellaan yleisesti patogeenisten meningokokkiseroryhmien estoon. Rokote seroryhmä B:tä vastaan, mikäli saatavilla, on myös suositeltava (ks. Meningokokki-infektio).

Alle 18-vuotiaat potilaat on rokotettava *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokki-infektioita vastaan, ja rokotuksissa on noudatettava tarkoin kutakin ikäryhmää koskevia kansallisia rokotussuosituksia.

Rokotus voi aktivoida komplementtia entistä enemmän. Sen seurauksena komplementtivälitteisiä tauteja kuten PNH:ta sairastavilla potilailla perussairauden merkit ja oireet kuten hemolyyysi (PNH:ssa) voivat pahentua. Potilaita on siis suositellun rokotuksen jälkeen seurattava tarkoin taudin oireiden varalta.

Antikoagulanttihoito

Bekemv-hoidon ei pitäisi aiheuttaa muutoksia antikoagulanttihoitoon.

PNH-potilaiden laboratorioseuranta

PNH-potilaita tulee seurata intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta, mukaan lukien seerumin laktaattidehydrogenaasin (LDH) määrän seuranta. Bekemv-hoitoa saavia potilaita tulee seurata vastaavalla tavalla intravaskulaarisen hemolyysin varalta mittaamalla LDH-määriä. Potilaiden annosta täytyy ehkä muuttaa suositellun 14 ± 2 päivän annosteluohjelman puitteissa ylläpitovaiheen aikana (korkeintaan joka 12. päivä).

PNH-potilaan hoidon keskeyttäminen

Jos PNH-potilas keskeyttää Bekemv-hoidon, potilasta tulee seurata tarkoin vakavan intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta. Vakava hemolyysi voidaan havaita seerumin LDH-määrästä, joka nousee hoitoa edeltänyttä tasoa suuremmaksi, ja mistä tahansa seuraavista tekijöistä: yli 25 prosentin absoluuttinen PNH-kloonin koon pientyminen (verensiirrosta johtuvan laimentumisen puuttuessa) yhden viikon kuluessa tai nopeammin, hemoglobiinin määrä < 5 g/dl tai vähentyminen > 4 g/dl yhden viikon kuluessa tai nopeammin, angina pectoris, psyykkisen tilan muutos, 50 prosentin nousu seerumin kreatiniinin määrässä tai tromboosi. Bekemv-hoidon keskeyttävää potilasta tulee seurata vakavan hemolyysin ja muiden reaktioiden varalta vähintään 8 viikon ajan.

Jos vakava hemolyysi ilmenee Bekemv-hoidon keskeyttämisen jälkeen, seuraavia menettelyjä tai hoitoja tulee harkita: verensiirto (punasoluja) tai verenvaihto, jos PNH-punasolujen osuus on > 50 % punasolujen kokonaismäärästä virtausyhtymällä mitattuna, antikoagulaatio, kortikosteroidit tai Bekemv-hoidon uudelleen aloittaminen. Kliinisissä PNH-tutkimuksissa ekulitsumabihoito-ohjelman keskeytti 16 potilasta. Vakavaa hemolyysia ei ilmennyt.

Hoito-oppaat

Jokaisen lääkärin, joka aikoo määrätä Bekemv-hoitoa, on varmistettava, että hän on tutustunut valmisteen määräämistä koskevaan oppaaseen lääkäreille. Lääkärin on keskusteltava Bekemv-hoidon riskeistä ja hyödyistä potilaan kanssa ja annettava potilaalle potilasopas sekä turvallisuustietoja sisältävä potilaskortti.

Potilaalle on kerrottava, että jos hänelle ilmaantuu kuume, päänsärkyä, johon liittyy kuumetta ja/tai niskan jäykkyyttä tai herkkyttä valolle, hänen on hakeuduttava heti lääkäriin, koska nämä oireet saattavat viitata meningokokki-infektioon.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Sorbitoli

Yksi millilitra tätä lääkevalmistetta sisältää 50 mg sorbitolia (E420). Potilaat, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), eivät saa ottaa tätä lääkettä. Yli 2 vuoden ikäisille HFI-potilaille kehittyy spontaani vastenmielisyys fruktoosia sisältäville ruoille, ja siihen saattaa liittyä oireita (oksentelua, maha-suolikanavan häiriöitä, apatiaa, pituuden ja painon kehityksen viivästymistä). Kunkin potilaan yksityiskohtaiset HFI-oireisiin liittyvät esitiedot on siksi selvitettävä ennen Bekemvin antoa. Jos potilaalle, jolla epäillään fruktoosi-intoleranssia, on annettu tahattomasti tätä valmistetta, infuusio on lopetettava välittömästi, normaali verensokeritaso on palautettava ja elintoiminnot on vakautettava tehohoidossa (ks. kohta 4.3).

Vauvoilla ja lapsilla (alle 2-vuotiaat) ei vielä välttämättä ole diagnosoitu perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia (HFI). Laskimoon annettavat sorbitolia/fruktoosia sisältävät lääkevalmisteet saattavat olla hengenvaarallisia ja niiden käyttö on vasta-aiheista tässä väestöryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

Natrium

Bekemv-injektiopullot sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli valmisteen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Kun lääkevalmiste laimennetaan 5-prosenttisella glukoosiliuoksella, sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kun tämä lääkevalmiste laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, sen enimmäisannos sisältää 0,34 g natriumia per 180 ml, joka vastaa 17,0 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Kun tämä lääkevalmiste laimennetaan 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteellä, sen enimmäisannos sisältää 0,18 g natriumia per 180 ml, joka vastaa 9,0 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Ekulitsumabi saattaa heikentää rituksimabin odotettuja farmakodynaamisia vaikutuksia, koska se saattaa estää rituksimabin aiheuttamaa komplementtiriippuvaista sytotoksisuutta.

Ekulitsumabin samanaikainen käyttö laskimonsisäisen immunoglobuliinihoidon (IVIg) yhteydessä saattaa vähentää ekulitsumabin tehoa. Potilasta on seurattava huolellisesti ekulitsumabin tehon heikentymisen varalta.

Ekulitsumabin samanaikainen käyttö vastasyntyneen Fc-reseptorin (FcRn) estäjien kanssa saattaa vähentää systeemistä ekulitsumabialtistusta ja vähentää ekulitsumabin tehoa. Potilasta on seurattava huolellisesti ekulitsumabin tehon heikentymisen varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee harkita riittävän ehkäisyn käyttöä ekulitsumabihoidon ajaksi ja vähintään 5 kuukaudeksi viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ekulitsumabihoitoa saaville raskaana oleville naisille ei ole tehty hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Tiedot rajallisesta määrästä ekulitsumabille altistuneita raskauksia (alle 300 raskaudesta) eivät viittaa lisääntyneeseen sikiön epämuodostumien tai sikiöön tai vastasyntyneeseen kohdistuvan toksisuuden riskiin. Hyvin kontrolloitujen tutkimusten puutteesta johtuen asiasta ei kuitenkaan ole täyttä varmuutta. Raskaana olevien naisten kohdalla yksilöllinen hyöty-riskiarviointi on siksi suositeltavaa ennen ekulitsumabihoidon aloittamista ja hoidon aikana. Jos raskaudenaikaisen hoidon katsotaan olevan tarpeen, äidin ja sikiön huolellista, paikallisten suositusten mukaista seurantaa suositellaan.

Ekulitsumabin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

Ihmisen IgG-vasta-aineiden tiedetään läpäisevän ihmisen istukan, ja näin ollen on mahdollista, että ekulitsumabilla on komplementin terminaalista osaa estävä vaikutus sikiön verenkierrossa. Bekemv-valmistetta tulee siksi antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä niukat saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, ettei ekulitsumabi erity ihmisen rintamaitoon. Saatavissa olevien tietojen niukkuuden

vuoksi rintaruokinnan hyödyt kehitykselle ja terveydelle tulee kuitenkin huomioida yhdessä äidin kliinisen ekulitsumabin tarpeen ja rintaruokittavaan lapseen mahdollisesti kohdistuvien, ekulitsumabista tai äidin perussairaudesta johtuvien haittavaikutusten kanssa.

Hedelmällisyys

Erityisiä tutkimuksia ekulitsumabin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Bekemv-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Supporttiivista turvallisuustietoa saatiin 33:sta kliinisestä tutkimuksesta, joiden puitteissa 1 555 potilasta komplementtivälitteisiä tauteja sairastavista populaatioista (mukaan lukien PNH, aHUS, refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis [gMG] ja neuromyelitis optica -kirjon sairaus [NMOSD]) altistui ekulitsumabille. Yleisin haittavaikutus oli päänsärky (ilmeni yleisimmin annostelun alkuvaiheessa), ja vakavin haittavaikutus oli meningokokki-infektio.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty spontaaniraportoinnissa ja loppuun suoritetuissa kliinisissä ekulitsumabitutkimuksissa (mukaan lukien PNH- ja aHUS-tutkimuksissa sekä refraktorista gMG:tä ja NMOSD:tä koskevissa tutkimuksissa) raportoidut haittavaikutukset. Ekulitsumabin käyttöön liittyvät haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja suositettavan termin mukaan jaettuina hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaisiin ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja harvinaisiin ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Kliinisissä ekulitsumabitutkimuksissa raportoidut sekä valmisteen markkinoille tulon jälkeen todetut haittavaikutukset PNH- ja aHUS-potilailla sekä potilailla, joilla oli refraktorinen gMG tai NMOSD

MedDRA elinluokat	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infektiot		Keuhkokuume, ylähengitysteiden infektio, keuhkoputkitulehdus, nasofaryngiitti, virtsatieinfektio, huuliherpes	Meningokokki-infektio ^b , sepsis, septinen sokki, peritoniitti, alahengitystieinfektio, sieni-infektio, virusinfektio, paise ^a , selluliitti, influenssa, gastrointestinaalinen infektio, kystiitti, infektio, sinuiitti, ieninfektio	Aspergillus-infektio ^c , bakteeriperäinen niveltulehdus ^c , urogenitaalinen gonokokki-infektio, <i>Haemophilus influenzae</i> -infektio, märkärupi

MedDRA elinluokat	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Pahanlaatuinen melanooma, myelodysplastinen oireyhtymä
Veri ja imukudos		Leukopenia, anemia	Trombosytopenia, lymfopenia	Hemolyysi*, hyytymistekijöiden poikkeavuudet, punasolujen sakkautuminen, koagulopatia
Immuunijärjestelmä			Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys	
Umpieritys				Basedow'n tauti
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Heikentynyt ruokahalu	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Masennus, ahdistus, mielialan vaihtelut, unihäiriöt	Poikkeavat unet
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus	Parestesia, vapina, makuhäiriö, pyörtyminen	
Silmät			Hämärtynyt näkökyky	Sidekalvon ärsytys
Kuulo ja tasapainoelin			Tinnitus, kiertoahuimaus	
Sydän			Sydämentykytys	
Verisuonisto		Hypertensio	Pahentunut hypertensio, hypotensio, kuumat aallot, laskimoiden häiriöt	Hematooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Yskä, kurkku- ja nielukipu	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, kurkun ärsytys, nenän tukkoisuus, voimakas nuha	
Ruoansulatuselimistö		Ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu	Ummetus, dyspepsia, vatsan pingottuminen	Gastroesofageaalinen refluksitauti, ienkipu
Maksa ja sappi				Ikterus
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, kutina, alopesia	Urtikaria, eryteema, petekiat, liikkahikoilu, kuiva iho, ihotulehdus	Ihon pigmenttimuutokset
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, kipu raajoissa	Lihaskouristukset, luukipu, selkäkipu, niskakipu	Leukalukko, nivelten turvotus

MedDRA elinluokat	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Munuaiset ja virtsatie			Munuaisten vajaatoiminta, virtsaamisvaikeudet, verivirtsaisuus	
Sukupuolielimet ja rinnat			Spontaani erektio	Kuukautishäiriöt
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume, väsymys, influenssan tapainen sairaus	Edeema, epämukava tunne rinnassa, astenia, rintakipu, infuusiokohdan kipu, vilunväreet	Ekstravasaatio, infuusiokohdan parestesiat, kuumuuden tunne
Tutkimukset			ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, GGT-arvon nousu, hematokriitin pieneneminen, hemoglobiiniarvon pieneneminen	Coombsin kokeen positiivinen tulos ^c
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		Infuusioon liittyvä reaktio		

Mukana olleet tutkimukset: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyosiitti (C99-006), refraktorinen gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica -kirjon häiriö (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), psoriaasi (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA-versio 24.1.

*Ks. Joidenkin haittavaikutusten kuvaus.

^a Paiseisiin sisältyvät seuraavat suositellut MedDRA termit: paise raajassa, paise paksusuolella, paise munuaisessa, ihonalainen paise, hammaspaise, hepatospleeninen paise, perirektaalinen paise, rektaalinen paise.

^b Meningokokki-infektioon sisältyvät seuraavat MedDRA-termit: meningokokki-infektio, meningokokkisepsis, meningokokkiaivokalvotulehdus, *Neisseria*-infektio.

^c Valmisteen markkinoilletulon jälkeisistä raporteista tunnistetut lääkehaittavaikutukset.

Joidenkin haittavaikutusten kuvaus

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa vakavin haittavaikutus oli meningokokin aiheuttama sepsis, joka on yleinen meningokokki-infektioiden ilmentymä ekulitsumabihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.4). Myös muiden *Neisseria*-lajien aiheuttamia sepsistapauksia on raportoitu, mukaan lukien *Neisseria gonorrhoeaen*, *Neisseria siccan/subflavan* sekä määrittämättömien *Neisseria*-lajien.

PNH-potilailla havaittiin vasta-aineita ekulitsumabilille. Muiden proteiinien tapaan käyttöön liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Hemolyysitapauksia on raportoitu, kun ekulitsumabiannos on kliinisissä PNH-tutkimuksissa jäänyt saamatta tai sen saaminen on viivästynyt (ks. kohta 4.4).

Tromboottisia mikroangiopatiakomplikaatioita on raportoitu, kun ekulitsumabiannos on kliinisissä aHUS-tutkimuksissa jäänyt saamatta tai sen saaminen on viivästynyt.

Pediatriset potilaat

Pediatriseen PNH-tutkimukseen M07-005 otettujen pediatristen ja nuorten (11 – < 18-vuotiaiden) potilaiden turvallisuusprofiili vaikutti samankaltaiselta kuin aikuisilla PNH-potilailla todettu. Yleisin pediatrisilla potilailla raportoitu haittavaikutus oli päänsärky.

Muut erityispopulaatiot

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden (≥ 65 vuotta) ja tätä nuorempien (< 65 vuotta) refraktorista gMG:tä sairastavien potilaiden välillä ei ole raportoitu yleisiä eroja turvallisuuden suhteen (ks. kohta 5.1).

Muita sairauksia sairastavat potilaat

Turvallisuutta koskevat tiedot muista kliinisistä tutkimuksista

Samansuuntaisia tietoja turvallisuudesta saatiin 12:sta loppuun suoritetusta kliinisestä tutkimuksesta, joihin osallistui 934 ekulitsumabilille altistettua potilasta muista sairauspopulaatioista kuin PNH, aHUS, refraktorinen gMG tai NMOSD. Yksi rokottamaton potilas, jolla diagnosoitiin idiopaattinen membranottinen glomerulonefropatia, sai meningokokin aiheuttaman meningiitin eli aivokalvontulehduksen. Muita sairauksia kuin PNH, aHUS, refraktorinen gMG tai NMOSD sairastavilla potilailla ilmoitetut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin PNH- ja aHUS-potilailla sekä potilailla, joilla oli refraktorinen gMG tai NMOSD (ks. taulukko 1 edellä). Näissä kliinisissä tutkimuksissa ei ole tullut ilmi erityisiä haittavaikutuksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yliannostustapauksia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AJ01

Bekemv on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: www.ema.europa.eu.

Bekemv on humanisoitu monoklonaalinen IgG_{2/4κ}-yhdistelmä vasta-aine. Se sitoutuu ihmisen komplementiproteiiniin C5 ja estää komplementin terminaalisen osan aktivoitumisen. Bekemv-vasta-aine sisältää ihmisen geenien muuttumattomia alueita ja hiiren yhdistäviä osia määrittäviä alueita, jotka on siirretty ihmisen kevyen ja raskaan ketjun muuttuviin osiin. Bekemv koostuu kahdesta 448 aminohapon raskaasta ketjusta ja kahdesta 214 aminohapon kevyestä ketjusta. Sen molekyylipaino on noin 148 kDa.

Bekemvia tuotetaan CHO-solulinjassa ja puhdistetaan affiniteetti- ja ionivaihtokromatografialla. Vaikuttavan aineen valmistusprosessi sisältää myös erityiset virusten inaktivaatio- ja poistovaiheet.

Vaikutusmekanismi

Bekemvin vaikuttava aine ekulitsumabi on komplementin terminaalisen osan estäjä, joka sitoutuu suurella affiniteetilla spesifisesti komplementtiproteiiniin C5. Se estää C5:n jakautumisen C5a:ksi ja C5b:ksi ja terminaalisen komplementtikompleksin C5b-9 muodostumisen. Ekulitsumabi säilyttää komplementin aktivaation varhaiset komponentit, jotka ovat tärkeitä mikro-organismien opsonisaatiolle ja immuunikompleksien poistamiselle.

Bekemv-hoito estää PNH-potilailla terminaalisen komplementin hallitsemattoman aktivaation ja siitä aiheutuvan komplementtivälitteisen intravaskulaarisen hemolyysin.

Noin 35 mikrogrammaa/ml on useimmilla PNH-potilailla riittävä ekulitsumabin pitoisuus seerumissa komplementin terminaalisen osan aiheuttaman intravaskulaarisen hemolyysin täydelliseen estämiseen.

Bekemvin antaminen pitkäaikaisesti johti PNH-potilailla nopeasti ja pysyvästi komplementin välittämän hemolyyttisen aktiivisuuden vähenemiseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobinuria

Ekulitsumabin turvallisuutta ja tehoa PNH-potilailla, joilla oli hemolyysi, arvioitiin satunnaistetussa, lumelääkekontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä kaksoissokkotutkimuksessa (C04-001). PNH-potilaita hoidettiin ekulitsumabilla myös 52 viikkoa kestäneessä yhden haaran tutkimuksessa (C04-002) ja pitkäaikaisessa jatkotutkimuksessa (E05-001). Potilaat saivat meningokokkrokotuksen ennen kuin he saivat ekulitsumabia. Kaikissa tutkimuksissa ekulitsumabiannos oli aluksi 600 mg 7 ± 2 päivän välein 4 viikon ajan. Tämän jälkeen annettiin 900 mg 7 ± 2 päivää myöhemmin ja sitten 900 mg 14 ± 2 päivän välein tutkimuksen loppuun asti. Ekulitsumabia annettiin 25–45 minuutin (35 minuuttia \pm 10 minuuttia) laskimonsisäisenä infuusiona. PNH-potilailla käynnistettiin myös havainnoiva noninterventiotyyppinen rekisteritutkimus (M07-001), jossa pyrittiin selvittämään PNH:n luonnollista kulkua hoitamattomilla potilailla ja ekulitsumabihoidon aikana saavutettavia kliinisiä hoitotuloksia.

Tutkimuksessa C04-001 (TRIUMPH) PNH-potilaat, jotka olivat saaneet vähintään 4 verensiirtoa edellisten 12 kuukauden aikana ja joilla oli virtausytometrisesti vahvistettuna vähintään 10 % PNH-soluja ja verihiutaleiden määränä vähintään 100 000/mikrolitra, satunnaistettiin joko ekulitsumabihoitoon (n = 43) tai lumelääkehoitoon (n = 44). Ennen satunnaistamista kaikkia potilaita seurattiin alustavan seurantajakson ajan, jolloin vahvistettiin punasolusiirron tarve ja määritettiin hemoglobiinipitoisuus (asetusarvo), joka määrittäisi kunkin potilaan hemoglobiinin vakiintumisen ja verensiirtotulokset. Hemoglobiinin asetusarvo oli pienempi tai yhtä suuri kuin 9 g/dl oireilevilla potilailla ja pienempi tai yhtä suuri kuin 7 g/dl oireettomilla potilailla. Ensisijaisia lopputapahtumia olivat hemoglobiinin vakiintuminen (potilaat, joilla hemoglobiinipitoisuus pysyi hemoglobiinin asetusarvon yläpuolella ja joilla punasolusiirto pystyttiin välttämään koko 26 viikon jakson ajan) ja verensiirron tarve. Väsymys ja terveyteen liittyvä elämänlaatu olivat merkityksellisiä toissijaisia lopputapahtumia.

Hemolyysiä seurattiin lähinnä seerumin LDH-mittauksilla. Lisäksi PNH-punasolujen osuutta seurattiin virtausytometrialla. Lähtötilanteessa antikoagulantteja ja systeemisiä kortikosteroideja saaneilla potilailla jatkettiin näitä lääkevalmisteita. Merkittävät lähtötilanteen ominaisuudet tasapainotettiin (ks. taulukko 2).

Kontrolloimattomassa tutkimuksessa C04-002 (SHEPHERD) PNH-potilaat, joille oli tehty vähintään yksi verensiirto edellisten 24 kuukauden aikana ja joiden verihiutalearvo oli vähintään 30 000 verihiutaletta/mikrolitra, saivat ekulitsumabihoitoa 52 viikon jakson ajan. Samanaikaisia lääkevalmisteita olivat antitromboottiset aineet 63 prosentilla potilaista ja systeemiset kortikosteroidit 40 prosentilla potilaista. Lähtötilanteen ominaisuudet esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Potilastiedot ja ominaisuudet tutkimuksissa C04-001 ja C04-002

Parametri	C04-001		C04-002
	Lumelääke n = 44	Ekulitsumabi n = 43	Ekulitsumabi n = 97
Keski-ikä (SD)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Sukupuoli - nainen (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Aiempi aplastinen anemia tai MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samanaikaiset antikoagulantit (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samanaikaiset steroidit / immunosuppressiohoidot (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Hoidon keskeytys	10	2	1
Punasolusiirto 12 edellisen kuukauden aikana (mediaani (Q1,Q3))	17,0 (13,5, 25,0)	18,0 (12,0, 24,0)	8,0 (4,0, 24,0)
Keskim. Hb-arvo (g/dl) asetuspisteessä (SD)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A
Hoitoa edeltävä LDH (mediaani, U/l)	2 234,5	2 032,0	2 051,0
Vapaa hemoglobiini alussa (mediaani, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

TRIUMPH-tutkimuksessa ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla hemolyysi väheni merkitsevästi ($p < 0,001$), mikä lisääntyneen hemoglobiinin stabilisaation osoittamana paransi anemiaa, ja punasolusiirtojen tarve väheni verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. taulukko 3). Tällaisia vaikutuksia ilmeni kaikkien kolmen tutkimusta edeltävän verensiirtoryhmän (4–14 yksikköä, 15–25 yksikköä, > 25 yksikköä) potilailla. 3 viikon ekulitsumabihoiton jälkeen potilaat ilmoittivat vähemmän väsymystä ja heidän terveyteen liittyvä elämänlaatunsa parani. Tutkimuksen näytekoon ja keston vuoksi ekulitsumabin vaikutusta tromboottisiin tapahtumiin ei voitu määrittää. SHEPHERD-tutkimuksessa 96 potilasta 97 mukaan otetusta potilaasta oli mukana tutkimuksen loppuun asti (yksi potilas kuoli tromboottisen tapahtuman seurauksena). Seerumin LDH-määrinä mitattu intravaskulaarisen hemolyysin väheneminen kesti koko hoitajakson ajan ja lisäsi verensiirron välttämistä, vähensi punasolusiirron tarvetta ja vähensi väsymystä (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Tehoa koskevat tulokset tutkimuksissa C04-001 ja C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Lumelääke n = 44	Ekulitsumabi n = 43	P-arvo	Ekulitsumabi n = 97	P-arvo
Niiden potilaiden osuus, joilla hemoglobiinitaso stabilisoitui 26 viikon hoidon aikana	0	49	< 0,001	N/A	
Punasolusiirrot hoidon aikana (mediaani)	10	0	< 0,001	0	< 0,001
Verensiirto vältetty hoidon aikana (%)	0	51	< 0,001	51	< 0,001
LDH tutkimuksen lopussa (mediaani, U/l)	2 167	239	< 0,001	269	< 0,001

	C04-001			C04-002*	
	Lumelääke n = 44	Ekulitsumabi n = 43	P-arvo	Ekulitsumabi n = 97	P-arvo
LDH AUC tutkimuksen lopussa (mediaani, U/l × päivä)	411 822	58 587	< 0,001	-632 264	< 0,001
Vapaa hemoglobiini tutkimuksen lopussa (mediaani, mg/dl)	62	5	< 0,001	5	< 0,001
FACIT-väsymys (vaikutuksen suuruus)		1,12	< 0,001	1,14	< 0,001

* Tutkimuksen C04-002 tulokset viittaavat vertailuun hoitoa edeltävän ja hoidon jälkeisen tilanteen välillä.

Alun perin tutkimuksiin C04-001 ja C04-002 sekä muihin ensimmäisiin tutkimuksiin osallistuneista 195 potilaasta ekulitsumabihoitoa saaneet PNH-potilaat otettiin mukaan pitkäaikaiseen lisätutkimukseen (E05-001). Intravaskulaarinen hemolyysi väheni kaikilla potilailla koko ekulitsumabilta altistamisen ajan. Altistamisaika oli 10–54 kuukautta. Tromboottisia tapahtumia oli vähemmän ekulitsumabihoitoa aikana kuin yhtä pitkän ajanjakson aikana ennen hoitoa. Tämä havainto osoitettiin kuitenkin kontrolloimattomissa kliinisissä tutkimuksissa.

PNH-rekisterin (M07-001) perusteella arvioitiin ekulitsumabihoitoa saaneilla PNH-potilailla, jotka eivät olleet saaneet punasolusiirtoja. Potilailla oli suuri tautiaktiivisuus, joka määriteltiin tilanteeksi, jossa hemolyysi oli lisääntynyt ($LDH \geq 1,5 \times$ viitearvojen yläraja) ja potilaalla oli tähän liittyvä kliininen oire (oireita): väsymys, hemoglobinuria, vatsakipu, hengenahdistus, anemia (hemoglobiini < 100 g/l), merkittävä haitallinen verisuonitapahtuma (mukaan lukien tromboosi), nielemisvaikeus tai erektiohäiriö.

PNH-rekisteristä todettiin, että ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla oli vähemmän hemolyyseja ja siihen liittyviä oireita. 6 kuukauden kohdalla ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla, joilla ei ollut anamneesissa punasolusiirtoja, oli merkitsevästi ($p < 0,001$) pienemmät LDH-pitoisuudet (LDH-pitoisuuden mediaani 305 U/l; taulukko 4). Lisäksi 74 %:lla ekulitsumabihoitoa saaneista potilaista, joilla ei ollut anamneesissa siirtoja, todettiin FACIT-väsymyspisteiden parantuneen kliinisesti merkittävästi (ts. suurentuneen vähintään 4 pisteen verran) ja 84 %:lla EORTC-väsymyspisteiden parantuneen kliinisesti merkittävästi (ts. pienentyneen vähintään 10 pisteen verran).

Taulukko 4. Tehotulokset (LDH-pitoisuus ja FACIT-väsymyspisteet) PNH-potilailla, joilla ei ollut anamneesissa verensiirtoja, tutkimus M07-001

Parametri	M07-001
	Ekulitsumabi Ei verensiirtoja
LDH-pitoisuus lähtötilanteessa (mediaani, U/l)	N = 43 1 447
LDH-pitoisuus 6 kk kohdalla (mediaani, U/l)	N = 36 305
FACIT-väsymyspisteet lähtötilanteessa (mediaani)	N = 25 32
FACIT-väsymyspisteet viimeisellä saatavilla olleella arviointikerralla (mediaani)	N = 31 44

FACIT-väsymyspistemäärä mitataan asteikolla 0–52. Mitä suurempi arvo, sitä vähemmän väsymystä.

Pediatriset potilaat

Paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobinuria

Yhteensä 7 pediatria PNH-potilasta, joiden painon mediaani oli 57,2 kg (vaihteluväli 48,6–69,8 kg) ja ikä 11–17 vuotta (iän mediaani 15,6 vuotta), sai ekulitsumabia tutkimuksessa M07-005.

Ekulitsumabihoito suositellulla annostuksella yhdistettiin pediatrisilla potilailla intravaskulaarisen hemolyyysin vähenemiseen seerumin LDH-tasoa mitattaessa. Se johti myös verensiirtojen tarpeen huomattavaan vähenemiseen tai häviämiseen sekä yleisen toimintakyvyn paranemisen trendiin. Ekulitsumabihoiton teho pediatrisilla PNH-potilailla vaikuttaa vastaavan keskeisiin PNH-tutkimuksiin (C04-001 ja C04-002) otetuilla aikuisilla PNH-potilailla todettua tehoa (ks. taulukot 3 ja 5).

Taulukko 5. Tehoa koskevat tulokset pediatrisessa PNH-tutkimuksessa M07-005

	Keskiarvo (keskihajonta)	P-arvo	
		Wilcoxonin signed rank -testi	Pariutettu t-testi
LDH-arvon muutos lähtövaiheesta 12 viikon kohdalla (U/l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (U/l × vuorokausi)	-60 634 (72 916)	0,0156	0,0350
Plasman vapaan hemoglobiinin muutos lähtövaiheesta 12 viikon kohdalla (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Tyypin III RBC:n kloonin koon muutos lähtövaiheesta (prosenttia poikkeavista soluista)	1,80 (358,1)		
Muutos lähtötasolta PedsQL™ 4.0 generic core -asteikolla 12 viikon kohdalla (potilaat)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Muutos lähtötasolta PedsQL™ 4.0 generic core -asteikolla 12 viikon kohdalla (vanhemmat)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Muutos lähtötasolta PedsQL™ multidimensional fatigue -asteikolla 12 viikon kohdalla (potilaat)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Muutos lähtötasolta PedsQL™ multidimensional fatigue -asteikolla 12 viikon kohdalla (vanhemmat)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

5.2 Farmakokinetiikka

Farmakokinetiikka ja lääkeaineenvaihdunta

Biotransformaatio

Ihmisen retikuloendoteliaalisen systeemin solut poistavat ja hajottavat endosytoosilla vasta-aineita. Ekulitsumabi sisältää vain luonnollisia aminohappoja. Se ei sisällä tunnettuja aktiivisia metaboliitteja. Ihmisen vasta-aineita hajottavat pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi pääasiassa lysosomaaliset entsyymit.

Eliminaatio

Erityisiä tutkimuksia ekulitsumabin erittymis- tai eliminoitumisreiteistä maksan, munuaisten, keuhkojen tai ruoansulatuskanavan kautta ei ole tehty. Normaaaleissa munuaisissa vasta-aineet eivät erity ja ne jäävät suodatuksen ulkopuolelle kokonsa vuoksi.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

40 PNH-potilaalla käytettiin yksiosaista mallia farmakokineettisten parametrien arviointiin usean annoksen jälkeen. Keskimääräinen puhdistuma oli $0,31 \pm 0,12$ ml/t/kg, keskimääräinen jakautumistilavuus oli $110,3 \pm 17,9$ ml/kg ja keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika oli $11,3 \pm 3,4$ päivää. Vakaa tila saavutetaan 4 viikon kuluessa aikuisten PNH-potilaiden annostusohjelmaa käytettäessä.

Farmakodynaaminen aktiivisuus on PNH-potilailla suoraan verrannollinen seerumin ekulitsumabipitoisuuden kanssa. Kun alin pitoisuus on yli ≥ 35 mikrogrammaa/ml, hemolyyttinen toiminta estyy käytännöllisesti katsoen täydellisesti suurimmalla osalla PNH-potilaista.

Ekulitsumabin puhdistumaa ja puoliintumisaikaa tutkittiin myös plasmanvaihtotoimenpiteiden aikana. Plasmanvaihto johti ekulitsumabipitoisuuden pienenemiseen noin puoleen 1 tunnin kuluttua toimenpiteestä, ja ekulitsumabin eliminaation puoliintumisaika lyheni 1,3 tuntiin.

Farmakodynaaminen aktiivisuus, mitattuna $< 0,5$ mikrog/ml vapaina C5-pitoisuuksina, vastaa jokseenkin täydellistä terminaalisen komplementin aktiivisuuden estoa PNH-potilailla.

Erityispopulaatiot

Ekulitsumabin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu nimenomaisissa tutkimuksissa erityispopulaatioilla sukupuolen, etnisen taustan, iän (vanhukset) tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnan perusteella.

Populaatiofarmakokineettiset analyysit tiedoista, jotka on saatu ekulitsumabitutkimuksista, ovat osoittaneet, ettei sukupuolella, etnisellä taustalla, iällä (vanhukset) tai munuaisten tai maksan vajaatoiminnalla ole vaikutusta ekulitsumabin farmakokinetiikkaan. Paino oli merkitsevä kovariantti, joka johti pienempään ekulitsumabin puhdistumaan pediatriisilla potilailla. Tämän vuoksi pediatristen potilaiden annos on määritettävä painon perusteella.

Pediatriiset potilaat

Ekulitsumabin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa M07-005 pediatriisilla PNH-potilailla (iältään 11 – < 18 vuotta) painoon perustuvalla annostuksella.

Paino oli merkittävä kovariaatti, joka johti pienempään ekulitsumabin puhdistumaan 0,0105 l/h nuorilla PNH-potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ekulitsumabin spesifisyyttä C5:lle ihmisen seerumissa arvioitiin kahdessa *in vitro* -tutkimuksessa.

Ekulitsumabin ristireaktiivisuutta kudoksessa arvioitiin määrittämällä sitoutuminen 38 ihmiskudoksen valikoimaan. Tässä tutkimuksessa tutkittu C5-ekspressio ihmiskudosvalikoimassa vastaa C5-ekspressiosta julkaistuja raportteja. C5:tä on ilmoitettu esiintyvän sileässä lihaksessa, poikkijuovaisessa lihaksessa ja proksimaalisen munuaistubuluksen epiteelissä. Odottamatonta kudoksen ristireagoitua ei havaittu.

Ekulitsumabin vaikutusta eläinten lisääntymiseen ei ole tutkittu, koska valmisteella ei ole farmakologista vaikutusta muilla lajeilla kuin ihmisellä.

26 viikkoa kestäneessä hiirillä tehdyssä toksisuustutkimuksessa, jossa keinotekoinen vasta-aine kohdistettiin rottaeläimen C5:een, hoito ei vaikuttanut tutkittuihin toksisuusparametreihin. Hemolyytinen aktiivisuus estyi tutkimuksen aikana tehokkaasti sekä naaras- että uroshiirillä.

Hiirillä keinotekoisella terminaalista komplementtia estävällä vasta-aineella tehdyissä lisääntymistoksikologiatutkimuksissa ei havaittu selviä hoitoon liittyviä vaikutuksia tai haittavaikutuksia. Vasta-ainetta käytettiin C5-salpauksen lisääntymisturvallisuuden arviointiin. Näissä tutkimuksissa arvioitiin hedelmällisyyttä ja varhaista alkion kehitystä, kehitystoksisuutta sekä pre- ja postnataalista kehitystä.

Kun emän altistuminen vasta-aineelle tapahtui organogeneesin aikana, suuremmalle vasta-aineannokselle (noin nelinkertainen määrä suositeltuun ihmisen ekulitsumabiannokseen verrattuna painon vertailun perusteella) altistuneiden emojen 230 jälkeläisen joukossa ilmeni kaksi tapausta verkkokalvon dysplasiaa ja yksi napatyrätapaus. Altistuminen ei kuitenkaan lisännyt keskenmenoja tai vastasyntyneiden kuolemia.

Ekulitsumabin genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta ei ole tutkittu eläinkokein.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo
Natriumhydroksidi
Dinatriumedetaatti (EDTA)
Sorbitoli (E420)
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Laimentamisen jälkeen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan seuraava:

- Polyolefiini-infuusiopussit: 14 vuorokautta 2–8 °C:ssa, jonka jälkeen enintään 48 tuntia 2–8 °C:ssa tai huoneenlämmössä
- PVC-infuusiopussit: 48 tuntia 2–8 °C:ssa tai huoneenlämmössä

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Ellei sitä käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eikä säilytysaika saa normaalisti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, paitsi jos laimentaminen on tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Alkuperäispakkauksessa olevat Bekemv-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista vain yhden enintään 7 päivän kestoisen jakson ajaksi. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Injektiopullo (tyypin I lasia), jossa on elastomeeritulppa ja alumiinitiviste, jossa on irti napsautettava korkki.

Pakkauskoko yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen kuin Bekemv-liuos annetaan, se tulee tarkistaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutoksen varalta.

Ohjeet

Laimentaminen on tehtävä hyvän käytännön mukaisesti etenkin aseptiikan kannalta.

Vedä Bekemv-valmiste kokonaan injektiopullosta steriilillä ruiskulla.

Siirrä suositeltu annos infuusiopussiin.

Laimenna Bekemv siten, että sen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml, lisäämällä infuusiopussiin 9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä (0,9 %), 4,5 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä (0,45 %) tai 5 % glukoosia vedessä.

Pitoisuuteen 5 mg/ml laimennetun liuoksen lopullinen määrä on 60 ml 300 mg:n annoksissa, 120 ml 600 mg:n annoksissa ja 180 ml 900 mg:n annoksissa. Liuoksen tulee olla kirkasta ja väritöntä.

Heiluta laimennetun liuoksen sisältävää infuusiopussia varovasti, jotta lääkevalmiste ja laimenne sekoittuvat hyvin.

Laimennetun liuoksen tulee antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi altistamalla se ympäristön lämpötilalle, ennen kuin liuos annetaan potilaalle.

Hävitä käyttämätön injektiopulloon jäänyt valmiste.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1727/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Myyntiluvan haltijan tulee sopia kontrolloidun jakelujärjestelmän ja hoito-opasmateriaalin, turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti mukaan lukien, yksityiskohdista kunkin kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja sen tulee toteuttaa tällainen ohjelma kansallisesti sen varmistamiseksi, että

1. kaikki ekulitsumabia potilaalle mahdollisesti määräävät terveydenhuollon ammattilaiset saavat asianmukaiset hoito-oppaat
2. kaikki ekulitsumabihoitoa saavat potilaat saavat turvallisuustietoa sisältävän potilaskortin
3. lääkkeen toimittaminen on mahdollista vasta, kun potilaan on kirjallisesti vahvistettu saaneen tai tulevan saamaan meningokokkirokotuksen ja/tai antibiootteja estolääkityksenä
4. lääkettä määränneille lääkäreille on lähetetty muistutus rokotuksesta.

Hoito-opasmateriaalista on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa ja siihen on sisällyttävä seuraavat:

- valmisteyhteenveto
- lääkärin opas hoidon määräämiseen
- pakkausseloste
- oppaat potilaalle/potilaan vanhemmille
- turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti.

Lääkärin oppaiden hoidon määräämiseen on oltava käyttöaihekohtaisia ja niihin on sisällyttävä seuraavat keskeiset tiedot:

- ekulitsumabihoito lisää vaikeiden infektioiden ja sepsiksen, etenkin *Neisseria meningitidis*- ja muiden *Neisseria*-infektioiden, mukaan lukien yleistyneiden tippuri-infektioiden, riskiä
- kaikkia potilaita on seurattava meningokokki-infektion oireiden havaitsemiseksi
- potilas on rokotettava *Neisseria meningitidis* -infektiota vastaan kaksi viikkoa ennen ekulitsumabin saamista ja/tai hänelle on annettava antibiootteja estohoitona
- lapsille on annettava *Haemophilus influenzae*- ja pneumokokkirokotus ennen ekulitsumabihoitoa
- ekulitsumabihoitoa saaneilla potilailla on suuri *Aspergillus*-infektion riski. Terveydenhuollon ammattilaisia on neuvottava tarkkailemaan *Aspergillus*-infektion riskitekijöitä, merkkejä ja oireita. Käytännön ohjeita on annettava riskin pienentämiseksi.
- infuusioreaktioiden riski, anafylaksia mukaan lukien, sekä ohjeet seurantaan infuusion jälkeen
- vasta-aineiden kehittymisen riski ekulitsumabia vastaan
- vakavan hemolyysin riski ekulitsumabihoiton lopettamisen ja sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, sen kriteerit, tarpeellinen seuranta hoidon jälkeen ja hoitosuositus (koskee vain PNH:ta)
- sorbitolivaroitus ja riskit potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, jos he altistuvat sorbitolille laskimonsisäisesti
- Bekemv-valmisteen vasta-aiheisuus HFI-potilaille (iästä riippumatta) ja alle 2 vuoden ikäisille lapsille, joilla perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu
- edellytys selvittää seuraavat tiedot potilaalle/potilaan huoltajalle ja varmistaa, että he ovat ne ymmärtäneet:
 - ekulitsumabihoitoon liittyvät riskit
 - sepsiksen/vaikean infektion oireet ja löydökset sekä toimenpiteet näiden ilmaantuessa
 - opas potilaalle/potilaan huoltajalle ja niiden sisältö
 - turvallisuustietoa sisältävän potilaskortin pitäminen aina mukana ja ekulitsumabihoitosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
 - edellytetyt rokotukset/estohoitona annettava antibioottilääkitys
 - Bekemv-hoitoon liittyvät vakavien aineenvaihduntahäiriöiden riskit, jos potilaalla on myös perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi.

Oppaiden potilaalle/potilaan vanhemmille on oltava käyttöaihekohtaisia ja niihin on sisällyttävä seuraavat keskeiset tiedot:

- ekulitsumabihoito lisää vaikeiden infektioiden ja sepsiksen, etenkin *Neisseria meningitidis* - ja muiden *Neisseria*-infektioiden, mukaan lukien yleistyneiden tippuri-infektioiden, riskiä
- vaikean infektion oireet ja löydökset sekä kiireelliseen lääkäriin hakeutumisen tarve
- turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti ja sen pitäminen aina mukana sekä ekulitsumabihoidosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
- ennen ekulitsumabihoitoa annettavan meningokokkrokotuksen ja/tai estohoitona annettavan antibioottilääkityksen tärkeys
- lapsille ennen hoitoa annettavaksi edellytettävä *Haemophilus influenzae* - ja pneumokokkrokotus
- infuusioreaktioiden riski, anafylaksia mukaan lukien, ekulitsumabin käytön yhteydessä sekä kliinisen seurannan tarve infuusion jälkeen
- vakavan hemolyysin riski (PNH-potilailla) ekulitsumabihoidon lopettamisen/sen annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, sen löydökset ja oireet sekä suositus ottaa yhteyttä hoidon määränneeseen lääkäriin ennen ekulitsumabin käytön lopettamista/antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi
- Bekemv-hoitoon liittyvät vakavien aineenvaihduntahäiriöiden riskit (mahdollisesti hengenvaaralliset), jos potilaalla on myös perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi
- Bekemv-valmisteen vasta-aiheisuus HFI-potilaille (iästä riippumatta), vauvoille ja alle 2 vuoden ikäisille lapsille, joilla perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu.

Turvallisuustietoa sisältävään potilaskorttiin on sisällyttävä seuraavat tiedot:

- infektion ja sepsiksen oireet ja löydökset
- kehoitus hakeutua heti lääkäriin, jos edellä mainittuja oireita ilmaantuu
- maininta siitä, että potilas saa ekulitsumabihoitoa
- sorbitolivaroitus ja mahdollisesti hengenvaaralliset riskit potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, jos he altistuvat sorbitolille laskimonsisäisesti
- Bekemv-valmisteen vasta-aiheisuus HFI-potilaille (iästä riippumatta), vauvoille ja alle 2 vuoden ikäisille lapsille, joilla perinnöllistä fruktoosi-intoleranssia ei ehkä ole vielä diagnosoitu
- yhteystiedot, josta terveydenhuollon ammattilainen saa lisätietoja.

Myyntiluvan haltijan on lähetettävä Bekemv-valmistetta määrääville/toimittaville lääkäreille tai apteekkihenkilökunnalle vuosittain muistutus, jotta nämä tarkistavat, tarvitsevatko heidän Bekemv-hoitoa saavat potilaansa (uusinta)rokotuksen *Neisseria meningitidis* -infektiota vastaan.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEKEMV 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ekulitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ekulitsumabia (10 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etikkahappo, natriumhydroksidi, dinatriumedetaatti (EDTA), sorbitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 30 ml:n injektiopullo (10 mg/ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Laimennuksen jälkeen infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tätä lääkettä ei saa antaa sen sisältämän sorbitolin vuoksi potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), tai alle 2 vuoden ikäisille lapsille.
Lisätietoja on pakkausselosteessa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1727/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BEKEMV 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ekulitsumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ekulitsumabia (10 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Etikkahappo, natriumhydroksidi, dinatriumedetaatti (EDTA), sorbitoli, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.
Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
1 30 ml:n injektiopullo (10 mg/ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.
Laimennuksen jälkeen infuusioliuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1727/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

BEKEMV 300 mg, infuusiokonsentraatti, liuosta varten ekulitsumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Bekemv on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bekemvia
3. Miten Bekemvia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Bekemvin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Bekemv on ja mihin sitä käytetään

Mitä Bekemv on

Bekemv sisältää vaikuttavana aineena ekulitsumabia, joka kuuluu monoklonaalisiksi vasta-aineiksi kutsuttujen lääkevalmisteiden luokkaan. Ekulitsumabi sitoutuu tiettyyn tulehdusta aiheuttavaan proteiiniin ja estää sen toimintaa, ja estää siten elimistöä hyökkäämästä herkästi vaurioituvia verisoluja vastaan ja tuhoamasta niitä.

Mihin Bekemvia käytetään

Kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria

Bekemvia käytetään sellaisten aikuisten ja lasten hoitoon, joilla on tiettyntyyppinen verijärjestelmään liittyvä sairaus, jota kutsutaan kohtauksittaiseksi yölliseksi hemoglobinuriaksi eli paroksysmaaliseksi nokturnaaliseksi hemoglobinuriaksi (PNH). PNH-potilailla punaiset verisolut voivat tuhoutua, mikä voi aiheuttaa alhaisia veriarvoja (anemiaa), väsymystä, toimintakyvyn heikkenemistä, kipua, virtsan tummuutta, hengenahdistusta ja verihyytymiä. Ekulitsumabi voi estää elimistön tulehdusvasteen ja sen kyvyn hyökätä sen omia PNH-verisoluja vastaan ja tuhota niitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Bekemvia

Älä käytä Bekemvia

- jos olet allerginen ekulitsumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

- jos sinulla on fruktoosi-intoleranssi. Se on melko harvinainen perinnöllinen tila, jossa elimistössä ei muodostu fruktoosia hajottavaa entsyymiä.
- Tätä lääkettä ei saa antaa alle 2 vuoden ikäisille lapsille. Tämä lääke sisältää sorbitolia, joka voi aiheuttaa kuoleman henkilölle, jolla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Vauvoilla ja alle 2 vuoden ikäisillä lapsilla ei vielä välttämättä ole diagnosoitu HFI:tä (ks. erityisvaroitukset tämän kohdan lopusta alakohdasta ”Bekemv sisältää sorbitolia”).
- jos et ole saanut rokotusta meningokokki-infektiota vastaan, paitsi jos käytät antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa.
- jos sinulla on meningokokki-infektio.

Varoitukset ja varotoimet

Varoitus meningokokki-infektioista ja muista *Neisseria*-infektioista

Bekemv-hoito voi heikentää luonnollista vastustuskykyä infektioita vastaan, erityisesti meningokokki-infektiota (vaikea meningokokkibakteerin aiheuttama aivokalvontulehdus ja sepsis eli ”verenmyrkytys”) ja muita *Neisseria*-bakteerien aiheuttamia infektioita, kuten disseminoitunutta gonokokki-infektiota (laajalle levinnyt tippuri-infektio).

Käy lääkärissä ennen kuin otat Bekemv-valmistetta ja varmista, että saat vähintään 2 viikkoa ennen hoidon aloittamista rokotuksen meningokokki-infektiota aiheuttavaa *Neisseria meningitidis* -bakteeria vastaan tai että käytät antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa.

Varmista, että meningokokkirokotuksesi on voimassa. Huomaa myös, että rokotus ei välttämättä estä tällaista infektiota. Lääkäri voi kansallisten suositusten perusteella katsoa, että infektion estämiseksi on tarvetta käyttää muitakin menetelmiä.

Jos sinulla on riski saada tippuri-infektio, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Meningokokki-infektion oireet

Tiettyjen infektiotyypin nopea tunnistaminen ja hoitaminen on tärkeää Bekemv-hoitoa saavilla potilailla. Tämän vuoksi saat mukaasi kortin, jossa luetellaan tietyt ensimmäiset oireet. Tämä kortti on nk. potilasturvallisuuskortti.

Ilmoita välittömästi lääkärille, jos saat jonkin seuraavista oireista:

- päänsärky, johon liittyy pahoinvointia tai oksentelua
- päänsärky, johon liittyy niskan tai selän jäykkyyttä
- kuume
- ihottuma
- sekavuus
- vaikea lihassärky ja flunssankaltaiset oireet
- valonarkuus.

Meningokokki-infektion hoito matkoilla

Jos olet lähdyssä matkalle syrjäiselle seudulle etkä voi kääntyä siellä lääkärin puoleen tai et tilapäisesti voi saada siellä lääkärin hoitoa, lääkärin voi määrätä ennalta ehkäisevänä toimenä *Neisseria meningitidis* -antibioottia varten reseptin, jota voit pitää mukana. Ota antibioottia ohjeen mukaan, jos saat joitakin edellä mainituista oireista. Huomaa, että sinun tulee käydä lääkärissä mahdollisimman pian, vaikka tuntisit olosi paremmaksi antibioottien ottamisen jälkeen.

Infektiot

Jos sinulla on infektioita, kerro siitä lääkärillesi ennen Bekemv-hoidon aloittamista.

Allergiset reaktiot

Bekemv sisältää proteiinia. Proteiinit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita joillekin ihmisille.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaille potilaille on annettava rokotus *Haemophilus influenzae* - ja pneumokokki-infektioita vastaan.

Iäkkäät potilaat

Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoito ei vaadi erityisiä varotoimenpiteitä.

Muut lääkevalmisteet ja Bekemv

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava tehokkaan ehkäisyn käyttöä hoidon ajaksi ja vielä 5 kuukauden ajan hoidon jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Bekemv-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Bekemv sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 50 mg sorbitolia per millilitra.

Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos sinulla (tai lapsellasi) on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI, harvinainen geneettinen sairaus), sinulle (tai lapsellesi) ei saa antaa tätä lääkettä. Potilaat, joilla on HFI, eivät kykene hajottamaan fruktoosia, mikä voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Sinun on kerrottava lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos sinulla (tai lapsellasi) on HFI tai jos lapsesi ei voi enää käyttää makeita ruokia tai juomia, koska ne aiheuttavat pahoinvointia, oksentelua tai epämukavia tuntemuksia kuten vatsan turpoamista, vatsan kouristuksia tai ripulia.

Natrium

Bekemv sisältää natriumia, kun se laimennetaan natriumkloridilla.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kun tämä lääkevalmiste laimennetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä, sen enimmäisannos sisältää 0,34 g natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 180 ml. Tämä vastaa 17,0 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Ota tämä huomioon, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

Kun tämä lääkevalmiste laimennetaan 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-injektionesteellä, sen enimmäisannos sisältää 0,18 g natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 180 ml. Tämä vastaa

9,0 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Ota tämä huomioon, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

Jos terveydenhuollon ammattilainen laimentaa Bekemv-injektiopullon 5-prosenttisella glukosiliuoksella, lääkevalmisteen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Bekemvia käytetään

Viimeistään 2 viikkoa ennen Bekemv-hoidon aloittamista lääkäri antaa rokotuksen meningokokki-infektiota vastaan, jos sitä ei ole annettu jo aiemmin tai jos rokotussuojasi on vanhentunut. Jos lapsesi on alle rokotusiän tai jos et ole saanut rokotusta vähintään 2 viikkoa ennen Bekemv-hoidon aloittamista, lääkäri määrää antibiootteja infektioriskin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa.

Lääkäri antaa alle 18-vuotiaalle lapselle rokotuksen *Haemophilus influenzae* - ja pneumokokki-infektioita vastaan kutakin ikäryhmää koskevien kansallisten rokotussuosittelujen mukaisesti.

Lääkkeen oikea käyttö

Hoidon antaa lääkäri tai muu terveydenhoitoalan ammattilainen. Hoito annetaan infusoimalla Bekemv-pullosta otettu liuos tiputuspuusista letkun kautta suoraan laskimoosi. Hoidon alkuvaiheen suositeltava kesto on 4 viikkoa. Alkuvaiheen jälkeen seuraa ylläpitovaihe.

Jos käytät tätä lääkettä PNH:n hoitoon

Aikuiset:

- Alkuvaihe:

Hoidon neljän ensimmäisen viikon aikana lääkäri antaa joka viikko laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Bekemv-liuosta. Jokainen infuusio koostuu 600 mg:n annoksesta (kaksi 30 ml:n injektiopulloa). Infuusio kestää 25–45 minuuttia (35 minuuttia ± 10 minuuttia).

- Ylläpitovaihe:
 - Viidennellä viikolla lääkäri antaa laskimonsisäisenä infuusiona laimennettua Bekemv-liuosta annoksena 900 mg (kolme 30 ml:n injektiopulloa) 25–45 minuutin aikana (35 minuuttia ± 10 minuuttia).
 - Viidennen viikon jälkeen lääkäri antaa 900 mg laimennettua Bekemv-liuosta kahden viikon välein pitkäaikaisena hoitona.

Lapset ja nuoret:

- Vähintään 40 kg:n painoisia lapsia ja nuoria, joilla on PNH, hoidetaan aikuisten annoksella.
- Alle 40 kg:n painoisille lapsille ja nuorille, joilla on PNH, annetaan pienempi annos painon perusteella. Lääkäri laskee oikean annoksen.

Yli 2 vuoden ikäiset ja alle 40 kg:n painoiset lapset ja nuoret, joilla on PNH:

Potilaan paino	Alkuvaihe	Ylläpitovaihe
30 – < 40 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	900 mg viikolla 3, minkä jälkeen 900 mg kahden viikon välein
20 – < 30 kg	600 mg viikossa ensimmäisten 2 viikon ajan	600 mg viikolla 3, minkä jälkeen 600 mg kahden viikon välein
10 – < 20 kg	600 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kahden viikon välein

Potilaan paino	Alkuvaihe	Ylläpitovaihe
5 – < 10 kg	300 mg:n kerta-annos viikolla 1	300 mg viikolla 2, minkä jälkeen 300 mg kolmen viikon välein

Tilaasi seurataan noin yhden tunnin ajan jokaisen infuusion jälkeen. Lääkärin ohjeita tulee noudattaa tarkasti.

Jos saat enemmän Bekemvia kuin sinun pitäisi

Jos epäilet, että sinulle on vahingossa annettu määräystä suurempi annos Bekemv-liuosta, käänny lääkärin puoleen.

Jos unohdat Bekemv-hoitokäynnin

Jos unohdat käynnin, käänny välittömästi lääkärin puoleen. Ks. jäljempänä oleva kohta Jos lopetat Bekemvin käytön.

Jos lopetat Bekemvin käytön PNH:n hoitoon

Bekemv-hoidon keskeyttäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa PNH-oireiden palaamisen pian entistä vaikeampina. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää lopettamiseen liittyvät riskit. Lääkäri seuraa tilaasi tarkoin vähintään 8 viikon ajan.

Yksi Bekemv-hoidon lopettamisen vaaroista on punaisten verisolujen tuhoutumisen lisääntyminen. Tämä voi aiheuttaa seuraavia oireita:

- punaisten verisolujen määrän merkittävä vähentyminen (anemia)
- sekavuus tai vireystilan muutokset
- rintakipu tai angina pectoris
- lisääntynyt kreatiniinin määrä seerumissa (munuaisten toimintahäiriö)
- tromboosi (veren hyytyminen).

Käänny lääkärin puoleen, jos saat jonkin näistä oireista.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Lääkäri keskustelee kanssasi mahdollisista haittavaikutuksista ja selittää Bekemv-hoidon hyödyt ja vaarat ennen hoidon aloittamista.

Vakavin haittavaikutus oli meningokokkisepsis. Jos sinulla esiintyy mitä tahansa meningokokki-infektion oireista (ks. kohdasta 2 Varoitus meningokokki-infektiosta ja muista *Neisseria*-infektioista), kerro siitä heti lääkärillesi.

Jos et ole varma, mitä jäljempänä mainitut haittavaikutukset ovat, pyydä lääkäriäsi selittämään ne sinulle.

Hyvin yleiset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- päänsärky

Yleiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- keuhkokuume (keuhkoinfektio), vilustuminen (nenänielun tulehdus), virtsatieinfektio
- pieni veren valkosolumäärä (leukopenia), veren punasolumäärän väheneminen, josta saattaa aiheutua ihon kalpeutta, heikkoutta ja hengästyneisyyttä
- unettomuus
- heitehuimaus, korkea verenpaine

- ylähengitystieinfektio, yskä, kurkkukipu (kurkun ja nielun kipu), keuhkoputkitulehdus, huuliherpes
- ripuli, oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ihottuma, hiustenlähtö (alopecia), kutiava iho
- nivelkipu (käsissä ja jaloissa), raajakipu (käsissä ja jaloissa)
- kuume, väsymys, influenssan kaltainen sairaus
- infuusion liittyvä reaktio.

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- vaikea infektio (meningokokki-infektio), sepsis, septinen sokki, virusinfektio, alahengitystieinfektio, mahaflunssa (ruoansulatuselimistön infektio), kystiitti
- infektio, sieni-infektio, märkäpesäke (absessi), tietäntyyppinen ihotulehdus (selluliitti), influenssa, sivuontelotulehdus, hammastulehdus (paise), ientulehdus
- verihiutaleiden vähäisyys (trombosytopenia), pieni veren lymfosyttimäärä (lymfopenia, lymfosyytit ovat tietäntyyppisiä veren valkosoluja), sydämen sykkeen tunteminen
- vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta (anafylaktinen reaktio), yliherkkyys
- ruokahalun heikentyminen
- masennus, ahdistuneisuus, mielialavaihtelut, unihäiriöt
- kihelmöinti joissakin kehon osissa (parestesia), vapina, makuaistin häiriöt (dysgeusia), pyörtyminen
- näön sumeneminen
- korvien soiminen, huimaus
- äkillinen ja nopeasti syntyvä erittäin korkea verenpaine, matala verenpaine, kuumat aallot, verisuonten häiriöt
- hengenahdistus, nenäverenvuoto, nenän tukkoisuus, nielun ärsytys, voimakas nuha
- vatsakalvon (useimpia vatsassa sijaitsevia elimiä ympäröivän kalvon) tulehdus, ummetus, ruoansulatusvaivat, vatsan turvotus
- nokkosihottuma, ihon punoitus, kuiva iho, punaiset tai purppuranväriset pisteet ihon alla, lisääntynyt hikoilu, ihotulehdus
- lihaskrampit, lihaskipu, selkä- ja niskakipu, luukipu
- munuaishäiriöt, virtsaamisvaikeudet tai -kivut (dysuria), verivirtsaisuus
- spontaani erektio
- turvotus, epämukava tunne rinnassa, heikotus (astenia), rintakipu, infuusiokohdan kipu, vilunväristykset
- suurentunut maksaentsyymipitoisuus, veren punasolujen pienentynyt osuus veritilavuudesta, happea kuljettavan valkuaisaineen vähyys veren punasoluissa.

Harvinaiset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- sieni-infektio (Aspergillus-infektio), niveltulehdus (bakteeriartriitti), *Haemophilus influenzae* -infektio, märkärupi, bakteeriperäinen sukupuolitauti (tippuri)
- ihokasvain (melanooma), luuytimen häiriö
- veren punasolujen hajoaminen (hemolyysi), solujen kokkaroituminen, veren hyytymistekijöiden poikkeavuudet, veren hyytymisen häiriöt
- kilpirauhasen liikatoimintaan liittyvä tauti (Basedow'n tauti)
- poikkeavat unet
- silmä-ärsytys
- mustelmat
- ruoan epätavallinen takaisinvirtaus mahasta, ienkipu
- ihon ja/tai silmänvalkuaisten keltaisuus (ikterus)
- ihon värimuutokset
- suun lihasten supistelu, nivelten turvotus
- kuukautishäiriöt
- infuusiona annetun lääkkeen poikkeava vuotaminen pois verisuonesta, poikkeava tunne infuusiokohdassa, kuumuuden tunne

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Bekemvin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Alkuperäispakkauksessa olevat Bekemv-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista vain yhden enintään 7 päivän kestoisen jakson ajaksi. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Lääkevalmiste on käytettävä 24 tunnin kuluessa laimentamisen jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Bekemv sisältää

- Vaikuttava aine on ekulitsumabi (300 mg/30 ml injektiopullossa, mikä vastaa pitoisuutta 10 mg/ml).
- Muut aineet ovat:
 - etikkahappo
 - natriumhydroksidi
 - dinatriumedetaatti (EDTA)
 - sorbitoli (E420, ks. kohta 2 ”Bekemv sisältää sorbitolia”)
 - polysorbaatti 80
 - injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Bekemv on infuusiokonsentraatti, liuosta varten (30 ml injektiopullossa – pakkauskoko: 1 injektiopullo).

Bekemv on kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Мyyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

**Käyttöohjeet terveydenhuollon ammattilaisille
Bekemv-valmisteen käsittely**

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

1. Miten Bekemv toimitetaan?

Yksi Bekemv-injektiopullo sisältää 300 mg vaikuttavaa ainetta 30 ml:ssa valmisteliuosta.

2. Ennen antamista

Valmiste on laimennettava hyvän käytännön ohjeita noudattaen ja etenkin aseptisuus huomioon ottaen.

Pätevän terveydenhuollon ammattilaisen tulee valmistella Bekemv antamista varten käyttäen aseptista tekniikkaa.

- Tarkista Bekemv-liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta.
- Vedä tarvittava määrä Bekemv-liuosta injektiopullostasi steriilillä ruiskulla.
- Siirrä suositeltu annos infuusiopussiin.
- Laimenna Bekemv lisäämällä asianmukainen määrä laimennusainetta infuusiopussiin niin, että lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml (alkuperäinen pitoisuus jaettuna kahdella).
 - Käytä 300 mg:n annoksissa 30 ml Bekemvia (10 mg/ml) ja lisää 30 ml laimennusainetta.
 - Käytä 600 mg:n annoksissa 60 ml Bekemvia ja lisää 60 ml laimennusainetta.
 - Käytä 900 mg:n annoksiin 90 ml Bekemvia ja lisää 90 ml laimennusainetta.

Pitoisuuteen 5 mg/ml laimennetun Bekemv-liuoksen lopullinen määrä on 60 ml 300 mg:n annoksissa, 120 ml 600 mg:n annoksissa tai 180 ml 900 mg:n annoksissa.

- Laimennusaineet ovat 9 mg/ml natriumkloridi-injektioneste (0,9 %), 4,5 mg/ml natriumkloridi-injektioneste (0,45 %) tai 5 % glukoosi vedessä.
- Heiluta laimennetun Bekemv-liuoksen sisältävää infuusiopussia varovasti, jotta lääkevalmiste ja laimenne sekoittuvat hyvin.
- Laimennetun liuoksen tulee antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi (18–25 °C) altistamalla se ympäristön lämpötilalle, ennen kuin liuos annetaan potilaalle.
- Laimennettua liuosta ei saa kuumentaa mikroaaltouunissa tai millään muulla lämmönlähteellä kuin ympäristön huoneenlämpöä hyödyntäen.
- Hävitä käyttämätön injektiopullon jäänyt lääkevalmiste.
- Laimennettua Bekemv-liuosta voidaan säilyttää 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 24 tunnin ajan ennen antamista.

3. Antotapa

- Älä anna Bekemvia nopeana tai hitaana bolusinjektiona laskimoon.
- Bekemvin saa antaa vain laskimonsisäisenä infuusiona.
- Laimennettu Bekemv-liuos tulee antaa aikuisille 25–45 minuuttia (35 minuuttia ± 10 minuuttia) kestäväenä ja alle 18-vuotiaille pediatriksille potilaille 1–4 tuntia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona painovoimalla toimivalla nesteensiirtolaitteella, ruiskutyypisellä pumpulla tai infuusiopumpulla. Laimennettua Bekemv-liuosta ei tarvitse suojata valolta potilaalle antamisen aikana.

Potilasta tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Jos haittavaikutuksia ilmenee Bekemv-hoidon antamisen aikana, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan. Jos infuusionopeutta hidastetaan, infuusion kokonaisaika ei saa ylittää aikuisilla kahta tuntia eikä alle 18-vuotiaille pediatriksilla potilailla neljää tuntia.

4. Erityiset käsittely ja säilytystä koskevat tiedot

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Alkuperäispakkauksessa olevat Bekemv-injektiopullot voidaan poistaa jääkaapista vain yhden enintään 7 päivän kestoisen jakson ajaksi. Valmiste on tämän jälkeen säilytettävä jälleen jääkaapissa. Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.