

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

BEKEMV 300 mg innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eculizumab er mannaaðlagð einstofna (IgG_{2/4κ}) mótefni sem framleitt er í CHO-frumulínu með DNA raðbrigðatækni.

Eitt 30 ml hettuglas inniheldur 300 mg af eculizumabi (10 mg/ml).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 50 mg sorbitól. Hvert hettuglas inniheldur 1.500 mg sorbitól. Hvert hettuglas inniheldur 3,0 mg af pólýsorbit 80 (30 ml hettuglas).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Glær til ópallýsandi, litlaus til örlítið gul lausn með sýrustigi pH 5,2.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

BEKEMV er ætlað fullorðnum og börnum til meðferðar á

- Blóðrauðamigu sem kemur í köstum að nóttu til (PNH). Klínískur árangur hefur sést hjá sjúklingum með blóðrauðalos og eitt eða fleiri klínísk einkenni sem benda til mjög virks sjúkdóms, óháð fyrri blóðgjöfum (sjá kafla 5.1).
- Ódæmigerðu blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (aHUS) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður verður að gefa BEKEMV undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með blóð- og nýrnasjúkdóma.

Íhuga má að gefa innrennslið á heimili sjúklinga sem hafa þolað vel innrennsli á heilbrigðisstofnuninni. Ákvörðun um að gefa sjúklingi innrennslið á heimili hans skal tekin samkvæmt mati og ráðleggingum meðferðarlæknisins. Heilbrigðisstarfsmaður með viðurkennd réttindi á að sjá um að gefa innrennslið á heimili sjúklings.

Skammtar

PNH hjá fullorðnum

Meðferðaráætlun gegn PNH fyrir fullorðna sjúklinga (≥ 18 ára) er fólgin í fjögurra vikna upphafsmeðferð og síðan viðhaldsmeðferð:

- Upphafsmeðferð: 600 mg af BEKEMV gefin með 25 – 45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð vikulega fyrstu fjórar vikurnar.
- Viðhaldsmeðferð: 900 mg af BEKEMV gefin með 25 - 45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð fimmtu vikuna, fylgt eftir með 900 mg af BEKEMV gefin með 25 – 45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð á 14 daga $\pm$ 2 daga fresti (sjá kafla 5.1).

Ódæmigert blóðlýsubvageitrunarheilkenni (aHUS) hjá fullorðnum

Meðferðaráætlun gegn aHUS hjá fullorðnum sjúklingum (≥ 18 ára) er fólgin í fjögurra vikna upphafsmeðferð og síðan viðhaldsmeðferð:

- Upphafsmeðferð: 900 mg af BEKEMV gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð vikulega fyrstu fjórar vikurnar.
- Viðhaldsmeðferð: 1.200 mg af BEKEMV gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð fimmtu vikuna, fylgt eftir með 1.200 mg af BEKEMV gefin með 25-45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) innrennsli í bláæð á 14 daga $\pm$ 2 daga fresti (sjá kafla 5.1).

Börn með PNH og aHUS

Börn með PNH og aHUS sem vega ≥ 40 kg fá meðferð samkvæmt skammtaráðleggingum fyrir fullorðna, í sömu röð.

BEKEMV má ekki gefa börnum yngri en 2 ára (sjá kafla 4.3).

Hjá börnum sem eru með PNH og aHUS sem eru eldri en 2 ára og vega minna en 40 kg er notuð eftirfarandi meðferðaráætlun fyrir BEKEMV:

Líkamsþyngd sjúklings	Upphafsmeðferð	Viðhaldsmeðferð
30 til < 40 kg	600 mg á viku fyrstu 2 vikurnar	900 mg í viku 3; síðan 900 mg aðra hverja viku
20 til < 30 kg	600 mg á viku fyrstu 2 vikurnar	600 mg í viku 3; síðan 600 mg aðra hverja viku
10 til < 20 kg	600 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg aðra hverja viku
5 til < 10 kg	300 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg þriðju hverja viku

Ecilizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með PNH sem vega minna en 40 kg. Skammtar ecilizumabs handa börnum með PNH sem vega minna en 40 kg eru þeir sömu og skammtar sem byggjast á þyngd og gefnar eru fyrir börn með aHUS. Byggt á upplýsingum um lyfjahvörf (PK)/lyfhrif hjá sjúklingum með aHUS og PNH sem fengu ecilizumabi, er búist við að þessi skömmtun, byggð á líkamsþyngd, fyrir börn muni leiða til svipaðrar verkunar og öryggis og hjá fullorðnum.

Viðbótarskammtar af BEKEMV eru nauðsynlegir samhliða plasmatöku (plasmapheresis, PP), plasmaskiptum (PE) eða innrennsli með fersku frosnu plasma (PI) eins og fram kemur hér á eftir:

Tegund plasmainngrips	Síðasti BEKEMV skammtur	Viðbótarskammtur af BEKEMV við hvert inngrip með plasmatöku/ plasmaskiptum eða innrennsli með fersku frosnu plasma	Tímasetning viðbótarskammts af BEKEMV
Plasmataka eða plasmaskipti	300 mg	300 mg við hverja plasmatöku- eða plasmaskiptalotu	Innan 60 mínútna frá hverri plasmatöku eða hverjum plasmaskiptum
	≥ 600 mg	600 mg við hverja plasmatöku- eða plasmaskiptalotu	
Innrennsli með fersku frosnu plasma	≥ 300 mg	300 mg fyrir hverja innrennslisgjöf af fersku frosnu plasma	60 mínútum fyrir hverja innrennslisgjöf af fersku frosnu plasma

Skammstafanir: PP/PE/PI = plasmatökur/plasmaskipti/plasmainnrennsli

Eftirlit með meðferð

Hjá sjúklingum með aHUS skal fylgst með einkennum segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy, TMA) (sjá kafla 4.4 Rannsóknæftirlit vegna aHUS).

Ráðlagt er að halda áfram meðferð með BEKEMV ævilangt hjá sjúklingum nema klínískar aðstæður krefjist að meðferð með BEKEMV sé hætt (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Gefa má BEKEMV sjúklingum 65 ára og eldri. Það er ekkert sem bendir til að gera þurfi sérstakar ráðstafanir við meðferð aldraðra – en reynsla af eculizumabi hjá öldruðum er enn takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Öryggi og verkun BEKEMV hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

BEKEMV á ekki að gefa með heildarskammtsinnndælingu í bláæð. BEKEMV á aðeins að gefa með innrennsli í bláæð eins og lýst er hér að neðan.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Þynnta lausn af BEKEMV á að gefa með innrennsli í bláæð á 25 - 45 mín. (35 mín. ± 10 mín.) hjá fullorðnum og 1 - 4 klst. hjá börnum yngri en 18 ára með frjálsum innrennsli, með lyfjadælu eða innrennslisdælu. Ekki er nauðsynlegt að verja þynntu BEKEMV-launsina fyrir ljósi á meðan hún er gefin sjúklingnum.

Fylgst skal með sjúklingum í eina klukkustund eftir innrennslisgjöf. Ef fram kemur aukaverkun meðan á gjöf BEKEMV stendur, má hægja á innrennslinu eða stöðva það eftir því sem læknir ákvarðar. Ef

hægt er á innrennslinu má heildartími innrennslis ekki vera lengri en tvær klukkustundir hjá fullorðnum og fjórar klukkustundir hjá börnum yngri en 18 ára.

Takmarkaðar upplýsingar um öryggi styðja innrennslis á heimili sjúklinga, mælt er með frekari varúðarráðstöfunum á heimilinu svo sem aðgengi að neyðarmeðferð við innrennslisviðbrögðum eða bráðaofnæmi.

Innrennslisviðbrögðum er lýst í köflum 4.4 og 4.8.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir eculizumabi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

BEKEMV má ekki gefa sjúklingum með arfgengt frúktósaóþol. Útiloka skal arfgengt frúktósaóþol á klínískum forsendum sem hæfa aldri áður en meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

BEKEMV má ekki gefa ungabörnum og börnum yngri en 2 ára þar sem vera má að ekki sé enn búíð að greina arfgengt frúktósaóþol hjá þeim (sjá kafla 4.4).

Meðferð með BEKEMV má ekki hefja hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4):

- með *Neisseria meningitidis* sýkingu sem ekki hefur tekist að hefta
- sem hafa ekki verið bólusettir gegn *Neisseria meningitidis* nema ef þeir fá varnandi meðferð með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki er búist við að BEKEMV hafi áhrif á vanmyndunarþátt blóðleysis hjá sjúklingum með PNH.

Meningókokkasýking

Sökum verkunarmáta BEKEMV eykur lyfið næmi fyrir meningókokkasýkingu (*Neisseria meningitidis*). Meningókokkasjúkdómur af völdum hvaða sermihóps sem er gæti komið upp. Til þess að draga úr hættu á sýkingu ber að bólusetja alla sjúklinga a.m.k. tveim vikum áður en BEKEMV er gefið, nema hættan á því að seinka meðferð með BEKEMV vegi þyngra en hættan á að fá meningókokkasýkingu. Sjúklingar sem hefja meðferð með BEKEMV innan við 2 vikum eftir að hafa fengið fjörgilda bólusetningu gegn meningókokkum verða að fá viðeigandi varnandi meðferð með sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetninguna. Mælt er með bóluefnum gegn sermihópum A, C, Y og W 135 til að koma í veg fyrir smit frá þessum meningókokkasermihópum sem venjulega eru sjúkdómsvaldandi. Einnig er mælt með bóluefni gegn sermihópi B þar sem það er tiltækt. Sjúklinga verður að bólusetja samkvæmt gildandi verklagi fyrir bólusetningar í hverju landi.

Bólusetning getur virkjað komplementa enn frekar og leitt til þess að sjúklingar með komplementmiðlaða sjúkdóma, þ.m.t. PNH og aHUS, geta fundið fyrir auknum einkennum undirliggjandi sjúkdóma, svo sem blóðrauðalosi (PNH) og TMA (aHUS). Því ætti að fylgjast vel með sjúkdómseinkennum sjúklingsins í kjölfar ráðlagðra bólusetninga.

Ekki er víst að bólusetning nægi til að koma í veg fyrir meningókokkasýkingu. Hafa skal opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun bakteríulyfja til hliðsjónar. Greint hefur verið frá alvarlegum eða lífshættulegum meningókokkasýkingum hjá sjúklingum á meðferð með eculizumabi. Sýklasótt er algeng birtingarmynd meningókokkasýkinga hjá sjúklingum sem eru á meðferð með eculizumabi (sjá kafla 4.8). Fylgst skyldi með öllum sjúklingum varðandi snemmkomin einkenni meningókokkasýkingar, og þeir metnir án tafar ef grunur leikur á sýkingu og þeim gefin viðeigandi sýklalyf ef nauðsyn krefur. Kynna skal sjúklingum slík merki og einkenni og til hvaða ráða þeir skuli taka til að leita læknis án tafar. Læknar verða að ræða ávinning og áhættu meðferðar með BEKEMV við sjúklinga og afhenda þeim bækling með upplýsingum fyrir sjúklinga og öryggiskort fyrir sjúklinga (sjá fylgiseðil með upplýsingum fyrir sjúklinga).

Aðrar almennar sýkingar

Sökum verkunarmáta BEKEMV ber að gæta varúðar við gjöf lyfsins hjá sjúklingum með virkar almennar sýkingar. Sjúklingar geta haft aukið næmi fyrir sýkingum, sérstaklega af völdum *Neisseria* og baktería sem hafa hjúp. Alvarlegar sýkingar af völdum *Neisseria* tegunda (annarra en *Neisseria meningitidis*), þar með talið dreifðar gónókokkasýkingar, hafa verið tilkynntar.

Veita skal sjúklingum upplýsingar úr fylgiseðli til þess að vekja athygli þeirra á hugsanlegum alvarlegum sýkingum og einkennum þeirra. Læknar skulu veita sjúklingum ráðleggingar um forvarnir gegn lekanda.

Viðbrögð við innrennslisgjöf

Gjöf BEKEMV getur valdið viðbrögðum við innrennslisgjöfinni eða ónæmismyndun, sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum (þ.m.t. bráðaofnæmi). Í klínískum rannsóknum sýndi 1 (0,9%) sjúklingur með útbreitt vöðvaslensfár viðbrögð við innrennslisgjöfinni sem leiddu til þess að hætta varð gjöf ecilizumabs. Engir sjúklingar með PNH eða aHUS sýndu viðbrögð við innrennslisgjöf sem leiddu til þess að hætta varð gjöf ecilizumabs. Stöðva skal gjöf BEKEMV hjá öllum sjúklingum sem fá alvarleg viðbrögð við innrennslisgjöfinni og veita þeim viðeigandi lækni meðferð.

Ónæmingargeta

Mótefni gegn ecilizumabi geta myndast meðan á meðferð með ecilizumabi stendur. Ekki hefur orðið vart við fylgni milli mótefnamyndunar og klínískrar svörunar eða aukaverkana.

Ónæmisaðgerð

Áður en sjúklingum með PNH og aHUS er gefið BEKEMV er mælt með því að þeir undirgangist ónæmisaðgerð samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir. Auk þess ber að bólusetja alla sjúklinga gegn meningókokkasýkingu a.m.k. tveim vikum áður en þeim er gefið BEKEMV, nema hættan á því að seinka meðferð með BEKEMV vegi þyngra en hættan á að fá meningókokkasýkingu. Sjúklingar sem hefja meðferð með BEKEMV innan við 2 vikum eftir að hafa fengið fjörgilda bólusetningu gegn meningókokkum verða að fá viðeigandi varnandi meðferð með sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetninguna. Mælt er með bóluefnum gegn sermihópum A, C, Y og W 135 til að koma í veg fyrir smit frá þessum meningókokkasermihópum sem venjulega eru sjúkdómsvaldandi. Einnig er mælt með bóluefni gegn sermihópi B þar sem það er tiltækt (sjá meningókokkasýkingu).

Sjúklinga yngri en 18 ára verður að bólusetja gegn sýkingum af völdum *Haemophilus influenzae* og pneumókokka og nauðsynlegt er að fylgja ráðleggingum um bólusetningar í hverju landi nákvæmlega fyrir hvern aldurshóp.

Bólusetning getur virkjað komplementa enn frekar og leitt til þess að sjúklingar með komplementmiðlaða sjúkdóma, þ.m.t. PNH og aHUS geta fundið fyrir auknum einkennum undirliggjandi sjúkdóma, svo sem blóðrauðalosi (PNH) og TMA (aHUS). Því ætti að fylgjast vel með sjúkdómseinkennum sjúklingsins í kjölfar ráðlagðra bólusetninga.

Segavarnarmeðferð

Meðferð með BEKEMV ætti ekki að breyta segavarnarmeðferð.

Rannsóknæftirlit vegna PNH

Fylgst skyldi með því hvort sjúklingar með PNH sýna merki eða einkenni um blóðrauðalos í æðum, þ.m.t. gildi laktat-dehýdrógenasa í sermi (LDH). Með sama hætti skyldi fylgst með sjúklingum með PNH, sem gefið er BEKEMV, varðandi blóðrauðalos í æðum með því að mæla LDH-gildi og vera kann að aðlaga verði skammta innan ráðlagðrar gjafaáætlunar í 14 ± 2 daga í viðhaldsmeðferðinni (á allt að 12 daga fresti).

Rannsóknæftirlit vegna aHUS

Fylgjast skal með sjúklingum með aHUS sem gefið er BEKEMV m.t.t. segaöræðakvilla með talningu blóðflagna, þéttni LDH og kreatínins í sermi og vera kann að aðlaga verði skammta innan ráðlögðu fjórtán daga $\pm$ 2 daga gjafaáætlunarinnar við viðhaldsmeðferð (allt að 12. hvern dag).

Stöðvun meðferðar við PNH

Ef sjúklingar með PNH hætta að taka BEKEMV, skal fylgjast náið með þeim með tilliti til einkenna um alvarlegt blóðrauðalos í æðum. Alvarlegt blóðrauðalos greinist af hærra LDH-gildi í sermi en áður en meðferð hófst, ásamt eftirfarandi: meira en 25% raunminnkun á PNH-klónstærð (ef ekki er um að ræða þynningu vegna blóðgjafar) á einni viku eða styttri tíma; blóðrauðapéttni < 5 g/dl eða lækkun um > 4 g/dl á einni viku eða styttri tíma; hjartaöng; breyting á andlegu ástandi; 50% aukning á kreatíníngildi í sermi; eða segamyndun. Fylgjast þarf með sérhverjum sjúklingi, sem hættir notkun BEKEMV, í a.m.k. 8 vikur til að greina alvarlegt blóðrauðalos og önnur viðbrögð.

Ef alvarlegt blóðrauðalos kemur fyrir eftir að meðferð með BEKEMV hefur verið stöðvuð koma eftirtaldir ráðstafanir/meðferðir til greina: blóðgjöf (með rauðkornapykkni) eða blóðskipti ef rauðakornafjöldinn í PNH er $> 50\%$ af heildarfjölda rauðkorna við flæðimælingu; segavarnandi meðferð; barksterar; eða endurtekin gjöf BEKEMV. Í klínískum rannsóknum á PNH hættu 16 sjúklingar á meðferð með eculizumabi. Alvarlegt blóðrauðalos kom ekki í ljós.

Stöðvun meðferðar við aHUS

Fylgikvillar segaöræðakvilla hafa komið fram hjá sumum sjúklingum aðeins 4 vikum eftir að meðferð með eculizumabi var hætt og í allt að 127 vikur eftir að meðferð var hætt. Aðeins skal íhuga að stöðva meðferðina ef hægt er að réttlæta það læknisfræðilega.

Í klínískum rannsóknum á aHUS hættu 61 sjúklingur (21 barn) á meðferð með eculizumabi og miðgildið fyrir eftirfylgnitímann var 24 vikur. Eftir að meðferð var hætt komu fram fimmtán tilvik alvarlegra fylgikvilla segaöræðakvilla hjá 12 sjúklingum og 2 tilvik alvarlegra fylgikvilla segaöræðakvilla komu fram hjá 2 sjúklingum til viðbótar sem fylgdu meðferðaráætlun með minni skömmtum af eculizumabi, sem er ekki samkvæmt samþykktri meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2). Alvarlegir fylgikvillar segaöræðakvilla komu fram hjá sjúklingum óháð því hvort þeir voru með þekkta genastökkbreytingu, mikla áhættuþætti fyrir genafjölbreytni eða sjálfsmótefni. Aðrir alvarlegir fylgikvillar komu einnig fram hjá þessum sjúklingum, þ.m.t. alvarleg versnun á nýrnastarfsemi, innlögn á sjúkrahús vegna sjúkdómsins og versnun sjúkdómsins í nýrnasjúkdóm á lokastigi með þörf á himnuskiljun. Þrátt fyrir að meðferð með eculizumabi væri hafin að nýju eftir að henni hafði verið hætt kom fram versnun í nýrnasjúkdóm á lokastigi hjá einum sjúklingi.

Ef sjúklingar með aHUS hætta meðferð með BEKEMV, skal fylgjast náið með þeim með tilliti til einkenna alvarlegra fylgikvilla segaöræðakvilla. Hugsanlega nægir eftirlit ekki til að spá fyrir um eða koma í veg fyrir alvarlega fylgikvilla segaöræðakvilla hjá sjúklingum með aHUS eftir að meðferð með BEKEMV hefur verið hætt.

Alvarlega fylgikvilla segaöræðakvilla eftir að meðferð er hætt má greina með (i) einhverjum tveimur eða endurtekinni einni tegund eftirfarandi mælinga: fækkun blóðflagna um 25% eða meira samanborið við annaðhvort grunnildi eða hámarksfjölda meðan á meðferð með BEKEMV stóð; hækkun kreatínins í sermi um 25% eða meira samanborið við grunnildi eða lægsta gildi meðan á meðferð með BEKEMV stóð; eða hækkun LDH í sermi um 25% eða meira samanborið við grunnildi eða lægsta gildi meðan á meðferð með BEKEMV stóð; eða (ii) einhverju eftirfarandi einkenna; breyting á andlegu ástandi eða flog; hjartaöng eða andnauð; eða blóðsegi.

Ef alvarlegir fylgikvillar segaöræðakvilla koma fram eftir að notkun BEKEMV er hætt, skal íhuga að hefja meðferð með BEKEMV aftur, veita stuðning með plasmatöku/plasmaskiptum, eða veita

viðeigandi stuðningsmeðferð sem beinist að sérstökum líffærum þ.m.t. nýrnaaðstoð með himnuskiljun, öndunarstuðning með öndunarvél eða segavarnarlyf.

Fræðslufni

Allir lækna- sem ætla að ávísa BEKEMV verða að tryggja að þeir þekki ávísunarleiðbeiningar fyrir lækna. Lækna- verða að ræða við sjúklinga um kosti og áhættu tengda meðferð með BEKEMV og afhenda þeim bækling með upplýsingum fyrir sjúklinga og öryggiskort sjúklinga.

Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að ef þeir fá hita, höfuðverk ásamt hita og/eða stífum hnakka eða ljósnæmi, skuli þeir tafarlaust leita til læknis þar sem þessi einkenni gætu bent til sýkingar af völdum meningókokka.

Hjálparefni með þekkta verkun

Sorbitól

Hver ml af lyfinu inniheldur 50 mg af sorbitóli (E420). Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol mega ekki nota lyfið. Hjá sjúklingum eldri en 2 ára með arfgengt frúktósaóþol getur andúð á matvælum sem innihalda frúktósa þróast sjálfkrafa og einkenni geta komið fram samhliða því (uppköst, sjúkdómar í meltingarfærum, deyfð, vaxtar- og þyngdarskerðing). Þar af leiðandi þarf að skrá ítarlega sjúkrasögu hvers sjúklings hvað varðar einkenni um arfgengt frúktósaóþol áður en BEKEMV er gefið. Ef lyfið er gefið fyrir slysi og grunur leikur á frúktósaþoli verður að stöðva innrennslið strax, endurheimta eðlileg blóðsykursgildi og ná stöðugri virkni líffæra á gjörgæslu (sjá kafla 4.3).

Vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá ungabörnum og börnum (yngri en 2 ára). Gjöf lyfja sem innihalda sorbitól/frúktósa í bláæð getur verið lífshættuleg fyrir þessa einstaklinga og ekki má gefa þau þessum aldurshópi (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Natríum

Hettuglós með BEKEMV innihalda minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. eru sem næst natríumlaus. Við þynningu með 5% glúkósalausn er lyfið sem næst natríumlaust.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir inndælingu inniheldur lyfið 0,34 g af natríum í hverjum 180 ml við hámarksskammt, sem jafngildir 17,0% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Eftir þynningu með natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) lausn fyrir inndælingu inniheldur lyfið 0,18 g af natríum í hverjum 180 ml við hámarksskammt, sem jafngildir 9,0% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 3,0 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglas (30 ml hettuglas) sem jafngildir 0,3 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir fullorðna sjúklinga og börn sem vega meira en 10 kg og jafngildir 0,6 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir börn sem vega 5 til <10 kg. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Vegna mögulegrar hamlandi verkunar eculizumabs á komplimentháð frumudrepandi áhrif rituximabs, gæti eculizumab dregið úr væntum lyfhrifum rituximabs.

Sýnt hefur verið fram á að plasmaskipti (PE), plasmataka (PP), innrennsli með fersku frosnu plasma (PI) lækka þéttni eculizumabs í sermi. Við þessar aðstæður er nauðsynlegt að gefa viðbótarskammt af eculizumabi. Sjá leiðbeiningar í kafla 4.2 ef um er að ræða samhliða meðferð með PE, PP eða PI. Samhliða notkun eculizumabs og immúnóglóbúlíns í bláæð (i.v. Ig) getur dregið úr virkni eculizumabs. Fylgjast skal náið með minni verkun eculizumabs.

Samhliða notkun eculizumabs og blokka á FcRn-viðtaka nýbura getur minnkað altæka útsetningu og dregið úr virkni eculizumabs. Hafa skal náið eftirlit með tilliti til minnkaðrar verkunar eculizumabs.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Hafa skal í huga notkun öruggrar getnaðarvarnar hjá konum á barneignaraldri til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir síðasta meðferðarskammt af eculizumabi.

Meðganga

Engar fullnægjandi samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar á notkun eculizumabs hjá konum á meðgöngu. Takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þuganir) um notkun eculizumab á meðgöngu benda ekki til aukinnar hættu á vansköpun fósturs eða eiturvekunum á fóstur eða nýbura. Engu að síður er um óvissu að ræða þar sem fullnægjandi samanburðarrannsóknir hafa ekki verið gerðar. Því er mælt með einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með eculizumabi er hafin hjá konum á meðgöngu og meðan á meðferð stendur. Sé slík meðferð talin nauðsynleg meðan á meðgöngu stendur er mælt með nánú eftirliti með móður og fóstri samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum.

Dýrarannsóknir á áhrifum eculizumabs á æxlun hafa ekki verið gerðar (sjá kafla 5.3).

Þekkt er að manna IgG fer yfir fylgju hjá mönnum og því gæti eculizumab hugsanlega komið í veg fyrir virkni endakomplementa í blóðrás fóstursins. Því skal ekki nota BEKEMV á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Brjóstagið

Ekki er búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti þar sem takmarkaðar upplýsingar benda til þess að eculizumab skiljist ekki út í brjóstamjólk. Hins vegar, vegna þess að fyrirliggjandi upplýsingar eru takmarkaðar, skal íhuga ávinning af brjóstagið fyrir þroska og heilsu barnsins, klínísku þörf móðurinnar fyrir eculizumab og hugsanlegar aukaverkanir á barn á brjósti af eculizumabi og af undirliggjandi sjúkdómi móðurinnar.

Frjósemi

Ekki hafa verið gerðar neinar sértækar rannsóknir á áhrifum eculizumabs á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

BEKEMV hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Stuðningsgögn um öryggi fengust úr 33 klínískum rannsóknum sem tóku til 1.555 sjúklinga sem fengu ecilizumab í mismunandi komplementmiðluðum sjúkdómshópum, þ.m.t. PNH, aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári og sjóntaugar- og mænubólgu. Algengasta aukaverkunin var höfuðverkur (kom aðallega fyrir í upphafsfasa skömmtnar) og alvarlegasta aukaverkunin var sýking af völdum meningókokka.

Tafla með lista yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanirnar sem komu fram eftir að lyfið var sett á markað og í klínískum rannsóknum með ecilizumabi, þ.m.t. á PNH, aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári og sjóntaugar- og mænubólgu, sem er lokið. Aukaverkanir sem greint var frá í tíðni sem var mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$) eða mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) af völdum ecilizumabs eru skráðar samkvæmt líffæraflokkum og völdum skilgreiningum (preferred terms). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum með ecilizumabi, þ.m.t. á sjúklingum með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár og sjóntaugar- og mænubólgu, sem og eftir að lyfið kom á markað

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Lungnabólga, Sýking í efri öndunarvegi, Berkjubólga, Nefkoksbole, Þvagfærasýking, Áblástur	Meningókokkasýking ^b , Sýklasótt, Sýklasóttarlost, Lífhimnubólga, Sýking í neðri öndunarvegi, Sveppasýking, Veirusýking, Ígerð ^a , Húðbeðsbólga, Inflúensa, Sýking í meltingarvegi, Blöðrubólga, Sýking, Skútabólga, Tannholdsbole	Sýking af völdum <i>Aspergillus</i> ^c , Liðbole af völdum baktería ^c , Lekandasýking í þvag- og kynvegi, Sýking af völdum <i>Haemophilus</i> , Kossageit
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)				Illkynja sortuæxli, Mergmisþroski (myelodysplastic syndrome)
Blöð og eitlar		Hvítkoma fæð, Blöðleysi	Blöðflagna fæð, Eitilfrumna fæð	Blöðrauða los*, Óeðlilegur storkuþáttur, Kekkjun rauðra blöðkorna, Storkutruflanir
Ónæmiskerfi			Bráðaofnæmisviðbrögð, Ofnæmi	
Innkirtlar				Graves-sjúkdómur
Efnaskipti og næring			Minnkuð matarlyst	
Geðræn vandamál		Svefnleysi	Þunglyndi, Kvíði, Skapsveiflur, Svefntruflanir	Ovenjulegir draumar

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
Taugakerfi	Höfuðverkur	Sundl	Náladofi, Skjálfti, Bragðskynstruflun, Yfirlið	
Augu			Þokusýn	Erting í augnslímhúð
Eyru og vöðundarhús			Eymasuð, Svimi	
Hjarta			Hjartsláttarónot	
Æðar		Háþrýstingur	Aukinn háþrýstingur, Lágur blóðþrýstingur, Hitakóf, Æðakvilli	Margúll
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		Hósti, Verkir í munni og koki	Andþyngsli, Blóðnasir, Hálsærindi, Nefstífla, Nefrennsli	
Meltingarfæri		Niðurgangur, Uppköst, Ógleði, Kviðverkir	Hægðatregða, Meltingaróþægindi, Þaninn kviður	Bakflæðissjúkdómur, Verkir í tannholdi
Lifur og gall				Gula
Húð og undirhúð		Útbrot, Kláði, Hárlös	Ofsakláði, Roðapöt, Depilblæðingar, Ofsvitnun, Húðþurrkur, Húðbólga	Aflitun húðar
Stoðkerfi og bandvefur		Liðverkir, Vöðvaverkir, Útlíma verkir	Vöðvakrampar, Beinverkir, Bakverkir, Hálsverkir	Kjálkastjarfi, Þroti í liðum
Nýru og þvægfæri			Skert nýmastarfsemi, Þvaglástregða, Blóð í þvagi	
Æxlunarfæri og brjóst			Sjálfkrafa ris getnaðarlims	Tíðatruflanir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Sótthiti, Þreyta, Inflúensulík veikindi	Bjúgur, Óþægindi fyrir brjósti, Máttleysi, Brjóstverkur, Verkur á innrennslisstað, Hrollur	Lyf fer utan æðar, Náladofi á stungustað, Hitatilfinning
Rannsóknaniðurstöður			Hækkun alanín amínótransferasa, Hækkun aspartat amínótransferasa, Hækkun gammaglutamýl-transferasa, Lækkuð blóðkornaskil, Lækkaður blóðrauði	Jákvætt Coombs próf ^c
Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Viðbrögð við innrennslisgjöf		

Innifaldar rannsóknir: astmi (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), húð- og vöðvaþroti (C99-006), þrálátt útbreitt vöðvaslensfár (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), sjóntaugar- og mænubólga (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), sjálfvakin nýrahnöðrahimmubólga (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),

psóríasis (C99-007), iktsýki (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), rauðir úlfar (C97-002). MedDRA útgáfa 26.1.

* Sjá „Lýsing á völdum aukaverkunum“.

^a Ígerð felur í sér eftirfarandi aukaverkanir (kjörheiti): ígerð í útlím, ígerð í ristli, ígerð í nýra, ígerð undir húð, tannígerð, ígerð í lifur, endaþarmsgrenndarkýli, endaþarmskýli.

^b Meningókokkasýking felur í sér eftirfarandi aukaverkanir (kjörheiti): meningókokkasýking, sýklasótt af völdum meningókokka, heilahimnubólga af völdum meningókokka.

^c Aukaverkanir sem komu fram í tilkynningum eftir markaðssetningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í öllum klínísku rannsóknunum var alvarlegasta aukaverkunin sýklasótt af völdum meningókokka sem er algeng birtingarmynd meningókokkasýkinga hjá sjúklingum sem eru á meðferð með eculizumabi (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um önnur tilvik *Neisseria* tegunda, þar með talið sýklasóttar af völdum *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflavia* og ótiltekinna *Neisseria* tegunda.

Mótefni gegn eculizumabi greindust hjá sjúklingum með PNH og aHUS. Eins og um er að ræða með öll prótein er möguleiki á ónæmismyndun.

Greint hefur verið frá rauðalostilvikum við aðstæður þar sem gleymst hefur að taka skammt af eculizumabi, eða hann verið tekinn of seint í klínískum rannsóknum á PNH (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá tilvikum fylgikvilla segaöræðakvilla þegar gleymst hefur eða tafist að taka skammt af eculizumabi í klínískum rannsóknum á aHUS (sjá kafla 4.4).

Börn

Hjá börnum og unglingum með PNH (á aldrinum 11 ára til yngri en 18 ára) sem tóku þátt í rannsókn M07-005 á PNH hjá börnum var öryggi við notkun svipað og kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með PNH. Algengasta skráða aukaverkunin hjá börnum var höfuðverkur.

Hjá börnum með aHUS (á aldrinum 2 mánaða til yngri en 18 ára) sem tóku þátt í aHUS rannsóknum C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003, virtist öryggi við notkun svipað og kom fram hjá fullorðnum með aHUS. Öryggi við notkun virðist vera svipað hjá mismunandi aldurshópum barna.

Aðrir sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki var greint frá neinum heildarmun á öryggi á milli aldraðra (≥ 65 ára) og yngri sjúklinga með þrálátt útbreitt vöðvaslensfár (< 65 ára) (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með aðra sjúkdóma

Upplýsingar um öryggi úr öðrum klínískum rannsóknum

Upplýsingar sem styðja öryggi hafa verið fengnar úr 12 klínískum rannsóknum sem er lokið á 934 sjúklingum sem gefið var eculizumab sem tilheyrðu mismunandi sjúkdómahópum öðrum en PNH, aHUS, þrálátu útbreiddu vöðvaslensfári eða sjóntaugar- og mænubólgu. Einn óbólusettur sjúklingur, sem var greindur með sjálfvakta nýrahnoðrahimnubólgu, fékk meningókokkamengisbólgu.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með aðra sjúkdóma en PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár eða sjóntaugar- og mænubólgu voru svipaðar þeim sem sjúklingar með PNH, aHUS, þrálátt útbreitt vöðvaslensfár eða sjóntaugar- og mænubólgu greindu frá (sjá töflu 1 fyrir ofan). Engar sérstakar aukaverkanir hafa komið fram í þessum klínísku rannsóknum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um ofskömmtnun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Komplement-tálmar, ATC-flokkur: L04AJ01

BEKEMV er líftæknilýfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu; www.ema.europa.eu.

BEKEMV er mannaaðlagad, einstofna raðbrigðamótefni IgG_{2/4κ} sem binst C5-komplementpróteini manna og kemur í veg fyrir virkjun endakomplements. BEKEMV-mótefni inniheldur mannasvæði sem alltaf er hið sama og músasvæði sem eru bindiákvæðandi og tengd eru breytilegum létt- og þungkeðjusvæðum manna. BEKEMV er gert úr 448 þungum amínósýrukeðjum og tveim 214 amínósýruléttkeðjum með mólþyngd u.þ.b. 148 kDa.

BEKEMV er framleitt í CHO frumulínu og hreinsað með samsækni- og jónaskiptalitskiljun. Framleiðsla virka efnisins felur m.a. í sér sérstaka veiruhömlun og brotnámsskref.

Verkunarháttur

Ecilizumab, hið virka efni BEKEMV, er hemill á endakomplement sem binst sértækt við komplementpróteinið C5 af mikilli sækni og hamlar þannig skiptingu þess í C5a og C5b og kemur í veg fyrir myndun komplementsamstæðunnar C5b-9. Ecilizumab varðveitir snemmkomna þætti komplementvirkjunar sem eru nauðsynlegir fyrir opsónun örvera og úthreinsun ónæmissamstæðna.

Hjá sjúklingum með PNH hindrar meðferð með BEKEMV stjórnlausa endakomplementvirkni og þannig komplementmiðlað blóðrauðalos í æðum.

Hjá flestum sjúklingum með PNH nægir ecilizumabstyrkur í sermi, sem nemur u.þ.b. 35 mÍkróg/ml til nær algerrar hömlunar á endakomplementmiðluðu blóðrauðalosi í æðum.

Langvarandi gjöf BEKEMV olli hraðri og viðvarandi minnkun á komplementmiðluðu blóðrauðalosi hjá sjúklingum með PNH.

Hjá sjúklingum með aHUS hindrar meðferð með ecilizumabi stjórnlausa endakomplementvirkjun og þannig komplementmiðlaða segaöræðakvilla. Allir sjúklingar sem fengu meðferð með ecilizumabi, skv. ráðleggingum, sýndu skjóta og viðvarandi minnkun á endakomplementvirkni. Hjá öllum sjúklingum með aHUS, nægir ecilizumbabstyrkur í sermi sem nemur u.þ.b. 50 - 100 mÍkróg/ml til nær algerrar hömlunar á endakomplementvirkni.

Langvarandi gjöf ecilizumabs leiddi til skjótrar og viðvarandi minnkunar á komplementmiðluðum segaöræðakvilla hjá sjúklingum með aHUS.

Verkun og öryggi

Blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til (PNH)

Öryggi og verkun eculizumabs hjá PNH-sjúklingum með blóðrauðalos var metið í tvíblindri, 26 vikna, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu (C04-001). PNH-sjúklingar voru einnig teknir til meðferðar með eculizumabi í einsarms 52 vikna rannsókn (C04-002) og í langtímaframhaldsrannsókn (E05-001). Sjúklingarnir fengu meningókokkabólusetningu áður en þeim var gefið eculizumab. Í öllum rannsóknunum var skammtur eculizumab 600 mg á 7 ± 2 daga fresti í fjórar vikur og síðan 900 mg 7 ± 2 dögum síðar, og svo 900 mg á 14 ± 2 daga fresti á meðan rannsókn stóð. Eculizumab var gefið sem innrennsli í bláæð á 25 – 45 mínútum (35 mín. $\pm$ 10 mín.). Einnig var byrjað á skráningu með áhorfi og án inngrips hjá sjúklingum með PNH (M07-001) í því skyni að lýsa eiginleikum eðlilegrar framvindu PNH hjá sjúklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður og klínískum niðurstöðum meðan á meðferð með eculizumabi stóð.

Í rannsókninni C04-001 (TRIUMPH) fengu PNH-sjúklingar, sem höfðu fengið a.m.k. fjórar blóðgjafir á undanförnum 12 mánuðum, höfðu 10% af PNH-frumum staðfest með frumuflæðimælingu, og blóðflagnatalningu sem nam a.m.k. 100.000/míkrólítra, ýmist eculizumab ($n = 43$) eða lyfleysu ($n = 44$). Fyrir slembiröðun í hópa gengust allir sjúklingar undir upphafseftirlit í tiltekinn tíma til þess að fá staðfestingu á þörf fyrir rauðkornablóðgjöf og til að fá staðfestingu á blóðrauðastyrk („viðmiðunarmarkið“) sem skilgreinir niðurstöðu blóðrauðastöðugleika og árangur blóðgjafar. Viðmiðunarmark blóðrauða var lægra en eða jafnt 9 g/dl hjá sjúklingum með einkenni og lægra en eða jafnt 7 g/dl hjá sjúklingum án einkenna. Aðalendapunktur verkunar voru blóðrauðastöðugleiki (sjúklingar, sem viðhéldu blóðrauðastyrk allan 26 vikna tímann ofan við viðmiðunarmark blóðrauða og komust hjá rauðblóðkornagjöf allan 26 vikna tímann) og þörf fyrir blóðgjöf. Þreyta og heilsutengd lífsgæði voru aukaendapunktur sem skipta máli.

Fylgst var með blóðrauðalosi einkum með því að mæla LDH-gildi og hlutfall PNH-rauðkorna var mælt með frumuflæðimælingu. Sjúklingum sem fengu segavarnarlyf og barkstera til óstaðbundinnar notkunar (systemic) fyrir, voru gefin þessi lyf áfram. Í upphafi rannsóknar var nokkuð jöfn dreifing á helstu sérkennum sjúklinga (sjá töflu 2).

Í rannsókn án samanburðarhóps, C04-002 (SHEPHERD), var PNH-sjúklingum, sem höfðu fengið blóðgjöf a.m.k. einu sinni undanfarna 24 mánuði, og með a.m.k. 30.000 blóðflögur/míkrólítra, gefið eculizumab á 52 vikna tímabili. Á sama tíma fengu þeir einnig önnur lyf, m.a. fengu 63% sjúklinganna segavarnarlyf og 40% sjúklinganna fengu barkstera til óstaðbundinnar notkunar. Sérkenni sjúklinga við upphaf rannsóknar eru sýnd í töflu 2.

Tafla 2. Lýðfræðiupplýsingar og sérkenni sjúklinga í rannsóknum C04-001 og C04-002

	C04-001		C04-002
Mælistærð	Lyfleysa N = 44	Eculizumab N = 43	Eculizumab N = 97
Meðalaldur (staðalfrávik)	38,4 (13,4)	42,1 (15,5)	41,1 (14,4)
Kyn - konur (%)	29 (65,9)	23 (53,5)	49 (50,5)
Saga um vanmyndunarblóðleysi eða MDS (%)	12 (27,3)	8 (18,7)	29 (29,9)
Samhliða gjöf segavarnarlyfja (%)	20 (45,5)	24 (55,8)	59 (61)
Samhliða meðferð með sterum/ónæmisbælandi meðferð (%)	16 (36,4)	14 (32,6)	46 (47,4)
Meðferð stöðvuð	10	2	1
PRBC undanfarna 12 mánuði (miðgildi (Q1,Q3))	17,0 (13,5; 25,0)	18,0 (12,0; 24,0)	8,0 (4,0; 24,0)
Meðalblóðrauðagildi (g/dl) við viðmiðun (staðalfrávik)	7,7 (0,75)	7,8 (0,79)	N/A

	C04-001		C04-002
Mælistærð	Lyfleysa N = 44	Ecilizumab N = 43	Ecilizumab N = 97
LDH-gildi fyrir meðferð (miðgildi, ein./l)	2.234,5	2.032,0	2.051,0
Óbundinn blóðrauði í upphafi (miðgildi, mg/dl)	46,2	40,5	34,9

Í TRIUMPH-rannsókninni fengu sjúklingar, sem gefið var ecilizumab, marktækt minna ($p < 0,001$) blóðrauðalos sem leiddi til bóta á blóðleysi sem kom fram með auknum stöðugleika í blóðrauða og minni þörf fyrir rauðkornablóðgjafir í samanburði við sjúklinga sem gefin var lyfleysa (sjá töflu 3). Slík áhrif komu fram hjá sjúklingum innan hinna þriggja rauðkornablóðgjafarlaga (4 - 14 einingar; 15 – 25 einingar; > 25 einingar). Að liðnum þrem vikum í ecilizumab-meðferð sögðust sjúklingarnir vera minna þreyttir og hafa öðlast aukin heilsutengd lífsgæði. Vegna stærðar rannsóknarúrtaksins og tímalengdar reyndist ekki unnt að ákvarða áhrif ecilizumabs á segamyndun. Í SHEPHERD-rannsókninni luku 96 af 97 skráðum sjúklingum rannsókninni (en einn sjúklingur dó í kjölfar segamyndunar). Minnkun á blóðrauðalosi í æðum, mælt í LDH-gildi í sermi, var viðhaldið á meðferðartímanum og leiddi til minni þarfar fyrir blóðgjöf, minni þarfar fyrir rauðkornablóðgjöf og minni þreytu (sjá töflu 3).

Tafla 3. Niðurstöður varðandi verkun í rannsóknum C04-001 og C04-002

	C04-001			C04-002*	
	Lyfleysa N = 44	Ecilizumab N = 43	P-gildi	Ecilizumab N = 97	P-gildi
Hundraðshlutfall sjúklinga með stöðugt blóðrauðagildi við lok rannsóknar	0	49	<0,001	Á ekki við	
Rauðkornagjöf meðan á meðferð stóð (miðgildi)	10	0	<0,001	0	<0,001
Sloppið við blóðgjöf meðan á meðferð stóð	0	51	<0,001	51	<0,001
LDH-gildi við lok rannsóknar (miðgildi, ein./l)	2.167	239	<0,001	269	<0,001
Flatarmál undir þéttiferlinum (AUC) LDH við lok rannsóknar (miðgildi, ein./l × dagar)	411.822	58.587	<0,001	-632.264	<0,001
Óbundinn blóðrauði við lok rannsóknar (miðgildi, mg/dl)	62	5	<0,001	5	<0,001
FACIT-þreyta (virknistærð)		1,12	<0,001	1,14	<0,001

* Niðurstöður rannsóknar C04-002 miðast við samanburð fyrir og eftir meðferð.

Af 195 sjúklingum, sem hófu þátttöku í rannsóknunum C04-001, C04-002 og öðrum upphafs-rannsóknum, tóku PNH-sjúklingar, sem gefið var ecilizumab, þátt í langtímaframhaldsrannsókn (E05-001). Allir sjúklingarnir sýndu minnkun á blóðrauðalosi í æðum í allan þann tíma sem þeim var gefið ecilizumab, sem var á bilinu 10 til 54 mánuðir. Færri tilfelli segamyndunar komu fram meðan á ecilizumab meðferð stóð en á jafnlöngu tímabili fyrir meðferðina. Hins vegar hefur verið sýnt fram á þetta í klínískum rannsóknum án samanburðarhópa.

Stuðst var við PNH-skrána (M07-001) við mat á verkun ecilizumabs hjá sjúklingum með PNH en enga sögu um gjöf rauðra blóðkorna. Þessir sjúklingar voru með mjög virkan sjúkdóm samkvæmt skilgreiningu sem fól í sér hækkuð gildi fyrir blóðrauðalos ($LDH \geq 1,5 \times ULN$) og að eitt eða fleiri af tengdum klínískum einkennum væru til staðar: þreyta, blóðrauðamiga, kviðverkur, mæði, blóðleysi (blóðrauði < 100 g/l), alvarlegt æðaáfall (þ.m.t. segamyndun), kyngingartregða eða rístruflun.

Í PNH-skránni kom fram minnkun á blóðrauðalosi og tengdum einkennum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eculizumab. Eftir 6 mánuði komu fram marktækt ($p < 0,001$) lægri LDH-gildi (miðgildi LDH 305 ein./l; tafla 4). Enn fremur fundu 74% sjúklinganna með enga sögu um blóðkornagjöf og sem fengu eculizumab fyrir bata með klínísku þýðingu á FACIT-þreytukvarðanum (þ.e. stigaaukning um 4 stig eða meira) og 84% á EORTC-þreytukvarðanum (þ.e. lækkun um 10 stig eða meira).

Tafla 4. Niðurstöður verkunar (LDH-gildi og FACIT-þreyta) hjá sjúklingum með PNH og enga sögu um blóðgjöf í M07-001

	M07-001
Breyta	Eculizumab Engin blóðgjöf
LDH-gildi í upphafi (miðgildi, ein./l)	N = 43 1.447
LDH-gildi eftir 6 mánuði (miðgildi, ein./l)	N = 36 305
FACIT-þreyta, stig í upphafi (miðgildi)	N = 25 32
FACIT-þreyta, stig við síðasta fyrirbyggjandi mat (miðgildi)	N = 31 44

FACIT-þreyta er metin á kvarðanum 0 - 52 þar sem hærri gildi merkja minni þreytu

Ódæmigert blóðlýsubvægitrunarheilkenni (aHUS)

Gögn frá 100 sjúklingum í fjórum framvirkum samanburðarrannsóknum, þremur hjá fullorðnum og unglingum (C08-002A/B, C08-003A/B og C10-004) og einni hjá börnum og unglingum (C10-003) og 30 sjúklingum í einni afturvirkri rannsókn (C09-001r) voru notaðar til að meta verkun eculizumabs við meðferð við aHUS.

C08-002A/B rannsóknin var framvirk, opin, samanburðarrannsókn sem safnaði saman sjúklingum í upphafsfasa aHUS með staðfest klínísk einkennum segaöræðakvilla, með fjölda blóðflagna $\leq 150 \times 10^9/l$ þrátt fyrir plasmatóku/plasmaskipti, og LDH og kreatínín í sermi yfir efri eðlilegum mörkum.

C08-003A/B rannsóknin var framvirk, opin, samanburðarrannsókn sem safnaði saman sjúklingum með lengra komið aHUS, án greinilegra vísbendinga um klínísk einkennum segaöræðakvilla og sem fóru í plasmatóku/plasmaskipti í langan tíma (≥ 1 plasmataka/plasmaskipti aðra hverja viku og ekki meira en 3 plasmatókur/plasmaskipti/viku í a.m.k. 8 vikur fyrir fyrsta skammt). Sjúklingar í báðum framvirku rannsóknunum fengu meðferð með eculizumabi í 26 vikur og flestir sjúklinganna voru skráðir til þátttöku í langtíma, opna, framhaldsrannsókn. Allir sjúklingar sem tóku þátt í báðum framvirku rannsóknunum voru með þétni ADAMTS-13 yfir 5%.

Sjúklingar fengu bólusetningu gegn meningókokkum áður en þeir fengu eculizumab eða fengu varnandi meðferð með viðgeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikur eftir bólusetningu. Í öllum rannsóknum var skammturinn af eculizumabi hjá fullorðnum og unglingum með aHUS 900 mg á 7 ± 2 daga fresti í 4 vikur, fylgt eftir með 1.200 mg 7 ± 2 dögum síðar og svo 1.200 mg á 14 ± 2 daga fresti meðan á rannsókninni stóð. Eculizumab var gefið sem innrennsli í bláæð á 35 mínútum. Meðferðaráætlun hjá börnum og unglingum sem vógu innan við 40 kg var skilgreind í samræmi við lyfjahvarfalíkan sem greindi ráðlagðan skammt og skammtaáætlun miðað við líkamsþyngd (sjá kafla 4.2).

Aðalendapunktur voru m.a. breytingar á fjölda blóðflagna frá grunnildi í C08-002A/B rannsókninni og ástand án segaöræðakvilla (TMA) tilvika í C08-003A/B rannsókninni. Viðbótar endapunktur voru m.a. tíðni TMA inngripa, blóðmeinafræðilegur bati, alger TMA svörun, breytingar á LDN, nýrnastarfsemi og lífsgæðum. Ástand án TMA tilvika var skilgreint sem 12 vikur án eftirfarandi: fækkun blóðflagna um $> 25\%$ frá grunnildi, plasmataka/plasmaskipti, ný himnuskiljun. TMA inngríp voru skilgreind sem plasmataka/plasmameðferð eða ný himnuskiljun. Blóðmeinafræðilegur bati var skilgreindur sem eðlilegur fjöldi blóðflagna og LDN þétni í jafnvægi í ≥ 2 mælingar í röð í ≥ 4 vikur. Alger TMA svörun var skilgreind sem blóðmeinafræðilegur bati og $\geq 25\%$ lækkun kreatíníns í sermi sem hélst í ≥ 2 mælingar í röð í ≥ 4 vikur. Séreinkenni í upphafi eru sýnd í töflu 5.

Tafla 5. Lýðfræðiupplýsingar og sérkenni sjúklinga í C08-002A/B og C08-003A/B

Breyta	C08-002A/B	C08-003A/B
	Ecilizumab N = 17	Ecilizumab N = 20
Tími frá fyrstu greiningu að skimun í mánuðum, miðgildi (lægst, hæst)	10 (0,26, 236)	48 (0,66, 286)
Tími frá yfirstandandi klínískum TMA einkennum að skimun í mánuðum, miðgildi (lægst, hæst)	< 1 (< 1, 4)	9 (1, 45)
Fjöldi plasmatakna/plamaskipta gegn yfirstandandi klínískum einkennum TMA, miðgildi (lægst, hæst)	17 (2, 37)	62 (20, 230)
Fjöldi plasmatakna/plamaskipta á 7 dögum fyrir fyrsta skammt af ecilizumabi, miðgildi (lægst, hæst)	6 (0, 7)	2 (1, 3)
Fjöldi blóðflagna í upphafi ($\times 10^9/l$), meðaltal (staðalfrávik)	109 (32)	228 (78)
LDH í upphafi (efri mörk), meðaltal (staðalfrávik)	323 (138)	223 (70)
Sjúklingar án greindrar stökkbreytingar, n (%)	4 (24)	6 (30)

Sjúklingar í aHUS rannsókn C08-002A/B fengu ecilizumab í að lágmarki 26 vikur. Eftir að hafa lokið upphaflega 26 vikna meðferðartímabilinu, héldu flestir sjúklinganna áfram að fá ecilizumabs með því taka þátt í framhaldsrannsókn. Í aHUS rannsókn C08-002A/B var miðgildi tímalengdar meðferðar með ecilizumabis um það bil 100 vikur (á bilinu: 2 vikur til 145 vikur).

Minnkun á virkni endakomplementa og fjölgun blóðflagna miðað við upphafsgildi komu fram eftir að meðferð með ecilizumabi var hafin. Minnkun á virkni endakomplementa kom fram hjá öllum sjúklingum eftir að meðferð með ecilizumabi var hafin. Í töflu 6 eru teknar saman niðurstöður varðandi verkun í aHUS rannsókn C08-002A/B. Gildi allra endapunkta verkunar breyttust til batnaðar eða stóðu í stað í 2 ár meðan á meðferð stóð. Allir þeir sem svöruðu náðu algerri TMA svörun. Þegar meðferð var haldið áfram í meira en 26 vikur náðu og viðhéldu tveir sjúklingar til viðbótar algerri TMA svörun vegna þess að LDH náði aftur eðlilegu gildi (1 sjúklingur) og lækun varð á kreatíníni í sermi (2 sjúklingar).

Nýrnastarfsemi, mæld með áætluðum gauksúlunarhraða (eGFR), batnaði og viðhélst meðan á meðferð með ecilizumabi stóð. Fjórir sjúklinganna fimm sem þörfuðust himnuskiljunar þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni gátu sleppt himnuskiljun meðan á rannsókninni stóð og þörf fyrir himnuskiljun breyttist hjá einum sjúklingi. Sjúklingar greindu frá bættum heilsutengdum lífsgæðum (QoL).

Í aHUS rannsókn C08-002A/B var svörun við ecilizumabi svipuð hjá sjúklingum með eða án greindra stökkbreytinga á genum sem tákna prótein sem stýra komplementum (complement regulatory factor proteins).

Sjúklingar í aHUS rannsókn C08-003A/B fengu ecilizumab í að lágmarki 26 vikur. Eftir að hafa lokið 26 vikna upphafsmeðferðartímabilinu, héldu flestir sjúklinganna áfram að fá ecilizumab með því taka þátt í framhaldsrannsókn. Í aHUS rannsókn C08-003A/B var miðgildi tímalengdar meðferðar með ecilizumabi um það bil 114 vikur (á bilinu: 26 til 129 vikur). Í töflu 6 eru teknar saman niðurstöður varðandi verkun í aHUS rannsókn C08-003A/B. Í aHUS C08-003A/B var svörun við ecilizumabi svipuð hjá sjúklingum með eða án greindra stökkbreytinga á genum sem tákna prótein sem stýra komplementum (complement regulatory factor proteins). Minnkun á virkni endakomplementa kom fram hjá öllum sjúklingum eftir að meðferð með ecilizumabi var hafin. Gildi allra endapunkta verkunar breyttust til batnaðar eða stóðu í stað í 2 ár meðan á meðferð stóð. Allir þeir sem svöruðu náðu algerri TMA svörun. Þegar meðferð var haldið áfram í meira en 26 vikur náðu og viðhéldu sex sjúklingar til viðbótar algerri TMA svörun vegna lækkunar á kreatíníni í sermi. Enginn sjúklingur þurfti á nýrri himnuskiljun að halda með ecilizumabi. Nýrnastarfsemi, mæld með áætluðum gauksúlunarhraða (eGFR), batnaði meðan á meðferð með ecilizumabi stóð.

Tafla 6. Niðurstöður varðandi verkun í framvirkum rannsóknum á aHUS, C08-002A/B og C08-003A/B

	C08-002A/B N = 17		C08-003A/B N = 20	
	Eftir 26 vikur	Eftir 2 ár ¹	Eftir 26 vikur	Eftir 2 ár ¹
Eðlilegur fjöldi blóðflagna næst Allir sjúklingar, n (%) (95% CI) Sjúklingar með óeðlileg grunngildi, n/n (%)	14 (82) (57-96) 13/15 (87)	15 (88) (64-99) 13/15 (87)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)	18 (90) (68-99) 1/3 (33)
Ástand án TMA tilvika, n (%) (95% CI)	15 (88) (64-99)	15 (88) (64-99)	16 (80) (56-94)	19 (95) (75-99)
Tíðni TMA inngripa Tíðni á dag fyrir gjöf eculizumabs, miðgildi (lægst, hæst) Tíðni á dag meðan á gjöf eculizumabs stendur, miðgildi (lægst, hæst) P-gildi	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) P < 0,0001	0,88 (0,04; 1,59) 0 (0; 0,31) P < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 P < 0,0001	0,23 (0,05; 1,09) 0 P < 0,0001
Bati langvinns nýrnasjúkdóms ≥ 1 stig, n (%) (95% CI)	10 (59) (33-82)	12 (71) (44-90)	7 (35) (15-59)	12 (60) (36-81)
Breyting á eGFR ml/mín./1,73 m ² : miðgildi (bil)	20 (-1; 98)	28 (3; 82)	5 (-1; 20)	11 (-42; 30)
eGFR aukning ≥ 15 ml/mín./1,73 m ² , n (%) (95% CI)	8 (47) (23-72)	10 (59) (33-82)	1 (5) (0-25)	8 (40) (19-64)
Breyting á blóðrauða > 20 g/l, n (%) (95% CI)	11 (65) (38-86) ²	13 (76) (50-93)	9 (45) (23-68) ³	13 (65) (41-85)
Blóðmeinafræðilegur bati, n (%) (95% CI)	13 (76) (50-93)	15 (88) (64-99)	18 (90) (68-99)	18 (90) (68-99)
Alger TMA svörun, n (%) (95% CI)	11(65) (38-86)	13(76) (50-93)	5 (25) (9-49)	11(55) (32-77)

¹ Við lok gagnasöfnunar (at data cut-off) (20. apríl 2012)

² Rannsókn C008-002: 3 sjúklingar fengu ESA sem var hætt eftir að meðferð með eculizumabi var hafin

³ Rannsókn C008-003: 8 sjúklingar fengu ESA sem var hætt hjá 3 þeirra eftir að meðferð með eculizumabi var hafin

Í aHUS rannsókn C10-004 var tekinn inn 41 sjúklingur sem hafði einkenni segaöræðakvilla (TMA). Til þess að vera teknir inn í rannsóknina þurftu sjúklingar að hafa blóðflagnafjölda < eðlileg neðri mörk (lower limit of normal range, (LLN)), merki um blóðlýsu svo sem hækkun á LDH í sermi og kreatínín í sermi yfir eðlilegum efri mörkum, án þarfar fyrir langvinna blóðskilun. Miðgildi aldurs sjúklinga var 35 ár (á bilinu 18 til 80 ára). Allir sjúklingarnir sem teknir voru inn í aHUS-rannsóknina C10-004 voru með þéttni ADAMTS-13 yfir 5%. Fimmtíu og eitt prósent sjúklinga höfðu greinda stökkbreytingu á stýriþáttum komplementa eða sjálfsmótefni. Alls gengust 35 sjúklingar undir plasmatöku/plasmaskipti áður en þeir fengu eculizumab. Í töflu 7 eru tekin saman helstu klínísk sérkenni og sjúkdómstengd sérkenni við upphaf rannsóknar hjá sjúklingum sem teknir voru inn í aHUS C10-004 rannsóknina.

Tafla 7. Sérkenni í upphafi rannsóknar hjá sjúklingum sem teknir voru inn í aHUS rannsókn C10-004

Breyta	aHUS rannsókn C10-004 N = 41
Tími frá greiningu aHUS fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir), miðgildi (lág., há.)	0,79 (0,03; 311)
Tími frá yfirstandandi klínískri TMA birtingarmynd fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir), miðgildi (lág., há.)	0,52 (0,03; 19)
Blóðflagnafjöldi í upphafi ($\times 10^9/l$), miðgildi (lág., há.)	125 (16; 332)
Upphafsgildi LDH (U/l), miðgildi (lág., há.)	375 (131; 3.318)
Upphafsgildi eGFR (ml/mín./1,73 m ²), miðgildi (lág., há.)	10 (6; 53)

Sjúklingar í aHUS-rannsókninni C10-004 fengu eculizumab í að lágmarki 26 vikur. Eftir að upphaflega 26 vikna meðferðartímabilinu var lokið völdu flestir sjúklinganna að halda áfram langvarandi meðferð.

Minnkun á virkni endakomplementa og fjölgun blóðflagna frá upphafsgildum kom fram eftir að meðferð með eculizumabi hófst. Eculizumab dró úr einkennum komplementmiðlaðrar TMA-virkni, eins og fram kemur í auknum meðalfjölda blóðflagna frá upphafsgildum og þar til eftir 26 vikna meðferð. Í aHUS C10-004 jókst meðalfjöldi ($\pm$ SD) blóðflagna úr $119 \pm 66 \times 10^9/l$ í upphafi í $200 \pm 84 \times 10^9/l$ eftir eina viku, en þessi áhrif héldust í 26 vikur (meðalfjöldi blóðflagna ($\pm$ SD) í 26. viku: $252 \pm 70 \times 10^9/l$). Nýrnastarfsemi, samkvæmt mælingum á gaukslíunarhraða (eGFR), batnaði meðan á meðferð með eculizumabi stóð. Tuttugu af þeim 24 sjúklingum sem þurftu á blóðskilun að halda við upphafsgildi gátu hætt á blóðskilun meðan á meðferð með eculizumabi stóð. Í töflu 8 eru teknar saman niðurstöður verkunar fyrir aHUS-rannsóknina C10-004.

Tafla 8. Niðurstöður verkunar í framskygggnri aHUS rannsókn C10-004

Verkunarbreyta	aHUS rannsókn C10-004 (N = 41) Í viku 26
Breyting á blóðflagnafjölda eftir 26 vikur ($10^9/l$)	111 (-122, 362)
Eðlileg blóðmynd, n (%)	36 (88)
Miðgildi tímalengdar eðlilegrar blóðmyndar, vikur (bil) ¹	46 (10, 74)
Alger TMA svörun, n (%)	23 (56)
Miðgildi tímalengdar algerrar TMA svörunar, vikur (bil) ¹	42 (6, 74)
TMA tilvikalaust ástand, n (%)	37 (90)
95% CI	77; 97
Tíðni daglegra TMA inngrípa, miðgildi (bil)	
Fyrir eculizumab meðferð	0,63 (0; 1,38)
Á eculizumab meðferð	0 (0; 0,58)

¹ Eftirlök gagnasöfnunar (4. september 2012) með 50 vikna miðgildi meðferðarlengdar með eculizumabi (á bilinu 13 vikur til 86 vikur).

Lengri meðferðir með eculizumabi (miðgildið 52 vikur á bilinu 15-126 vikur) voru tengdar við aukna tíðni klínískt mikilvægs bata hjá fullorðnum sjúklingum með aHUS. Þegar meðferð með eculizumabi stóð lengur en í 26 vikur náðu þrír sjúklingar til viðbótar (63% sjúklinganna í heild) algerri TMA-svörun og fjórir sjúklingar til viðbótar (98% sjúklinganna í heild) náðu blóðmeinafræðilegum bata. Við síðasta matið náðu 25 af 41 sjúklingi (61%) eGFR-bata sem var ≥ 15 ml/mín./1,73 m² frá upphafsgildi.

Börn

Blóðrauðamiqa sem kemur í köstum að nóttu til (PNH)

Í rannsókn M07-005 fengu alls 7 börn með PNH á aldrinum 11 til 17 ára (miðgildi aldurs: 15,6 ár) eculizumab, miðgildi þyngdar barnanna var 57,2 kg (á bilinu 48,6 til 69,8 kg).

Meðferð með eculizumabi í ráðlögðum skömmtum fyrir börn dró úr blóðrauðalosi í æðum samkvæmt mælingum á LDH gildi í sermi. Meðferðin leiddi einnig til þess að þörf fyrir blóðgjafir minnkaði verulega eða varð engin og tilhneiging varð til betri líkamsstarfsemi á heildina litið. Verkun eculizumab meðferðar hjá börnum með PNH virðist vera í samræmi við það sem fram kemur hjá fullorðnum sjúklingum með PNH sem tóku þátt í grundvallarrannsóknunum (C04-001 og C04-002) (sjá töflu 3 og 9).

Tafla 9. Niðurstöður varðandi verkun í rannsókn M07-005 hjá börnum með PNH

	Meðaltal (staðalfrávik)	P-gildi	
		Wilcoxon signed rank próf	Parað t-próf
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á LDH gildi (ein./l)	-771 (914)	0,0156	0,0336
LDH AUC (ein./l × dagar)	-60.634 (72.916)	0,0156	0,0350
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á fríum blóðrauða í plasma (mg/dl)	-10,3 (21,13)	0,2188	0,1232
Breyting frá upphafsgildi á tegund III RBC klónastærð (hundraðshlutfall af afbrigðilegum frumum)	1,80 (358,1)		
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™4,0 generic core mælikvarða (sjúklingar)	10,5 (6,66)	0,1250	0,0256
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™4,0 generic core mælikvarða (foreldrar)	11,3 (8,5)	0,2500	0,0737
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™ multidimensional fatigue mælikvarða (sjúklingar)	0,8 (21,39)	0,6250	0,4687
Breyting frá upphafsgildi eftir 12 vikur á PedsQL™ multidimensional fatigue mælikvarða (foreldrar)	5,5 (0,71)	0,5000	0,0289

Ódæmigert blóðlýsubvageitrunarheilkenni

Alls 15 börn (á aldrinum 2 mánaða til 12 ára) fengu eculizumab í aHUS rannsókn C09-001r. Fjörutíu og sjö hundraðshlutar sjúklinga höfðu verið greindir með stökkbreytingu í þætti sem stjórnar komplementum (complement regulatory factor mutation) eða sjálfsmótefni. Miðgildi tíma frá greiningu á aHUS að fyrsta skammti af eculizumabi var 14 mánuðir (á bilinu < 1 til 110 mánuðir). Miðgildi tíma frá því að yfirstandandi einkenni segaöræðakvilla komu fram að fyrsta skammti af eculizumabi var 1 mánuður (á bilinu < 1 til 16 mánuðir). Miðgildi tímalengdar meðferðar með eculizumabi var 16 vikur (á bilinu 4 til 70 vikur) hjá börnum < 2 ára (n=5) og 31 vika (á bilinu 19 til 63 vikur) hjá börnum 2 til < 12 ára (n=10).

Almennt virtust niðurstöður varðandi verkun hjá þessum börnum vera í samræmi við það sem kom fram hjá sjúklingum sem tóku þátt í aHUS meginrannsóknunum C08-002 og C08-003 (tafla 6). Engin börn þörfuðust nýrrar himnuskiljunar meðan á meðferð með eculizumabi stóð.

Tafla 10: Niðurstöður varðandi verkun hjá börnum sem tóku þátt í aHUS C09-001r

Verkunarbreyta	< 2 ára (n = 5)	2 til < 12 ára (n = 10)	< 12 ára (n = 15)
Sjúklingar sem ná eðlilegum fjölda blóðflagna, n (%)	4 (80)	10 (100)	14 (93)
Alger TMA svörun, n (%)	2 (40)	5 (50)	7 (50)
Tíðni daglegra TMA inngrípa, miðgildi (bil)			
Á undan ecilizumab	1 (0, 2)	< 1 (0,07; 1,46)	< 1 (0, 2)
Í ecilizumab meðferð	< 1 (0, < 1)	0 (0, < 1)	0 (0, < 1)
Sjúklingar með eGFR bata ≥ 15 ml/mín./1,73 m ² , n (%)	2 (40)	6 (60)	8 (53)

Hjá börnum með yfirstandandi einkenni alvarlegs segaöræðakvilla (TMA) sem staðið höfðu yfir í stuttan tíma fyrir meðferð með ecilizumabi, náðist stjórn á TMA og nýrnastarfsemi batnaði við meðferð með ecilizumabi (tafla 10).

Hjá börnum með yfirstandandi einkenni alvarlegs TMA sem staðið höfðu yfir í lengri tíma fyrir meðferð með ecilizumabi, náðist stjórn á TMA með meðferð með ecilizumabi. Hins vegar batnaði nýrnastarfsemi ekki vegna fyrri óafturkræfra nýrnaskenmda (tafla 11).

Tafla 11. Niðurstöður hjá börnum í rannsókn C09-001r samkvæmt tímalengd yfirstandandi alvarlegra klínískra einkenna segaöræðakvilla (TMA)

	Tímalengd yfirstandandi alvarlegra klínískra einkenna TMA	
	< 2 mánuðir N = 10 (%)	> 2 mánuðir N = 5 (%)
Eðlilegur fjöldi blóðflagna næst	9 (90)	5 (100)
Ástand án TMA tilvika	8 (80)	3 (60)
Alger TMA svörun	7 (70)	0
eGFR bati ≥ 15 ml/mín./1,73 m ²	7 (70)	0*

*Einn sjúklingur fékk eGFR bata eftir ígræðslu nýra

Í heild fengu 22 sjúklingar, börn og unglingar (á aldrinum 5 mánaða til 17 ára), ecilizumab í aHUS rannsókn C10-003.

Í rannsókn C10-003 þurftu sjúklingarnir sem teknir voru inn í rannsóknina að hafa blóðflagnafjölda < eðlileg neðri mörk (lower limit of normal range, (LLN)), merki um blóðlýsu svo sem hækkun á LDH yfir efri eðlilegum mörkum og kreatínín í sermi ≥ 97 hundraðshlutamark m.t.t. aldurs, án þarfar fyrir langvinna blóðskilun. Miðgildi aldurs sjúklinga var 6,5 ár (á bilinu 5 mánuðir til 17 ár). Sjúklingarnir sem teknir voru inn í aHUS C10-003 voru með þéttni ADAMTS-13 yfir 5%. Fimmtíu prósent sjúklinga höfðu greinda stökkbreytingu á stýriþáttum komplementa eða sjálfsmótefni. Alls gengust 10 sjúklingar undir plasmatöku/plasmaskipti áður en þeir fengu ecilizumab. Í töflu 12 eru tekin saman helstu klínísk sérkenni og sjúkdómstengd sérkenni við upphaf rannsóknar hjá sjúklingum sem teknir voru inn í aHUS C10-003.

Tafla 12. Sérkenni í upphafi rannsóknar hjá börnum og unglingum sem teknir voru inn í aHUS rannsókn C10-003

Breyta	1 mánuður til < 12 ár (N = 18)	Allir sjúklingar (N = 22)
Tími frá greiningu aHUS fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir), miðgildi (lág., há.)	0,51 (0,03; 58)	0,56 (0,03;191)
Tími frá yfirstandandi klínískri TMA birtingarmynd fram að fyrsta rannsóknarskammti (mánuðir) miðgildi, (lág., há.)	0,23 (0,03; 4)	0,20 (0,03; 4)
Blóðflagnafjöldi í upphafi ($\times 10^9/l$), miðgildi (lág., há.)	110 (19; 146)	91 (19;146)
Upphafsgildi LDH (U/l), miðgildi (lág., há.)	1.510 (282; 7.164)	1.244 (282; 7.164)
Upphafsgildi eGFR (ml/mín./1,73 m ²), miðgildi (lág., há.)	22 (10; 105)	22 (10; 105)

Sjúklingar í aHUS C10-003 fengu eculizumab í að lágmarki 26 vikur. Eftir að upphaflega 26 vikna meðferðartímabilinu var lokið völdu flestir sjúklinganna að halda áfram langvarandi meðferð. Minnkun á virkni endakomplementa kom fram hjá öllum sjúklingum eftir að meðferð með eculizumabi hófst. Eculizumab dró úr einkennum komplementmiðlaðrar TMA-virkni, eins og fram kemur í auknum meðalfjölda blóðflagna frá upphafsgildum og þar til eftir 26 vikna meðferð. Meðalfjöldi ($\pm$ SD) blóðflagna jókst úr $88 \pm 42 \times 10^9/l$ í upphafi í $281 \pm 123 \times 10^9/l$ eftir eina viku, en þessi áhrif héldust í 26 vikur (meðalfjöldi blóðflagna ($\pm$ SD) í 26. viku: $293 \pm 106 \times 10^9/l$). Nýrnastarfsemi, samkvæmt mælingum á gauksúlunarhraða (eGFR), batnaði meðan á meðferð með eculizumabi stóð. Níu af þeim 11 sjúklingum sem þurftu á blóðskilun að halda í upphafi þurftu ekki lengur himnuskiljun eftir 15. dag rannsóknar á meðferð með eculizumabi. Svörun var svipuð í öllum aldurshópum frá 5 mánaða til 17 ára. Í aHUS C10-003 var svörun við eculizumabi svipuð hjá sjúklingum með og án greindra stökkbreytinga í genum sem tákna prótein sem stýra komplementum eða sjálfsmótefni gegn komplement-þætti H.

Í töflu 13 eru teknar saman niðurstöður verkunar fyrir r aHUS C10-003.

Tafla 13. Niðurstöður verkunar í framskyggnri aHUS rannsókn C10-003

Verkunarbreyta	1 mánuður til < 12 ár (N = 18) Í viku 26	Allir sjúklingar (N = 22) Í viku 26
Blóðmeinafræðilegur bati, n (%) Miðgildi tímalengdar algers blóðmeinafræðilegs bata, vikur (bil) ¹	14 (78) 35 (13, 78)	18 (82) 35 (13, 78)
Alger TMA svörun, n (%) Miðgildi tímalengdar algerrar TMA svörunar, vikur (bil) ¹	11 (61) 40 (13, 78)	14 (64) 37 (13, 78);
TMA tilvikalaust ástand, n (%) 95% CI	17 (94) Á ekki við	21 (96) 77; 99
Tíðni daglegra inngrípa, miðgildi (bil) Fyrir eculizumab meðferð, miðgildi Á eculizumab meðferð, miðgildi	Á ekki við Á ekki við	0.4 (0; 1,7) 0 (0; 1,01)
eGFR bati ≥ 15 ml/mín./1,73•m ² , n (%)	16 (89)	19 (86)
Breyting á eGFR (≥ 15 ml/mín./1,73•m ²) eftir 26 vikur, miðgildi (bil)	64 (0, 146)	58 (0, 146)

Verkunarbreyta	1 mánuður til < 12 ár (N = 18) Í viku 26	Allir sjúklingar (N = 22) Í viku 26
CKD bati um ≥ 1 stig, n (%)	14/16 (88)	17/20 (85)
Ástand án plasmatóku/plasmagjafar, n (%)	16 (89)	20 (91)
Ástand án nýs tilviks blóðskilunar, n (%)	18 (100)	22 (100)
95% CI	Á ekki við	85; 100

¹ Eftir lok gagna söfnunar (12. október 2012) með 44 vikna miðgildi meðferðarlengdar með ecilizumabi (á bilinu 1 skammtur til 88 vikur).

Lengri meðferðir með ecilizumabi (miðgildið 55 vikur á bilinu 1 dagur til 107 vikur) voru tengdar við aukna tíðni klínískt mikilvægs bata hjá börnum og unglingum með aHUS. Þegar meðferð með ecilizumabi stóð lengur en í 26 vikur náði einn sjúklingur til viðbótar (68% sjúklinganna í heild) algerri TMA-svörun og tveir sjúklingar til viðbótar (91% sjúklinganna í heild) náðu blóðmeinafræðilegum bata. Við síðasta matið náðu 19 af 22 sjúklingum (86%) eGFR-bata sem var ≥ 15 ml/mín./1,73 m² frá upphafsgildi. Enginn sjúklingur þurfti nýja himnuskiljun með ecilizumabi.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf og umbrot virka efnisins

Umbrot

Mannamótefni verða fyrir innanfrumumeltingu í frumum átfrumnakerfisins. Ecilizumab inniheldur aðeins náttúrulegar amínósýrur og engin virk umbrotsefni eru þekkt. Mannamótefni eru einkum brotin niður með leysikornaensímum og breytt í lítill peptíð og amínósýrur.

Brotthvarf

Engar sérstakar rannsóknir hafa farið fram til að meta leiðir brotthvarfs/útskilnaðar ecilizumab um lifur, nýru, lungu eða meltingarfæri. Mótefni skiljast ekki út um eðlileg nýru og síast ekki vegna stærðar sinnar.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Hjá 40 sjúklingum með PNH var notað eins hólfs líkan til að áætla lyfjahvarfabreytur eftir gjöf margra skammta. Meðalúthreinsun var $0,31 \pm 0,12$ ml/klst./kg, meðaldreifingarrúmmál var $110,3 \pm 17,9$ ml/kg, og meðalhelmingunartími brotthvarfs var $11,3 \pm 3,4$ dagar. Stöðugt ástand næst eftir 4 vikur þegar notast er við skammtaáætlun fyrir fullorðna með PNH.

Hjá sjúklingum með PNH eru lyfhrif í beinu samhengi við ecilizumabstyrk í sermi, og viðhald lægsta styrks yfir ≥ 35 mÍkróg/ml veldur nærri algjörrí hömlun á rauðalosvirkni hjá meirihluta PNH-sjúklinga.

Önnur þýðisgreining á lyfjahvörfum samkvæmt hefðbundnu 1 hólfs líkani (1 compartmental model) var gerð á upplýsingum um lyfjahvörf við endurtekna skammta frá 37 aHUS sjúklingum sem fengu meðferð með ráðlögðum skömmtum af ecilizumabi í rannsóknum C08-002A/B og C08-003A/B. Í þessu líkani var úthreinsun ecilizumabs hjá dæmigerðum 70 kg aHUS sjúklingi $0,0139$ l/klst. og dreifingarrúmmál var 5,6 l. Brotthvarfshelmingunartíminn var 297 klst. (u.þ.b. 12,4 dagar).

Þetta líkan fyrir lyfjahvörf þýðis var notað fyrir upplýsingar um lyfjahvörf eftir endurtekna skammta hjá 22 börnum með aHUS sem fengu ecilizumab samkvæmt ráðlagðri skammtaáætlun í aHUS C10-003. Úthreinsun og dreifingarrúmmál ecilizumabs eru háð líkamsþyngd sem er notuð til grundvallar skammtaáætlun fyrir mismunandi hópa sem miðast við þyngd barna (sjá kafla 4.2). Gildi fyrir úthreinsun ecilizumabs hjá börnum með aHUS voru $10,4$ ml/klst. hjá þeim sem voru 70 kg, $5,3$ hjá þeim sem voru 30 kg og $2,2$ ml/klst. hjá börnum sem voru 10 kg. Samsvarandi dreifingarrúmmál var

5,23; 2,76 og 1,21 l. Samsvarandi brotthvarfshelmingunartími hélst nánast óbreyttur á bilinu 349 til 378 klst. (u.þ.b. 14,5 til 15,8 sólarhringar).

Úthreinsun og helmingunartími eculizumabs voru einnig metin meðan á plasmaskiptum stóð. Plasmaskipti leiddu til u.þ.b. 50% minnkunar á þéttni eculizumabs eftir 1 klst. inngrip og brotthvarfshelmingunartími eculizumabs stýttist í 52,4 klst. Viðbótarskömmun er ráðlögð þegar eculizumab er gefið aHUS sjúklingum sem fá plasmainnrennsli eða plasmaskipti (sjá kafla 4.2).

Allir aHUS sjúklingar sem fengu meðferð með eculizumabi, skv. ráðleggingum, sýndu skjóta og viðvarandi minnkun á endakomplementvirkni. Hjá aHUS sjúklingum eru bein tengsl á milli virkni lyfhrifa og þéttni eculizimabs í sermi og ef lággildum sem nema um það bil 50-100 mÍkróg/ml er viðhaldið, leiðir það til nær algerrar hindrunar á virkni endakomplementa hjá öllum aHUS sjúklingum.

Samræmi er á milli lyfjahvarfabreyta hjá sjúklingaþýðum með PNH og aHUS.

Lyfhrif, mæld með þéttni frírra C5 < 0,5 mÍkróg/ml, tengjast nær algerrri hindrun á virkni endakomplementa hjá sjúklingum með PNH og aHUS.

Sérstakir sjúklingahópar

Áreiðanlegar rannsóknir hafa ekki verið gerðar til að meta lyfjahvörf eculizumabs hjá sérstökum sjúklingahópum með tilliti til kyns, kynþáttar, aldurs (aldraðir) eða skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sem gerð var á gögnum úr öllum rannsóknum með eculizumab sýndi fram á að hvorki kyn, kynþáttur, aldur (aldraðir) né skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hafa áhrif á lyfjahvörf eculizumabs.

Börn

Lyfjahvörf eculizumabs voru metin í rannsókn M07-005 hjá sjúklingum með aHUS (á aldrinum 11 til yngri en 18 ára), í rannsóknum C08-002, C08-003, C09-001r og C10-003 hjá börnum með aHUS (á aldrinum 2 mánaða til yngri en 18 ára). Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi að fyrir PNH og aHUS var líkamsþyngd marktæk skýribreyta sem staðfestir að nauðsynlegt er að byggja skammta handa börnum á líkamsþyngd þeirra.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sértæki eculizumab fyrir C5 í mannasermi hefur verið metið í tveimur *in vitro* rannsóknum.

Víxlviðbragðshæfni eculizumabs í vefjum var metin með því að skoða viðloðun við röð 38 mannavefja. C5 tjáning í röð mannavefja, sem rannsakaðir voru í þessari rannsókn, kemur heim og saman við tilkynnta C5-tjáningu, en tilkynnt hefur verið um C5 í sléttum vöðvum, rákvöðvum og þekjuvef nærlægra nýrnapipla. Ekki hafa komið í ljós nein óvænt vefjavíxlviðbrögð.

Dýrarannsóknir á áhrifum eculizumabs á æxlun hafa ekki verið gerðar vegna skorts á lyfjafræðilegri virkni hjá öðrum tegundum en mönnum.

Við rannsókn á eiturverkun á mýs, sem stóð í 26 vikur með staðgengils mótefni sem beint var að C5 í músum, hafði meðferðin engin áhrif á neinar eiturefnakennistærðir sem kannaðar voru. Algjörlega var komið í veg fyrir blóðrauðalos bæði hjá kvenmús og karlmús.

Ekki komu fram nein meðferðartengd áhrif eða aukaverkanir í eiturefnafræðilegum rannsóknum á æxlun músa með hamlandi staðgengils mótefni gegn endakomplementum, sem var notað til að meta öryggi C5 hömlunar með tilliti til æxlunar. Þessar rannsóknir tóku einnig til mats á frjósemi og á þroska snemma á fósturvísisstigi, á eiturverkanir á þroska og á þroska fyrir og eftir got.

Þegar móðir var útsett fyrir mótefninu á stigi líffæramyndunar komu í ljós tvö tilfelli af sjónumisvexti og eitt tilfelli af naflahaul meðal 230 unga mæðra sem voru útsettar fyrir hærri mótefnaskammti (u.þ.b. fjórum sinnum stærri en ráðlögðum hámarksskammti eculizumabs handa mönnum miðað við samanburð líkamspyngdar); hins vegar olli útsetningin ekki auknum fósturdauða eða nýburadauða.

Engar rannsóknir á dýrum hafa farið fram til að meta eitruverkanir á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrif eculizumabs.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Ediksýra
Natríumhýdroxíð
Dínatríum edetat (EDTA)
Sorbitól (E420)
Pólýsorbit 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár

Eftir þynningu hefur verið sýnt fram á eftirfarandi efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun lyfsins stendur:

- Pólýolefín i.v. pokar: 14 dagar við 2°C til 8°C og síðan í allt að 48 klst. við 2°C til 8°C eða við stofuhita
- PVC i.v. pokar: 48 klst. við 2°C til 8°C eða við stofuhita

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax, er geymslutími og geymsluaðstæður lyfsins fyrir notkun á ábyrgð notandans og ættu yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C, nema þynning hafi farið fram undir eftirliti við gildaðar smitgátar aðstæður.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

BEKEMV hettuglös í upprunalegum umbúðum má aðeins taka úr kæli **í eitt allt að 7 daga tímabil**. Að þeim tíma liðnum má setja lyfið aftur í kælinn.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas (glergerð I) með tappa úr teygjanlegri fjölliðu og álinnsigli með hettu sem smella má af. Eitt hettuglas í hverri pakkningu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en BEKEMV er notað á að skoða útlit lausnarinnar, hvort nokkrar agnir séu í henni eða hún hafi mislitast.

Leiðbeiningar

Lyfið skal þynnt samkvæmt góðri starfsvenju, einkum hvað snertir smitgát.

Dragið allt BEKEMV-lyfið upp úr hettuglasinu/hettuglösunum með sæfðri sprautu.

Flytjið ráðlagðan skammt yfir í innrennslispokann.

Þynnið BEKEMV þangað til endanlegur styrkur verður 5 mg/ml með því að setja í innrennslispokann natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyf, lausn eða 5% glúkósalausn í vatni, til þynningar.

Lokarúmmál af þynntri lausn, 5 mg/ml, er 60 ml fyrir 300 mg skammta, 120 ml fyrir 600 mg skammta, 180 ml fyrir 900 mg skammta og 240 ml fyrir 1.200 mg skammta. Lausnin á að vera tær og litlaus.

Hristið innrennslispokann með lausninni varlega til að tryggja rækilega blöndun lyfs og þynningarefnis.

Láta ber lausnina ná herbergishita áður en hún er gefin með því að láta hana bíða við stofuhita.

Fargið ónotuðum hluta, sem eftir verður í hettuglasinu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1727/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. apríl 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<https://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafa ber að semja um eftirlitsháð dreifingarkerfi og fræðsluefni, þar með talið öryggiskort fyrir sjúklinga við yfirvöld í hverju landi og að koma á slíkum áætlunum á landsgrundvelli til að tryggja að:

1. Allt heilbrigðisstarfsfólk sem má ávísa eculizumabi fái viðeigandi fræðsluefni.
2. Allir sjúklingar sem fá meðferð með eculizumabi fái öryggiskort fyrir sjúklinga.
3. Aðeins sé mögulegt að afhenda lyfið ef staðfest hefur verið skriflega að sjúklingur hafi fengið eða muni fá virka meningókokkabólusetningu og/eða varnandi meðferð með sýklalyfjum.
4. Áminningar varðandi bólusetningar séu sendar til þeirra sem ávísa lyfinu.

Yfirvöld í hverju landi skulu samþykkja fræðsluefni og það skal innihalda eftirtalin gögn:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar til lækna varðandi lyfjaávisanir
- Fylgiseðil
- Upplýsingarbæklinga fyrir sjúklinga/foreldra
- Öryggiskort fyrir sjúkling

Leiðbeiningar til lækna varðandi lyfjaávisanir skulu miðast við ábendingar og innihalda eftirfarandi meginskilaboð:

- Meðferð með eculizumabi eykur hættuna á alvarlegri sýkingu og sýklasótt, einkum af völdum *Neisseria meningitidis* og annarra tegunda *Neisseria*, þ.m.t. útbreiddum lekanda.
- Fylgjast skal með einkennum meningókokkasýkingar hjá öllum sjúklingum.
- Nauðsyn þess að bólusetja sjúklinga gegn *Neisseria meningitidis* tveimur vikum áður en þeir fá eculizumab og/eða gefa varnandi sýklalyfjameðferð.
- Kröfuna um að börn séu bólusett gegn pneumókokkum og *Haemophilus influenzae* áður en meðferð með eculizumabi er hafin.
- Veruleg hættu er á sýkingu af völdum *Aspergillus* hjá sjúklingum sem fá meðferð með eculizumabi. Ráðleggja ber heilbrigðisstarfsfólki að fylgjast með áhættuþáttum og einkennum sýkingar af völdum *Aspergillus*. Veita skal hagnýtar upplýsingar til að draga úr hættunni.
- Hættuna á innrennslisviðbrögðum þar með talið bráðaofnæmi og ráðleggingar um eftirlitt eftir innrennsli.
- Hættuna á myndun mótefna fyrir eculizumabi.
- Hættuna á alvarlegu rauðalosi eftir að notkun eculizumabs er hætt eða frestað, mælikvarða um slíkt, nauðsynlegt eftirlit eftir meðferð og tillögur um meðferð (aðeins PNH).
- Hættuna á alvarlegum smáæðakvilla með segamyndun eftir að meðferð með eculizumabi er hætt eða frestað, einkennum hans, eftirliti og meðferð (aðeins aHUS).
- Varúð þess efnis að lyfið innihaldi sorbitól og hættuna fyrir sjúklinga með arfengt frúktósaóþol þegar sorbitól er gefið í bláæð.
- Að ekki megi gefa BEKEMV sjúklingum með arfengt frúktósaóþol (óháð aldri) og börnum yngri en 2 ára ára þar sem vera má að ekki sé enn búið að greina arfengt frúktósaóþol hjá þeim.
- Nauðsyn þess að tryggja að sjúklingar/umönnunaraðilar fái útskýringar og skilji:
 - áhættu við meðferð með eculizumabi
 - einkenni sýklasóttar/alvarlegrar sýkingar og hvaða aðgerða þurfi að grípa til
 - leiðbeiningar til sjúklings/umönnunaraðila og innihald þeirra
 - nauðsyn þess að hafa öryggiskortið meðferðis og að láta allt heilbrigðisstarfsfólk vita að hann/hún sé á meðferð með eculizumabi
 - kröfur um bólusetningu/varnandi sýklalyfjameðferð
 - hættuna á alvarlegum efnaskiptaskaða sem fylgir meðferð með BEKEMV ef sjúklingur er einnig með arfengt frúktósaóþol

Leiðbeiningar fyrir sjúkling/foreldra skulu miðast við ábendingar og innihalda eftirfarandi meginskilaboð:

- Meðferð með eculizumabi eykur hættuna á alvarlegri sýkingu og sýklasótt, einkum af völdum *Neisseria meningitidis* og annarra tegunda *Neisseria*, þ.m.t. útbreiddum lekanda.
- Einkenni alvarlegrar sýkingar og nauðsyn þess að leita strax læknishjálpar.
- Öryggiskort fyrir sjúklinginn og nauðsyn þess að hafa það meðferðis og láta allt heilbrigðisstarfsfólk vita af eculizumab meðferðinni.
- Mikilvægi bólusetningar gegn meningókokkum fyrir meðferð með eculizumabi og/eða þess að fá varnandi meðferð með sýklalyfjum.
- Nauðsyn þess að börn séu bólusett gegn pneumókokkum og *Haemophilus influenzae* fyrir eculizumabmeðferð.
- Hættuna á innrennslisviðbrögðum við eculizumabi, þar með talið bráðaofnæmi og þörf á klínísku eftirliti eftir innrennsli.
- Hættuna á alvarlegu rauðalosi (við PNH) eftir að gjöf eculizumabs er hætt/frestað, einkenni þess og ráðleggingar um að leita ráða hjá læknum áður en gjöf eculizumabs er hætt/frestað.
- Hættuna á alvarlegum smáæðakvilla með segamyndun (við aHUS) eftir að meðferð með eculizumabi er hætt/frestað, einkenni hans og ráðleggingar um að leita ráða hjá læknum áður en gjöf eculizumabs er hætt/frestað.
- Áhætta á alvarlegum efnaskiptaskaða (mögulega lífshættulegum) vegna meðferðar með BEKEMV ef sjúklingur er einnig með arfgengt frúktósaóþol.
- Að ekki megi gefa BEKEMV sjúklingum með arfgengt frúktósaóþol (óháð aldri) og ungabörnum og börnum yngri en 2 ára þar sem vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá þeim.

Öryggiskortið fyrir sjúklinga á að greina frá:

- Einkenum sýkingar og sýklasóttar.
- Varúð þess efnis að leita skuli strax til læknis ef ofangreind einkenni eru til staðar.
- Yfirlýsingu um að sjúklingurinn fá meðferð með eculizumabi.
- Upplýsingum um hvar heilbrigðisstarfsmaður getur fengið frekari upplýsingar.
- Varúð þess efnis að lyfið innihaldi sorbitól og mögulega lífshættu fyrir sjúklinga með arfgengt frúktósaóþol sem eru útsettir fyrir lyfjum í bláæð sem innihalda sorbitól.
- Að ekki megi gefa BEKEMV sjúklingum með arfgengt frúktósaóþol (óháð aldri) og ungabörnum og börnum yngri en 2 ára þar sem vera má að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá þeim.

Markaðsleyfishafinn skal senda læknum sem ávísa lyfinu eða lyfjafræðingum sem afgreiða lyfið árlega áminningu um að læknirinn/lyfjafræðingurinn þurfi að athuga hvort þörf sé á að (endur)bólusetja viðkomandi sjúkling sem fær BEKEMV gegn *Neisseria meningitidis*.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

BEKEMV 300 mg innrennslisþykkni, lausn
eculizumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 30 ml inniheldur 300 mg af eculizumabi (10 mg/ml)

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, dínatríum edetat (EDTA), sorbitól, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas með 30 ml (10 mg/ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eftir þynningu er lokastyrkur innrennslislausnar 5 mg/ml.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol og börn < 2 ára mega ekki fá lyfið vegna þess að það inniheldur sorbítól.
Frekari upplýsingar eru í fylgiseðli.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1727/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI****1. HEITI LYFS**

BEKEMV 300 mg innrennslisþykkni, lausn
eculizumab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með 30 ml inniheldur 300 mg af eculizumabi (10 mg/ml)

3. HJÁLPAREFNI

Ediksýra, natríumhýdroxíð, dínatríum edetat (EDTA), sorbitól, pólýsorbit 80 og vatn fyrir stungulyf.
Frekari upplýsingar eru í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas með 30 ml (10 mg/ml)

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.
Eftir þynningu er lokastyrkur innrennslislausnar 5 mg/ml.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1727/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

BEKEMV 300 mg innrennslisþykkni, lausn eculizumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um BEKEMV og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BEKEMV
3. Hvernig nota á BEKEMV
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BEKEMV
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um BEKEMV og við hverju það er notað

Hvað er BEKEMV

BEKEMV inniheldur virka efnið eculizumab og tilheyrir flokki lyfja sem nefnast einstofna mótefni. Eculizumab binst og hamlar tilteknu próteini í líkamanum sem veldur bólgu og kemur þannig í veg fyrir að kerfi í líkama þínum ráðist á og eyðileggi viðkvæmar blóðfrumur eða nýru.

Við hverju er BEKEMV notað

Blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til

BEKEMV er notað við meðferð fullorðinna sjúklinga og barna með tiltekna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á blóðkerfið og nefnist blóðrauðamiga sem kemur í köstum að nóttu til (PNH). Hjá sjúklingum með PNH geta rauðu blóðkornin eyðst sem getur valdið lágri blóðkornatalningu (blóðleysi), þreytu, erfiðleikum í daglegu lífi, verkjum, dökku þvagi, mæði, og blóðtöppum. Eculizumab getur hamlað bólguviðbragði líkamans og getu hans til að ráðast á og eyða eigin viðkvæmum PNH-blóðfrumum.

Ódæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni

BEKEMV er einnig notað við meðferð fullorðinna sjúklinga og barna með ákveðna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á blóð og nýru sem kallast ódæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni (aHUS). Hjá sjúklingum með aHUS geta nýrun og blóðfrumur, þ.m.t. blóðflögur bólgnar sem getur valdið lágum blóðtalningum (blóðflagnafæð og blóðleysi), skertri eða tapaðri nýrnastarfsemi, blóðtappa, þreytu og erfiðleikum við dagleg störf. Eculizumab getur hindrað bólguviðbrögð líkamans og hæfni til að ráðast á og eyðileggja viðkvæmar blóð- og nýrnafrumur.

2. Áður en byrjað er að nota BEKEMV

Ekki má nota BEKEMV

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ecilizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú ert með frúktósaóþol, sjaldgæfan arfgengan kvilla þar sem ensímið sem brýtur niður frúktósa er ekki framleitt.
- Börn yngri en 2 ára mega ekki fá lyfið. Lyfið inniheldur sorbítól sem getur verið lífshættulegt þeim sem eru með arfgengt frúktósaóþol. Hjá ungabörnum og börnum yngri en 2 ára er hugsanlegt að ekki sé enn búið að greina arfgengt frúktósaóþol hjá þeim (sjá sérstök varnaðarorð í lok þessa kafla undir fyrirsögninni „BEKEMV inniheldur sorbítól“).
- Ef þú hefur ekki verið bólusett/ur gegn meningókokkasýkingu, nema þú takir sýklalyf til að draga úr hættu á sýkingum þar til 2 vikum eftir að þú fékkst bólusetningu.
- Ef þú ert með meningókokkasýkingu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Viðvörðun vegna meningókokkasýkingar og annarra sýkinga af völdum *Neisseria*

Meðferð með BEKEMV getur dregið úr náttúrulegu viðnámi líkamans gegn sýkingum, einkum tilteknum örverum sem valda meningókokkasýkingu (alvarleg sýking í himnunum sem umlykja heilann og sýklasótt) og öðrum *Neisseria* sýkingum, þar með talið útbreiddri lekandasýkingu.

Hafðu samráð við lækni áður en þú notar BEKEMV til þess að tryggja að þú fái bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis*, örveru sem veldur meningókokkasýkingu, a.m.k. tveim vikum fyrir upphaf meðferðar, eða að þú takir sýklalyf til að minnka hættu á sýkingum þar til 2 vikum eftir að þú fékkst bólusetningu.

Gettu þess að núverandi bólusetning þín gegn meningókokkasýkingu sé virk. Þú verður einnig að gera þér grein fyrir því að ekki er víst að bólusetning komi í veg fyrir þessa tegund sýkingar. Læknirinn kann að ákveða, í samræmi við opinberar ráðleggingar hér á landi, að þú þarfnist frekari ráðstafana til að koma í veg fyrir sýkingu.

Ef þú ert í áhættuhópi fyrir lekandasýkingu skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú notar þetta lyf.

Einkenni meningókokkasýkingar

Vegna þess að mikilvægt er að unnt sé að greina og meðhöndla án tafar tiltekna tegundir sýkinga hjá sjúklingum, sem nota BEKEMV færðu spjald, sem þú átt að bera á þér, þar sem tilgreind eru auðsæ upphafseinkenni. Spjaldið er nefnt „Öryggisspjald sjúklings“.

Ef þú verður var/vör við eitthvert eftirtalinna einkenna áttu að láta læknum vita án tafar:

- höfuðverk ásamt ógleði eða uppköstum
- höfuðverk ásamt stífleika í hálsi eða stífu baki
- sótthita
- útbrot
- ringlun
- verulega vöðvaverki ásamt inflúensulíkum einkennum
- ljósnæmi

Meðferð meningókokkasýkingar á ferðalögum

Ef þú stundar ferðalög á fáförnum slóðum, þar sem þú hefur ekki tök á að hafa samband við læknum eða hefur ekki um tíma tök á því að fá læknishjálp, getur læknirinn gert ráðstafanir til að gefa út, sem forvörn, lyfseðil upp á sýklalyf gegn meningókokkum (*Neisseria meningitidis*) sem þú getur borið á

þér. Ef þú verður var/vör við eitthvert þeirra einkenna, sem tilgreind eru hér að ofan, ættirðu að taka sýklalyfin samkvæmt fyrirmælum læknisins. Hafðu í huga að leita á til læknis svo skjótt sem auðið er, jafnvel þótt þér líði betur eftir að hafa tekið sýklalyfin.

Sýkingar

Láttu lækninn vita, áður en þú byrjar að nota BEKEMV, ef þú hefur einhverjar sýkingar.

Ofnæmisviðbrögð

BEKEMV inniheldur prótein. Prótein geta valdið ofnæmisviðbrögðum hjá sumum einstaklingum.

Börn og unglingar

Sjúklinga yngri en 18 ára skal bólusetja gegn *Haemophilus influenzae* og pneumókokkasýkingum.

Eldra fólk

Engra sérstakra varnaðaraðgerða er þörf við meðferð sjúklinga 65 ára og eldri.

Notkun annarra lyfja samhliða BEKEMV

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Konur á barneignaraldri

Hafa skal í huga notkun öruggrar getnaðarvarnar hjá konum á barneignaraldri til að koma í veg fyrir þungun meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 5 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Akstur og notkun véla

BEKEMV hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

BEKEMV inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 50 mg af sorbitóli í hverjum ml.

Sorbitól breytist í frúktósa. Þeir sem eru með arfgengt frúktósaóþol sem er mjög sjaldgæfur erfðagalli mega ekki nota lyfið. Þetta á við um bæði börn og fullorðna. Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol geta ekki brotið niður frúktósa sem getur valdið alvarlegum aukaverkunum.

Áður en lyfið er notað verður að segja læknum frá arfgengu frúktósaóþoli eða því ef barn getur ekki lengur neytt sætrar fæðu eða drykkja vegna ógleði, uppþösta eða óþægilegra áhrifa eins og uppþembu, magakrampa eða niðurgangs.

Natríum

BEKEMV inniheldur natríum þegar það er þynnt með natríumklóríði.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn fyrir inndælingu inniheldur lyfið 0,34 g af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 180 ml við hámarksskammt. Þetta jafngildir 17,0% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Þú ættir að hafa þetta í huga ef þú ert á natríumskertu mataræði.

Eftir þynningu með natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) lausn fyrir inndælingu inniheldur lyfið 0,18 g af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 180 ml við hámarksskammt, sem jafngildir 9,0% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Þú ættir að hafa þetta í huga ef þú ert á natríumskertu mataræði.

Ef heilbrigðisstarfsmaðurinn þynnir BEKEMV hettuglös með 5% glúkósalausn er lyfið sem næst natríumlaust.

Pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 3,0 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi (30 ml hettuglas) sem jafngildir 0,3 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir fullorðna sjúklinga og börn sem vega meira en 10 kg og jafngildir 0,6 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir börn sem vega 5 til <10 kg. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú/barnið er með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á BEKEMV

Að minnsta kosti tveimur vikum fyrir upphaf meðferðar með BEKEMV mun læknirinn gefa þér bóluefni gegn meningókokkasýkingu ef það hefur ekki verið gert áður eða ef fyrri bólusetning er ekki lengur virk. Ef barn þitt hefur ekki náð bólusetningaraldri eða ef þú hefur ekki fengið bólusetningu a.m.k. tveimur vikum áður en meðferð með BEKEMV er hafin, mun læknirinn ávísa sýklalyfjum til að minnka hættuna á sýkingu þar til tveimur vikum eftir bólusetningu.

Læknirinn mun gefa barni þínu sem er yngri en 18 ára bóluefni gegn sýkingum af völdum *Haemophilus influenzae* og pneumókokka samkvæmt ráðleggingum um bólusetningar í hverju landi fyrir hvern aldurshóp.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Um meðferðina sér læknirinn eða annar heilbrigðisstarfsmaður með því að láta þynnta lausn úr hettuglasinu með BEKEMV renna gegnum slöngu beint inn í bláæð. Mælt er með því að byrjun meðferðar, sem nefnist upphafsmeðferð, standi í 4 vikur en síðan tekur við viðhaldsmeðferð.

Ef þú notar lyfið gegn PNH

Fyrir fullorðna:

- Upphafsmeðferð:

Einu sinni í viku fyrstu fjórar vikurnar mun læknirinn gefa þér innrennsli þynntrar BEKEMV-launar í bláæð. Í hverju innrennsli er 600 mg skammtur (tvö 30 ml hettuglös) og tekur það 25-45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).

- Viðhaldsmeðferð:

- Í fimmtu viku mun læknirinn gefa þér innrennsli þynntrar BEKEMV-launar í bláæð í skammti sem er 900 mg (þrjú 30 ml hettuglös) og tekur það 25 - 45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).

- Eftir fimmtu viku mun læknirinn gefa þér 900 mg af þynntri BEKEMV-lausn á tveggja vikna fresti til langtíma meðferðar.

Ef þú notar lyfið gegn aHUS

Fyrir fullorðna:

- Upphafsmæðferð:

Einu sinni í viku fyrstu fjórar vikurnar mun lækinn gefa þér innrennsli þynntrar BEKEMV-lausrar í bláæð. Í hverju innrennsli er 900 mg skammtur (þrjú 30 ml hettuglös) og tekur það 25-45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).

- Viðhaldsmæðferð:

- Í fimmtu viku mun lækinn gefa þér innrennsli þynntrar BEKEMV-lausrar í bláæð í skammti sem er 1.200 mg (fjögur 30 ml hettuglös) og tekur það 25 - 45 mínútur (35 mín. ± 10 mín.).
- Eftir fimmtu viku mun lækinn gefa þér 1.200 mg af þynntri BEKEMV-lausrar á tveggja vikna fresti til langtímaæðferðar.

Fyrir börn og unglinga:

- Börn og unglingar með PNH eða aHUS sem vega 40 kg eða meira fá mæðferð með sömu skömmtum og fullorðnir.
- Börn og unglingar með PNH eða aHUS sem vega minna en 40 kg þurfa lægri skammta sem miðast við líkamsþyngd þeirra. Lækinn reiknar þetta út.

Fyrir börn og unglinga með PNH eða aHUS eldri en 2 ára og sem vega minna en 40 kg:

Líkamsþyngd	Upphafsmæðferð	Viðhaldsmæðferð
30 til < 40 kg	600 mg einu sinni í viku fyrstu 2 vikurnar	900 mg í viku 3; síðan 900 mg aðra hverja viku
20 til < 30 kg	600 mg einu sinni í viku fyrstu 2 vikurnar	600 mg í viku 3; síðan 600 mg aðra hverja viku
10 til < 20 kg	600 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg aðra hverja viku
5 til < 10 kg	300 mg stakur skammtur í viku 1	300 mg í viku 2; síðan 300 mg þriðju hverja viku

Einstaklingar sem gangast undir plasmaskipti geta þarfnast viðbótarskammta af BEKEMV.

Eftir hvert innrennsli verður fylgst með þér í u.þ.b. eina klukkustund. Fylgja ber fyrirmælum læknisins nákvæmlega.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef grunur leikur á að stærri skammtur af BEKEMV en mælt er fyrir um hafi óvart verið gefinn, skal leita ráða hjá lækni.

Ef gleymist að fara og fá BEKEMV-innrennsli

Ef gleymist að fara og fá innrennsli á að hafa samband við lækinn án tafar og fá leiðbeiningar hans og lesa næsta kafla hér að neðan „Ef hætt er að nota BEKEMV“.

Ef hætt er að nota BEKEMV við PNH

Ef hlé verður á notkun BEKEMV eða hætt er að nota það kann það að valda því að PNH-einkenni komi fljótlega aftur og svæsnari. Lækinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættur. Lækinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér í að minnsta kosti 8 vikur.

Áhættur af því að hætta notkun BEKEMV eru m.a. þær að aukning verður á eyðingu rauðra blóðkorna sem kann að valda:

- Alvarlegri fækkun blóðfrumna (blóðleysi),
- Rugli eða andvaraleysi,
- Brjóstverkjum eða hjartaöng,
- Aukningu á kreatínínstyrk í sermi (nýrnavandamál), eða
- Blóðtappa (blóðsega).

Látið lækninn vita ef vart verður eitthvert þessara einkenna.

Ef hætt er að nota BEKEMV við aHUS

Ef hlé verður á notkun BEKEMV eða hætt er að nota það kann það að valda því að aHUS-einkenni komi aftur. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættur. Læknirinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Áhættur af því að hætta notkun BEKEMV eru m.a. að bólga í blóðflögum getur aukist, sem getur valdið:

- alvarlegri fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð),
- alvarlegri aukningu á eyðingu rauðra blóðfrumna,
- minni þvaglátum (nýrnavandamál),
- hækkun á þéttni kreatíníns í sermi (nýrnavandamál),
- rugli eða breytingum á árvekni,
- brjóstverk eða hjartaöng,
- mæði eða
- blóðsega (blóðtappa).

Látið lækninn vita ef vart verður eitthvert þessara einkenna.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlegar aukaverkanir og útskýra ávinning og áhættu af BEKEMV áður en meðferð hefst.

Alvarlegasta aukaverkunin var sýklasótt af völdum meningókokka. Ef þú finnur fyrir einhverjum af einkennum meningókokkasýkingar (sjá kafla 2 Viðvörðun vegna meningókokkasýkingar og annarra sýkinga af völdum *Neisseria*), áttu að láta lækninn vita samstundis.

Ef þú ert ekki viss um hvað átt er við með aukaverkunum hér á eftir, fáðu þá lækninn til að útskýra þær fyrir þér.

Mjög algengar (geta komið fram hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- höfuðverkur

Algengar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking í lunga (lungnabólga), kvef (nefkoksbólga), sýking í þvagfærum
- lítill fjöldi hvítra blóðkorna (hvítfrumnafæð), fækkun rauðra blóðfrumna sem getur valdið fólva á húð og máttleysi eða mæði
- svefnleysi
- sundl, hár blóðþrýstingur
- sýking í efri hluta öndunarfæra, hósti, verkur í hálsi (verkir í munni og koki), berkjubólga, áblástur (herpes simplex)
- niðurgangur, uppköst, ógleði, kviðverkir, útbrot, hárlos, kláði í húð
- verkir í liðum (handleggjum og fótleggjum), verkir í útlimum (handleggjum og fótleggjum)

- hiti, þreyta, Inflúensulík veikindi
- viðbrögð við innrennslisgjöf

Sjaldgæfar (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- alvarleg sýking (sýking af völdum meningókokka), sýklasótt, sýklasóttarlost, veirusýking, sýking í neðri öndunarvegi, iðrakvef (sýking í meltingarfærum), blöðrubólga
- sýking, sveppasýking, graftarmyndun, tegund húðsýkingar (húðbeðsbólga), Inflúensa, skútabólga, tannssýking (ígerð), sýking í tannholdi
- tiltölulega fáar blóðflögur í blóðinu (blóðflagnafæð), lág þéttni eítílfrumna sem er sérstök tegund hvíttra blóðfrumna (eítílfrumnafæð), að finna fyrir hjartslætti
- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarörðugleikum eða sundli (bráðaofnæmi), ofnæmi
- minnkuð matarlyst
- þunglyndi, kvíði, skapsveiflur, svefntruflanir
- náladoði í hluta líkamans (húðskynstruflanir), skjálfti, bragðskynstruflun, yfirlið
- þokusýn
- eyrnasúð, svimi
- skyndileg og hröð, veruleg hækkun blóðþrýstings, lágur blóðþrýstingur, hitasteypur, bláæðakvilli
- mæði (öndunarörðugleikar), blóðnasir, nefstífla, erting í hálsi, nefrennsli
- bólga í lífhimnu (vefurinn sem umlykur flest líffærin í kviðarholi), hægðatregða, magaóþægindi eftir máltíðir (meltingartruflanir), þaninn kviður
- ofsakláði, roði í húð, húðþurrkur, rauðir eða fjólubláir blettir undir húðinni, aukin svitamyndun, bólga í húð
- sinadráttur, vöðvaverkir, bak- og hálsverkir, beinverkir
- nýrnasjúkdómur, erfiðleikar eða sársauki við þvaglát (þvaglátstregða), blóð í þvagi
- sjálfkrafa ris getnaðarlíms
- bólga (bjúgur), óþægindi fyrir brjósti, þróttleysi, brjóstverkur, verkur á innrennslisstað, hrollur
- hækkun lifrarendíma, minnkun rúmmáls blóðs sem rauðar frumur fylla, minnkun próteins í rauðum frumum sem ber súrefni

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- sveppasýking (*Aspergillus*-sýking), sýking í liðum (liðbólga af völdum baktería), sýking af völdum blóðfíkils (e. *Haemophilus*), kossageit, kynsjúkdómur af völdum bakteríu (lekandi)
- húðkrabbamein (sortuæxli), beinmergskvilli
- eyðilegging rauðra blóðkorna (blóðrauðalos), frumur mynda kekki, óeðlilegur storkuþáttur, óeðlileg blóðstorknun
- sjúkdómur vegna ofvirks skjaldkirtils (Graves-sjúkdómur)
- óeðlilegir draumar
- erting í augum
- marblettir
- óvenjulegt bakflæði fæðu úr maga, verkur í tannholdi
- gulnun húðar og/eða augna (gula)
- sjúkdómur sem felur í sér litabreytingar á húð
- krampi í munnvöðva, bólga í liðum
- tíðatruflanir
- óeðlilegur leki innrennslislyfsins úr æðum, óeðlileg tilfinning á innrennslisstað, hita-tilfinning.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á BEKEMV

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasi á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

BEKEMV hettuglös í upprunalegum umbúðum má aðeins taka úr kæli **í eitt allt að 7 daga tímabil**. Að þeim tíma liðnum má setja lyfið aftur í kælinn. Geymið lyfið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Eftir þynningu ber að nota lyfið innan 24 klukkustunda.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

BEKEMV inniheldur

- Virka innihaldsefnið er eculizumab (300 mg/30 ml í hettuglasi sem samsvarar 10 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - ediksýra,
 - natríumhýdroxíð,
 - dínatríum edetat (EDTA),
 - sorbitól (E420, sjá kafla 2 „BEKEMV inniheldur sorbítól“),
 - pólýsorbit 80,
 - vatn fyrir stungulyf.

BEKEMV inniheldur natríum og pólýsorbit 80. Sjá kafla 2.

Lýsing á útliti BEKEMV og pakkningastærðir

BEKEMV er afgreitt sem innrennslisþykknir, lausn (30 ml í hettuglasi – eitt í hverjum pakka). BEKEMV er tær til ópallýsandi, litlaus til örflítið gul lausn.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

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 4220606

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar handa heilbrigðisstarfsmönnum sem sjá um meðferð með BEKEMV

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

1. Hvernig er BEKEMV afgreitt?

Hvert hettuglas af BEKEMV inniheldur 300 mg af virku efni í 30 ml lausn af lyfinu.

2. Áður en lyfið er gefið

Lyfið skal þynnt samkvæmt góðri starfsvenju, einkum hvað snertir smitgát.

Heilbrigðisstarfsmaður með viðurkennd réttindi skal undirbúa BEKEMV til gjafar og viðhafa smitgát.

- Skyggna ber BEKEMV-lausnina til þess að ganga úr skugga um að í henni séu engar agnir og að hún hafi ekki mislitast.
- Dragið það magn af BEKEMV, sem þörf er fyrir, upp úr hettuglasinu/hettuglösunum með dauðhreinsaðri sprautu.
- Flytjið ráðlagðan skammt yfir í innrennslispokann.
- Þynnið BEKEMV þangað til endanlegur styrkur verður 5 mg/ml (upphaflegur styrkur deilt með 2) með því að bæta viðeigandi magni af leysi í innrennslispokann.
 - Fyrir 300 mg skammta á að nota 30 ml af BEKEMV (10 mg/ml) og bæta svo við 30 ml af leysi.
 - Fyrir 600 mg skammta á að nota 60 ml af BEKEMV og bæta svo við 60 ml af leysi.
 - Fyrir 900 mg skammta á að nota 90 ml af BEKEMV og bæta svo við 90 ml af leysi.
 - Fyrir 1.200 mg skammta á að nota 120 ml af BEKEMV og bæta svo við 120 ml af leysi.
- Endanlegt magn 5 mg/ml þynntrar BEKEMV-lausnar er 60 ml fyrir 300 mg skammta, 120 ml fyrir 600 mg skammta, 180 ml fyrir 900 mg skammta eða 240 ml fyrir 1.200 mg skammta.
- Leysiefni eru natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn, natríumklóríð 4,5 mg/ml (0,45%) stungulyf, lausn eða 5% glúkósi í vatni.
- Hristið innrennslispokann varlega með lausninni til að tryggja rækilega blöndun lyfs og þynningarefnis.
- Láta ber lausnina ná herbergishita [18°C - 25°C] áður en hún er gefin með því að láta hana bíða við stofuhita.
- Þynnta lausn má ekki hita í örbylgjuofni eða með neinum öðrum hitagjafa en andrúmslofti við herbergishita.
- Fargið ónotuðum hluta, sem eftir verður í hettuglasinu.

- Þynntar BEKEMV-lausnir má geyma við 2°C - 8°C hita í allt að 24 klukkustundir fyrir gjöf.

3. Lyfjagjöf

- BEKEMV á ekki að gefa með heildarskammtsinndælingu í bláæð, hvorki um hliðartengi á innrennslisbúnaði né beint í bláæð.
- BEKEMV á aðeins að gefa með innrennsli í bláæð.
- Þynnta lausn af BEKEMV á að gefa með innrennsli í bláæð á 25 - 45 mín. (35 mín. $\pm$ 10 mín.) hjá fullorðnum og 1 - 4 klst. hjá börnum yngri en 18 ára með frjálsu rennsli, með lyfjadælu eða innrennslisdælu. Ekki er nauðsynlegt að verja BEKEMV-lausnina fyrir ljósi á meðan hún er gefin sjúklingnum.

Fylgst skal með sjúklingum í eina klukkustund eftir innrennsli. Ef um er að ræða aukaverkun meðan á gjöf BEKEMV stendur, má hægja á innrennslinu eða stöðva það eftir því sem læknir ákvarðar. Ef hægt er á innrennslinu má heildartími innrennslis ekki vera lengri en tvær klukkustundir hjá fullorðnum og fjórar klukkustundir hjá börnum yngri en 18 ára.

4. Sérstakar ráðstafanir við meðferð og geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. BEKEMV hettuglös í upprunalegum umbúðum má aðeins taka úr kæli **í eitt allt að 7 daga tímabil**. Að þeim tíma liðnum má setja lyfið aftur í kælinn. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiða á hettuglasi á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.