

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

BEKEMV 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Ekulizumab är en humaniserad monoklonal IgG<sub>2/4κ</sub>-antikropp som producerats i en CHO-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

En 30 ml injektionsflaska innehåller 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

### Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 50 mg sorbitol. Varje injektionsflaska innehåller 1 500 mg sorbitol. Varje injektionsflaska innehåller 3,0 mg polysorbat 80 (30 ml injektionsflaska).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELIFORM**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar till opaliserande, färglös till svagt gul vätska, pH 5,2.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

BEKEMV är avsett för vuxna och barn för behandling av

- Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH). Den kliniska nyttan av ekulizumab har visats hos patienter med hemolys med ett eller flera kliniska symtom som indikerar hög sjukdomsaktivitet, oavsett tidigare transfusioner (se avsnitt 5.1).
- Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) (se avsnitt 5.1).

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

BEKEMV måste administreras av vårdpersonal och under överinseende av en läkare som har erfarenhet av att behandla patienter med hematologiska sjukdomar och njursjukdomar.

Infusioner i hemmet kan övervägas för patienter som har tolererat infusionerna på kliniken väl. För att en patient ska kunna få heminfusioner krävs utvärdering och rekommendation av behandlande läkare. Heminfusioner ska utföras av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal.

## Dosering

### PNH hos vuxna

Doseringsregimen för vuxna PNH-patienter ( $\geq 18$  år) består av en 4 veckor lång initial fas som följs av en underhållsfas:

- Initialfas: 600 mg BEKEMV administreras som en 25–45 minuters (35 minuter  $\pm$  10 minuter) intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna.
- Underhållsfas: 900 mg BEKEMV administreras som en 25–45 minuters (35 minuter  $\pm$  10 minuter) intravenös infusion den femte veckan, följt av 900 mg BEKEMV som 25–45 minuters (35 minuter  $\pm$  10 minuter) intravenös infusion var 14:e dag ( $\pm$  2 dagar) (se avsnitt 5.1).

### Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS) hos vuxna

Doseringsregimen för vuxna patienter ( $\geq 18$  år) med aHUS består av en 4-veckors initial fas följt av en underhållsfas:

- Initial fas: 900 mg BEKEMV administreras som en 25–45 minuters (35 minuter  $\pm$  10 minuter) intravenös infusion varje vecka under de första 4 veckorna.
- Underhållsfas: 1 200 mg BEKEMV administreras som en 25–45 minuters (35 minuter  $\pm$  10 minuter) intravenös infusion den femte veckan, följt av 1 200 mg BEKEMV som 25–45 minuters (35 minuter  $\pm$  10 minuter) intravenös infusion var 14:e dag  $\pm$  2 dagar (se avsnitt 5.1).

### Pediatrik population med PNH och aHUS

Pediatrika patienter med PNH och aHUS med en kroppsvikt  $\geq 40$  kg behandlas enligt doseringsregimen för vuxna patienter.

BEKEMV är kontraindicerat hos barn under 2 år (se avsnitt 4.3).

Hos pediatrika patienter med PNH och aHUS som är äldre än 2 år och har en kroppsvikt på under 40 kg, består BEKEMV-doseringsregimen av:

| Patienters vikt | Initialfas                            | Underhållsfas                                 |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 30 - < 40 kg    | 600 mg per vecka de första 2 veckorna | 900 mg vecka 3; sedan 900 mg varannan vecka   |
| 20 - < 30 kg    | 600 mg per vecka de första 2 veckorna | 600 mg vecka 3; sedan 600 mg varannan vecka   |
| 10 - < 20 kg    | 600 mg som engångsdos vecka 1         | 300 mg vecka 2; sedan 300 mg varannan vecka   |
| 5 - < 10 kg     | 300 mg som engångsdos vecka 1         | 300 mg vecka 2; sedan 300 mg var tredje vecka |

Ekulizumab har inte studerats hos patienter med PNH som väger under 40 kg. Doseringen av ekulizumab som ska användas för pediatrika patienter med PNH som väger under 40 kg är identisk med den viktbaserade dosrekommendation som anges för pediatrika patienter med aHUS. Baserat på tillgängliga farmakokinetiska (PK)/farmakodynamiska (PD) data från patienter med aHUS eller PNH som behandlats med ekulizumab, förväntas denna kroppsviktbaserade dosregim för pediatrika patienter resultera i en effekt- och säkerhetsprofil som motsvarar den för vuxna.

Kompletterande dosering av BEKEMV krävs vid samtidig plasmaferes (PF), plasmautbyte (PE) eller infusion av färskfrusen plasma (PI) enligt beskrivningen nedan:

| Typ av plasma-behandling       | Senaste BEKEMV-dos | Kompletterande BEKEMV-dos med varje PF/PE/PI-behandling    | Tid för kompletterande BEKEMV-dos                          |
|--------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Plasmaferes eller plasmautbyte | 300 mg             | 300 mg för varje plasmaferes- eller plasmautbytestillfälle | Inom 60 minuter efter varje plasmaferes eller plasmautbyte |
|                                | ≥ 600 mg           | 600 mg för varje plasmaferes eller plasmautbytestillfälle  |                                                            |
| Infusion av färskfrusen plasma | ≥ 300 mg           | 300 mg per infusion av färskfrusen plasma                  | 60 minuter före varje infusion av färskfrusen plasma       |

Förkortningar: PF/PE/PI = plasmaferes/plasmautbyte/plasmainfusion

### Övervakning av behandling

aHUS-patienter ska följas med avseende på tecken och symtom på trombotisk mikroangiopati (TMA) (se avsnitt 4.4 aHUS laboratorieövervakning).

Behandling med BEKEMV rekommenderas vara livslång, om inte avbrytande av behandlingen är kliniskt indicerat (se avsnitt 4.4).

### Särskilda populationer

#### *Äldre*

BEKEMV kan administreras till patienter som är 65 år och äldre. Inga rön tyder på att några särskilda försiktighetsmått är nödvändiga vid behandling av äldre – även om erfarenheten av ekulizumab-behandling av denna patientpopulation ännu är begränsad.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Säkerhet och effekt av BEKEMV har inte studerats på patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Administreringssätt

BEKEMV ska inte administreras som en intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion. BEKEMV ska endast administreras via intravenös infusion enligt beskrivningen nedan.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Den spädda lösningen av BEKEMV ska administreras som intravenös infusion under 25–45 minuter (35 minuter ± 10 minuter) till vuxna och 1–4 timmar till pediatrika patienter under 18 år genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump. Den spädda lösningen av BEKEMV behöver inte skyddas från ljus under administreringen till patienten.

Patienterna bör övervakas under en timme efter infusionen. Om en oönskad händelse inträffar under administreringen av BEKEMV kan behandlande läkare avgöra om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks får den totala infusionstiden inte överstiga två timmar hos vuxna och fyra timmar hos pediatrika patienter under 18 år.

Det finns begränsad säkerhetsdata som stödjer infusioner i hemmet, ytterligare försiktighetsåtgärder i hemmet så som tillgänglig akutbehandling för infusionsreaktioner eller anafylaxi rekommenderas.

Infusionsreaktioner beskrivs i avsnitt 4.4 och 4.8.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ekulizumab eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

BEKEMV är kontraindicerat hos personer med hereditär fruktosintolerans. Innan behandling sätts in ska hereditär fruktosintolerans uteslutas genom åldersanpassade kliniska belägg (se avsnitt 4.4).

BEKEMV är kontraindicerat hos spädbarn och barn under 2 års ålder eftersom de kanske ännu inte har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans (se avsnitt 4.4).

BEKEMV-behandling får inte påbörjas hos patienter (se avsnitt 4.4):

- med pågående *Neisseria meningitidis*-infektion
- som vid tidpunkten i fråga inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis*, om de inte får profylaktisk behandling med lämplig antibiotika tills 2 veckor efter vaccinationen.

### 4.4 Varningar och försiktighet

BEKEMV förväntas inte påverka den aplastiska komponenten av anemin hos patienter med PNH.

#### Meningokockinfektion

På grund av verkningsmekanismen hos BEKEMV ökar patientens mottaglighet för meningokockinfektion (*Neisseria meningitidis*). Meningokocksjukdom orsakad av vilken serogrupp som helst kan uppstå. För att minska risken för infektion måste alla patienter vaccineras minst 2 veckor innan de får BEKEMV om inte risken med att fördröja behandlingen med BEKEMV överväger riskerna av att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som påbörjar behandling med BEKEMV mindre än 2 veckor efter att ha fått tetravalent meningokockvaccin måste behandlas med lämpligt antibiotika-profylax tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y och W 135 rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker. Vaccin mot serogrupp B rekommenderas också då det finns att tillgå. Patienter måste vaccineras enligt gällande nationella riktlinjer för vaccinering.

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare. Detta kan resultera i att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH och aHUS, kan uppleva ökade tecken och symtom av sin underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH) och TMA (aHUS). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Det finns risk för att vaccinering inte räcker för att förhindra meningokockinfektion. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för korrekt användning av antibakteriella agens. Fall av allvarlig eller livshotande meningokockinfektion har rapporterats hos patienter som behandlats med ekulizumab. Sepsis är ett vanligt tecken på meningokockinfektion hos patienter som behandlas med ekulizumab (se avsnitt 4.8). Alla patienter ska följas med avseende på tidiga tecken på meningokockinfektion, bedömas omedelbart om misstanke föreligger om infektion och behandlas med lämplig antibiotika vid behov. Patienterna ska informeras om dessa symtom och de åtgärder som ska vidtas för att omedelbart söka vård. Läkaren måste diskutera fördelar och risker med BEKEMV-behandlingen med patienterna och ge dem en informationsbroschyr och ett patientsäkerhetskort (se bipacksedeln för en beskrivning).

## Andra systemiska infektioner

På grund av verkningsmekanismen hos BEKEMV ska BEKEMV administreras med försiktighet till patienter med aktiva systemiska infektioner. Patienternas infektionskänslighet kan öka, särskilt för *Neisseria* och kapslade bakterier. Det har inrapporterats allvarliga infektioner orsakade av *Neisseria*-arter (andra än *Neisseria meningitidis*), inklusive disseminerade gonokockinfektioner.

Patienterna ska få information från bipacksedeln för att öka deras medvetenhet om potentiellt allvarliga infektioner och tecken och symtom på sådana. Läkaren ska ge patienterna råd om förebyggande av gonorré.

## Infusionsreaktioner

BEKEMV kan vid administrering ge upphov till infusionsreaktioner eller immunogenicitet som kan leda till allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi). I kliniska studier fick 1 (0,9 %) gMG-patient en infusionsreaktion som ledde till att ekulizumab-behandlingen måste avbrytas. Inga patienter med PNH eller aHUS har drabbats av någon infusionsreaktion som har inneburit att ekulizumab-behandlingen måste avbrytas. BEKEMV-administrering ska avbrytas för alla patienter som upplever allvarliga infusionsreaktioner och lämplig medicinsk behandling ska sättas in.

## Immunogenicitet

Antikroppar mot ekulizumab kan utvecklas under behandling med ekulizumab. Ingen tydlig korrelation mellan antikroppsutveckling och klinisk respons eller biverkningar har observerats.

## Immunisering

Innan BEKEMV-behandling inleds rekommenderas det att patienter med PNH och aHUS påbörjar immuniseringar enligt gällande immuniseringsriktlinjer. Dessutom måste alla patienter vaccineras mot meningokockinfektioner minst 2 veckor innan de får BEKEMV om inte risken med att fördröja behandlingen med BEKEMV överväger riskerna av att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som påbörjar behandling med BEKEMV mindre än 2 veckor efter att ha fått tetravalent meningokockvaccin måste få behandling med lämplig antibiotika profylaktiskt tills 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y och W 135 rekommenderas för att förhindra de vanligtvis patogena serogrupperna av meningokocker. Vaccin mot serogrupp B rekommenderas också (se meningokockinfektion) då det finns att tillgå.

Patienter yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner och strikt följa det nationella vaccinationsprogrammets rekommendationer för varje åldersgrupp.

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare och resultera i att patienter med komplement-medierade sjukdomar, inklusive PNH och aHUS, kan uppleva ökade tecken och symtom av sin underliggande sjukdom, såsom hemolys (PNH) och TMA (aHUS). Därför ska patienterna noggrant övervakas för sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

## Behandling med antikoagulantia

Behandling med BEKEMV ska inte påverka användning av antikoagulantia.

## PNH laboratorieövervakning

PNH-patienter ska följas med avseende på tecken och symtom på intravaskulär hemolys, inbegripet kontroll av laktatdehydrogenashalter (LDH-halter) i serum. PNH-patienter som får BEKEMV-behandling ska på motsvarande sätt följas för tecken på intravaskulär hemolys genom mätning av LDH-halterna. De kan behöva dosjustering inom ramen för det rekommenderade  $14 \pm 2$ -dagers doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

### aHUS laboratorieövervakning

aHUS-patienter som får BEKEMV-behandling ska följas med avseende på trombotisk mikroangiopati (TMA) genom att mäta trombocyter, serum LDH och serumkreatinin och kan behöva dosjustering inom ramen för det rekommenderade  $14 \pm 2$ -dagars doseringsschemat under underhållsfasen (upp till var tolfte dag).

### Behandlingsavbrott för PNH

Ifall PNH-patienter avbryter behandlingen med BEKEMV ska de följas noga med avseende på tecken och symtom på allvarlig intravaskulär hemolys. Allvarlig hemolys identifieras genom LDH-halter i serum som överstiger halten före behandling tillsammans med något av följande: en minskning i absoluta tal som överstiger 25 % av PNH-klonens storlek (utan utspädning på grund av transfusion) på en vecka eller mindre; en hemoglobinkoncentration på  $< 5$  g/dl eller en minskning på  $> 4$  g/dl på en vecka eller mindre; angina; förändringar av patientens mentala status; en ökning av serumkreatinin på 50 %; trombos. Alla patienter som avbryter BEKEMV-behandling ska följas i minst 8 veckor med avseende på svår hemolys och andra reaktioner.

Om svår hemolys uppträder efter det att en patient har avbrutit behandling med BEKEMV ska följande förfaranden/behandlingsalternativ övervägas: blodtransfusion (koncentrerade röda blodkroppar) eller utbytestransfusion om PNH-blodkropparna utgör  $> 50$  % av alla röda blodkroppar enligt flödescytometri; antikoagulationsbehandling; kortikosteroider; återinsättning av BEKEMV. I kliniska PNH-studier avbröt 16 patienter behandlingen med ekulizumab. Ingen allvarlig hemolys observerades.

### Behandlingsavbrott för aHUS

Trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer har observerats så tidigt som 4 veckor och upp till 127 veckor efter avbrytande av behandlingen med ekulizumab hos vissa patienter. Behandlingsavbrott ska endast övervägas om det är medicinskt motiverat.

I kliniska aHUS-studier avbröt 61 patienter (21 pediatrika patienter) behandlingen med ekulizumab med en median uppföljningsperiod på 24 veckor. Femton allvarliga trombotiska mikroangiopati (TMA)-komplikationer observerades hos 12 patienter efter behandlingsavbrott och 2 allvarliga TMA-komplikationer förekom hos ytterligare 2 patienter som fick en reducerad dosering av ekulizumab som gick utanför det godkända doseringsintervallet (se avsnitt 4.2). Allvarliga TMA-komplikationer förekom hos patienter oavsett om de hade en identifierad genetisk mutation, högrisk polymorfism eller auto-antikroppar. Ytterligare allvarliga medicinska komplikationer förekom hos dessa patienter inklusive allvarlig försämring av njurfunktionen, sjukdomsrelaterad sjukhusvistelse och progression till terminal njursjukdom som kräver dialys. Trots återinsättning av ekulizumab efter utsättandet uppstod progression till terminal njursjukdom hos en patient.

Om aHUS-patienter avbryter behandlingen med BEKEMV ska de följas noga för tecken och symtom på allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer. Övervakning kan vara otillräckligt för att förutsäga eller förhindra allvarliga trombotiska mikroangiopati-komplikationer hos patienter med aHUS efter utsättande av BEKEMV.

Svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer efter utsättande kan identifieras genom (i) två eller upprepade mätningar av något av följande: en minskning i trombocytantal på 25 % eller mer jämfört med antingen baslinjevärdet eller högsta trombocyttalet vid BEKEMV-behandlingen; en ökning av serumkreatinin med 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta nivå under behandling med BEKEMV, eller en ökning av serum LDH på 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta nivå under BEKEMV-behandlingen, eller (ii) något av följande: en förändring i mental status eller kramper, kärlkramp eller dyspné, eller trombos.

Om allvarliga trombotisk mikroangiopati-komplikationer uppstår efter utsättande av BEKEMV, överväg återinsättande av behandling med BEKEMV, understödande behandling med plasmaterapi (PE/PI), eller lämpliga organspecifika stödjande åtgärder, inklusive njurunderstödjande behandling

med dialys, andningshjälp med mekanisk ventilation eller antikoagulantia.

### Utbildningsmaterial

Alla läkare som avser att förskriva BEKEMV måste vara insatt i "Läkarens guide till BEKEMV-behandling". Läkaren måste diskutera fördelar och risker med BEKEMV-behandlingen med patienterna och ge dem en informationsbroschyr och ett patientsäkerhetskort.

Patienterna ska informeras att om de får feber, huvudvärk tillsammans med feber och/eller nackstelhet eller ljuskänslighet, ska de omedelbart söka vård eftersom dessa tecken kan tyda på meningokockinfektion.

### Hjälpämnen med känd effekt

#### Sorbitol

Varje ml av detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol (E420). Patienter med hereditär fruktosintolerans ska inte ta detta läkemedel. Hos patienter med hereditär fruktosintolerans som är äldre än 2 år utvecklas en spontan reaktion mot fruktosinnehållande livsmedel som kan ge symtom (kräkningar, gastrointestinala störningar, apati, dålig längdtillväxt och viktninskning). Därför ska en detaljerad anamnes med avseende på symtom på hereditär fruktosintolerans tas upp för varje patient innan BEKEMV ges. Vid oavsiktlig administrering och misstanke om fruktosintolerans måste infusionen avbrytas omedelbart, patientens blodsocker återställas till normala nivåer och organfunktionen stabiliseras med intensivvårdsinsatser (se avsnitt 4.3).

Spädbarn och barn (yngre än 2 år) kanske ännu inte har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. Läkemedel (som innehåller sorbitol/fruktos) som ges intravenöst kan vara livshotande och är kontraindicerat i denna population (se avsnitt 4.2 och 4.3).

#### Natrium

Injektionsflaskor med BEKEMV innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfria". Vid spädning med 5 % glukoslösning är läkemedlet näst intill "natriumfritt".

Efter spädning med 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) injektionsvätska, lösning, innehåller läkemedlet 0,34 g natrium per 180 ml vid den högsta dosen, motsvarande 17,0 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Efter spädning med 4,5 mg/ml natriumklorid (0,45 %) injektionsvätska, lösning, innehåller läkemedlet 0,18 g natrium per 180 ml vid den högsta dosen, motsvarande 9,0 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

#### Polysorbat 80

Detta läkemedel innehåller 3,0 mg polysorbat 80 per injektionsflaska (30 ml injektionsflaska) vilket motsvarar 0,3 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för vuxna patienter och pediatrika patienter med en kroppsvikt över 10 kg. Detta motsvarar 0,6 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för pediatrika patienter med en kroppsvikt på 5 till < 10 kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

#### Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.



#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. Beroende på den potentiella hämmande effekten av ekulizumab på rituximabs komplementberoende cytotoxicitet kan ekulizumab eventuellt minska rituximabs förväntade farmakodynamiska effekter.

Plasmautbyte (PE), plasmaferes (PF) och infusion av färskfrusen plasma (PI) har visat sig minska ekulizumabnivåerna i serum. En kompletterande dos av ekulizumab krävs i dessa fall. Se avsnitt 4.2 för vägledning vid samtidig behandling med PE, PF eller PI.

Samtidig användning av ekulizumab och intravenöst immunglobulin (IVIg) kan minska effekten av ekulizumab. Övervaka patienten noga avseende eventuell minskad effekt av ekulizumab.

Samtidig användning av ekulizumab och neonatala Fc-receptorblockerare (FcRn) kan sänka den systemiska exponeringen och minska effekten av ekulizumab. Övervaka patienten noga avseende eventuell minskad effekt av ekulizumab.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Användning av tillförlitlig preventivmetod för att förhindra graviditet under behandlingen och upp till 5 månader efter avslutad behandling med ekulizumab bör övervägas till fertila kvinnor.

##### Graviditet

Det finns inga välkontrollerade studier på gravida kvinnor som behandlas med ekulizumab. Data från ett begränsat antal gravida kvinnor som exponerats för ekulizumab (mindre än 300 graviditeter) tyder inte på någon ökad risk för fostermissbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. På grund av avsaknaden av välkontrollerade studier kvarstår dock osäkerheter. Därför rekommenderas en individuell nytta-riskanalys före och under behandling med ekulizumab till gravida kvinnor. Om sådan behandling anses nödvändig under graviditet rekommenderas noggrann övervakning av moder och foster enligt lokala riktlinjer.

Inga reproduktionsstudier på djur har gjorts med ekulizumab (se avsnitt 5.3).

Det är känt att humana IgG passerar placentabarriären, vilket innebär att ekulizumab potentiellt kan orsaka hämning av terminalt komplement i fostercirkulationen. Därför ska BEKEMV endast ges till gravida kvinnor om det finns ett klart behov.

##### Amning

Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom begränsade tillgängliga data tyder på att ekulizumab inte utsöndras i bröstmjolk. På grund av begränsningarna i tillgängliga data bör utvecklings- och hälsomässiga fördelar med amning övervägas tillsammans med moderns kliniska behov av ekulizumab och eventuella ogynnsamma effekter på det ammade barnet relaterade till ekulizumab eller till det underliggande tillståndet hos modern.

##### Fertilitet

Ingen specifik studie på ekulizumab kring fertilitet har utförts.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

BEKEMV har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Stödande säkerhetsdata erhöles från 33 kliniska studier som inkluderade 1 555 patienter exponerade för ekulizumab i populationer med komplementmedierad sjukdom, inklusive PNH, aHUS, refraktär generaliserad myasthenia gravis (gMG) och neuromyelitis optica spektrumtillstånd (NMOSD). Den vanligaste biverkningen var huvudvärk (förekomm huvudsakligen under den första behandlingstiden) och den allvarligaste biverkningen var meningokockinfektion.

### Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar de biverkningar som observerats vid spontanrapportering och vid avslutade kliniska prövningar med ekulizumab, inklusive studier av PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD. Biverkningar som rapporterades med frekvensen mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) eller sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) är listade efter organsystem och föredragen term. Inom varje frekvensgrupp listas biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1. Rapporterade biverkningar i kliniska prövningar med ekulizumab, vilka inkluderat patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG och NMOSD, samt från erfarenheter efter marknadsföring**

| Organsystem                                                                      | Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ) | Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )                                                             | Mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )                                                                                                                                                                                             | Sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b>                                             |                                | Lunginflammation, Övre luftvägsinfektion, Bronkit, Nasofaryngit, Urinvägsinfektion, Oral herpes | Meningokockinfektion <sup>b</sup> , Sepsis, Septisk chock, Peritonit, Nedre luftvägsinfektion, Svampinfektion, Virusinfektion, Abscess <sup>a</sup> , Cellulit, Influensa, Gastrointestinal infektion, Cystit, Infektion, Sinuit, Gingivit | Aspergillusinfektion <sup>c</sup> , Bakteriell artrit <sup>c</sup> , Urogenital gonockinfektion, <i>Haemophilus</i> -infektion, Impetigo |
| <b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b> |                                |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                            | Malignt melanom, Myelodysplastiskt syndrom                                                                                               |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                                                   |                                | Leukopeni, Anemi                                                                                | Trombocytopeni, Lymfopeni                                                                                                                                                                                                                  | Hemolys*, Onormal koagulationsfaktor, Agglutination av röda blodkroppar, Koagulopati                                                     |
| <b>Immunsystemet</b>                                                             |                                |                                                                                                 | Anafylaktisk reaktion, Överkänslighetsreaktioner                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |
| <b>Endokrinssystemet</b>                                                         |                                |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                            | Graves sjukdom                                                                                                                           |

| Organsystem                                                 | Mycket vanliga<br>( $\geq 1/10$ ) | Vanliga<br>( $\geq 1/100, < 1/10$ )                       | Mindre vanliga<br>( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )                                                          | Sällsynta<br>( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )                    |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Metabolism och nutrition                                    |                                   |                                                           | Nedsatt aptit                                                                                           |                                                                  |
| Psykiska störningar                                         |                                   | Insomni                                                   | Depression,<br>Oro,<br>Humörsvängningar,<br>Sömnstörningar                                              | Onormala drömmar                                                 |
| Centrala och perifera nervsystemet                          | Huvudvärk                         | Yrsel                                                     | Parestesi,<br>Tremor,<br>Dysgeusi,<br>Synkope                                                           |                                                                  |
| Ögon                                                        |                                   |                                                           | Dimsyn                                                                                                  | Konjunktival irritation                                          |
| Öron och balansorgan                                        |                                   |                                                           | Tinnitus,<br>Yrsel                                                                                      |                                                                  |
| Hjärtat                                                     |                                   |                                                           | Palpitationer                                                                                           |                                                                  |
| Blodkär                                                     |                                   | Hypertoni                                                 | Accelererad hypertoni,<br>Hypotoni,<br>Värmevallningar,<br>Kärlproblem                                  | Hematom                                                          |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum                     |                                   | Hosta,<br>Orofaryngeal smärta                             | Dyspné,<br>Epistaxis,<br>Halsirritation,<br>Nästäppa,<br>Rinorré                                        |                                                                  |
| Magtarmkanalen                                              |                                   | Diarré,<br>Kräkning,<br>Illamående,<br>Buksmärta          | Förstoppning,<br>Dyspepsi,<br>Utspänd buk                                                               | Gastroesofagal refluxsjukdom,<br>Gingival smärta                 |
| Lever och gallvägar                                         |                                   |                                                           |                                                                                                         | Gulsot                                                           |
| Hud och subkutan vävnad                                     |                                   | Hudutslag,<br>Klåda,<br>Alopeci                           | Urtikaria,<br>Erytem,<br>Petekier,<br>Hyperhidros,<br>Torr hud,<br>Dermatit                             | Depigmentering                                                   |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv                       |                                   | Artralgi,<br>Myalgi,<br>Smärta i extremiteter             | Muskelspasmer,<br>Skelettsmärta,<br>Ryggsmärta,<br>Nacksmärta                                           | Trismus,<br>Ledsvullnad                                          |
| Njurar och urinvägar                                        |                                   |                                                           | Nedsatt njurfunktion,<br>Dysuri,<br>Hematuri                                                            |                                                                  |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel                          |                                   |                                                           | Spontan penil erektion                                                                                  | Menstruationsrubbnings                                           |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället |                                   | Pyrexia,<br>Trötthet,<br>Influensaliknande sjukdomsbesvär | Ödem,<br>Obehagskänsla i bröstet,<br>Asteni,<br>Bröstsmärtor,<br>Smärta vid infusionsstället,<br>Frossa | Extravasering,<br>Parestesi vid infusionsstället,<br>Värmekänsla |

| Organsystem                                            | Mycket vanliga (≥ 1/10) | Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)      | Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)                                                                                   | Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000) |
|--------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Undersökningar                                         |                         |                                | Förhöjt ALAT och ASAT,<br>Förhöjt gammaglutamyl-transpeptidas,<br>Minskning av hematokrit,<br>Minskning av hemoglobin | Positivt Coombs test <sup>c</sup> |
| Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer |                         | Infusionsrelaterade reaktioner |                                                                                                                       |                                   |

Följande studier är inkluderade: astma (C07-002), aHUS (C08-002, C08-003, C10-003, C10-004), dermatomyositis (C99-006), refraktär gMG (C08-001, ECU-MG-301, ECU-MG-302, ECU-MG-303), neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (ECU-NMO-301, ECU-NMO-302), IMG (C99-004, E99-004), PNH (C02-001, C04-001, C04-002, C06-002, C07-001, E02-001, E05-001, E07-001, M07-005, X03-001, X03-001A), psoriasis (C99-007), RA (C01-004, C97-001, C99-001, E01-004, E99-001), STEC-HUS (C11-001), SLE (C97-002). MedDRA version 26.1.

\* Se "Beskrivning av vissa biverkningar".

<sup>a</sup> Abscess inkluderar följande grupper av rekommenderade termer: abscess i extremitet, kolonabscess, njurabscess, subkutan abscess, tandabscess, lever abscess, perirektal abscess, rektal abscess.

<sup>b</sup> Meningokockinfektion inkluderar följande grupper av rekommenderade termer: meningokockinfektion, meningokocksepsis, meningokockmeningit.

<sup>c</sup> Biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning.

### Beskrivning av vissa biverkningar

I alla kliniska studier var den allvarligaste biverkningen meningokocksepsis, som är en vanlig presentation av meningokockinfektion hos patienter som behandlas med ekulizumab (se avsnitt 4.4). Andra fall med *Neisseria*-arter har rapporterats inklusive sepsis orsakad av *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria sicca/subflava*, ospecificerad *Neisseria* -spp.

Antikroppar mot ekulizumab upptäcktes hos PNH- och aHUS-patienter. Liksom för alla proteiner finns en risk för immunogenicitet.

Fall av hemolys har rapporterats vid missad eller försenad dos av ekulizumab i kliniska prövningar med PNH-patienter (se avsnitt 4.4).

Fall av trombotiska mikroangiopati-komplikationer har rapporterats vid behandling i kliniska prövningar med aHUS-patienter där ekulizumabdosen hoppats över eller givits för sent (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

Hos barn och tonåringar med PNH (i åldern 11 år till yngre än 18 år) som inkluderades i den pediatrika PNH-studien M07-005, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna PNH-patienter. Den vanligaste biverkan som rapporterades hos pediatrika patienter var huvudvärk.

Hos pediatrika patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) som inkluderades i aHUS-studier C08-002, C08-003, C09-001r och C10-003, verkade säkerhetsprofilen likna den som observerats hos vuxna med aHUS. Säkerhetsprofilen hos olika pediatrika åldersundergrupper verkade vara lika.

## Annan särskild population

### Äldre patienter

Inga övergripande skillnader i säkerhet rapporterades mellan äldre ( $\geq 65$  år) och yngre patienter med refraktär gMG ( $< 65$  år) (se avsnitt 5.1).

### Patienter med andra sjukdomar

#### *Säkerhetsdata från andra kliniska studier*

Stödande säkerhetsdata erhöles från 12 avslutade kliniska studier som inkluderade 934 patienter som exponerades för ekulizumab i andra sjukdomspopulationer än PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD. En ovaccinerad patient med diagnosen idiopatisk membranös glomerulonefropati ingick som drabbades av meningokockmeningit. Biverkningar som rapporterats hos patienter med andra sjukdomar än PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD var liknande de som rapporterats hos patienter med PNH, aHUS, refraktär gMG eller NMOSD (se tabell 1 ovan). Inga specifika biverkningar har framkommit i dessa kliniska studier.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Inga fall av överdosering har rapporterats i någon av de kliniska studierna.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Komplementhämmare, ATC-kod: L04AJ01

BEKEMV tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BEKEMV är en rekombinant humaniserad monoklonal IgG<sub>2/4k</sub>-antikropp som binder till humant C5-komplementprotein och hämmar aktiveringen av terminalt komplement. BEKEMV-antikroppen innehåller humana konstanta regioner och murina komplementaritetsbestämmande regioner som är ympade på det humana ramverket av variabla regioner från lätta och tunga kedjor. BEKEMV består av två tunga kedjor med 448 aminosyror och två lätta kedjor med 214 aminosyror och har en molekylvikt på cirka 148 kDa.

BEKEMV framställs i en CHO-cellinje och renas genom affinitets- och jonbyteskromatografi. Tillverkningsprocessen för den aktiva bulksubstansen inbegriper också specifik virusinaktivering och borttagningssteg.

### Verkningsmekanism

Ekulizumab, den aktiva substansen i BEKEMV, är en hämmare av terminalt komplement som binder specifikt till komplementproteinet C5 med hög affinitet och därigenom blockerar dess klyvning till C5a och C5b, vilket förhindrar att det terminala komplementkomplexet C5b-9 bildas. Ekulizumab bevarar de tidiga komponenter i komplementaktiveringen som är nödvändiga för opsonisering av mikroorganismer och clearance av immunkomplex.

Hos PNH-patienter blockeras den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed den komplement-medierade intravaskulära hemolysen vid behandling med BEKEMV.

Hos de flesta PNH-patienter är serumkoncentrationer av ekulizumab på omkring 35 mikrogram/ml tillräckligt för en i princip fullständig hämning av terminal komplement-medierad intravaskulär hemolys.

Hos PNH-patienter gav kronisk administrering av BEKEMV en snabb och ihållande minskning av den komplement-medierade hemolysaktiviteten.

Hos aHUS-patienter blockeras med ekulizumabbehandling den okontrollerade terminala komplementaktiveringen och därmed komplement-medierad trombotisk mikroangiopati. Alla patienter som behandlats med ekulizumab enligt rekommendationerna visade på snabb och varaktig minskning av terminal komplementaktivitet. Hos alla aHUS-patienter var serumkoncentration av ekulizumab på cirka 50–100 mikrogram/ml tillräcklig för i princip fullständig hämning av terminal komplementaktivitet.

Hos aHUS-patienter resulterade kronisk administrering av ekulizumab i en snabb och varaktig minskning av komplement-medierad trombotisk mikroangiopati.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Paroxysmal nokturn hemoglobinuri*

Ekulizumabs säkerhet och effekt vid behandling av PNH-patienter med hemolys undersöktes i en 26 veckor lång, randomiserad, placebokontrollerad dubbelblind studie (C04-001). PNH-patienter behandlades också med ekulizumab i en 52 veckor lång enarmad studie (C04-002), samt i en långtidsstudie som var en förlängningsstudie (E05-001). Patienterna fick meningokockvaccin innan de fick ekulizumab. I alla studierna var dosen av ekulizumab 600 mg var 7:e dag  $\pm$  2 dagar i 4 veckor, följt av 900 mg 7  $\pm$  2 dagar senare och därefter med 900 mg var 14:e dag  $\pm$  2 dagar under hela studiens gång. Ekulizumab administrerades som en intravenös infusion under 25–45 minuter (35 minuter  $\pm$  10 minuter). En icke-interventionell observationsregistrering hos patienter med PNH (M07-001) initierades även för att karakterisera det naturliga förloppet av PNH hos obehandlade patienter och det kliniska utfallet underbehandling med ekulizumab.

I studien C04-001 (TRIUMPH) randomiserades PNH-patienter med minst 4 transfusioner under de föregående 12 månaderna med minst 10 % PNH-celler (verifierat med flödescytometri) och med ett trombocytvärde på minst 100 000/mikroliter till antingen ekulizumab (n = 43) eller placebo (n = 44). Före randomiseringen genomgick alla patienter en initial observationsperiod för att bekräfta behovet av transfusion med röda blodkroppar och för att identifiera den hemoglobinkoncentration ("börvärdet") som skulle definiera varje patients hemoglobinstabilisering och transfusionsutfall. Hemoglobinbörvärdet var lägre än eller lika med 9 g/dl hos patienter med symtom och mindre än eller lika med 7 g/dl hos patienter utan symtom. Primära ändpunkter för effekt var hemoglobinstabilisering (patienter som bibehöll en hemoglobinkoncentration över hemoglobinbörvärdet och inte fick några transfusioner av röda blodkroppar under hela 26-veckorsperioden) och behovet av blodtransfusioner. Trötthet och hälsorelaterad livskvalitet var relevanta sekundära ändpunkter.

Hemolysen övervakades ihuvudsak genom mätning av LDH-serumhalter, och andelen PNH-blodkroppar följdes genom flödescytometri. Patienter som fick antikoagulantia och systemiska kortikosteroider vid baslinjen fick fortsätta med dessa läkemedel. Huvudbaslinjeegenskaper balanserades (se tabell 2).

I C04-002-studien utan kontroll (SHEPHERD) fick PNH-patienter med minst en transfusion under de föregående 24 månaderna och minst 30 000 trombocyter/mikroliter ekulizumab under en 52-veckorsperiod. Samtidigt administrerade läkemedel inbegrep läkemedel mot trombos hos 63 % av patienterna och systemiska kortikosteroider hos 40 % av patienterna. Baslinjeegenskaperna visas i tabell 2.

**Tabell 2. Patientdemografi och patientegenskaper i C04-001 och C04-002**

|                                                                          | <b>C04-001</b>           |                             | <b>C04-002</b>              |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                         | <b>Placebo</b><br>N = 44 | <b>Ekulizumab</b><br>N = 43 | <b>Ekulizumab</b><br>N = 97 |
| Medelålder (SD)                                                          | 38,4 (13,4)              | 42,1 (15,5)                 | 41,1 (14,4)                 |
| Kön – kvinnor (%)                                                        | 29 (65,9)                | 23 (53,5)                   | 49 (50,5)                   |
| Historik för aplastisk anemi eller MDS (%)                               | 12 (27,3)                | 8 (18,7)                    | 29 (29,9)                   |
| Samtidig behandling med antikoagulantia(%)                               | 20 (45,5)                | 24 (55,8)                   | 59 (61)                     |
| Samtidig behandling med steroider/immunosuppressorer (%)                 | 16 (36,4)                | 14 (32,6)                   | 46 (47,4)                   |
| Avbruten behandling                                                      | 10                       | 2                           | 1                           |
| Enheter röda blodkroppar under föregående 12 månader (median (kv1, kv3)) | 17,0<br>(13,5; 25,0)     | 18,0<br>(12,0; 24,0)        | 8,0<br>(4,0; 24,0)          |
| Medel-Hgb-halt (g/dl) vid börvärde (SD)                                  | 7,7 (0,75)               | 7,8 (0,79)                  | N/A                         |
| LDH-halter före behandling (median, E/l)                                 | 2 234,5                  | 2 032,0                     | 2 051,0                     |
| Fritt hemoglobin vid baslinjen (median,mg/dl)                            | 46,2                     | 40,5                        | 34,9                        |

I TRIUMPH-studien hade patienter som behandlades med ekulizumab signifikant lägre ( $p < 0,001$ ) hemolys, vilket gav en förbättring av anemin som visade sig som ökad hemoglobinstabilisering och minskat behov av transfusioner med röda blodkroppar jämfört med placebobebehandlade patienter (se tabell 3). Dessa effekter observerades hos patienter i var och en av de tre transfusionsstrata för röda blodkroppar som fastställdes före studien (4–14 enheter, 15–25 enheter, > 25 enheter). Efter 3 veckors behandling med ekulizumab rapporterade patienterna minskad trötthet och förbättrad hälsorelaterad livskvalitet. På grund av studiens storlek och varaktighet kunde ekulizumabs effekt på tromboshändelser inte bestämmas. I SHEPHERD-studien fullföljde 96 av 97 rekryterade patienter studien (en patient dog efter en tromboshändelse). En minskning av den intravaskulära hemolysen, mätt som LDH-serumhalter bibehölls under behandlingsperioden och resulterade i att transfusion kunde undvikas i större utsträckning, samt ett minskat behov av transfusion med röda blodkroppar och minskad trötthet (se tabell 3).

**Tabell 3. Effekttutfall i C04-001 och C04-002**

|                                                                             | <b>C04-001</b>           |                             |                | <b>C04-002*</b>             |                |
|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|
|                                                                             | <b>Placebo</b><br>N = 44 | <b>Ekulizumab</b><br>N = 43 | <b>P-värde</b> | <b>Ekulizumab</b><br>N = 97 | <b>P-värde</b> |
| Procentandel patienter med stabiliserade hemoglobinhalter vid studiens slut | 0                        | 49                          | < 0,001        | Inte tillgängligt           |                |
| Enheter röda blodkroppar för transfusion under behandling (median)          | 10                       | 0                           | < 0,001        | 0                           | < 0,001        |
| Ingen transfusion under behandlingen (%)                                    | 0                        | 51                          | < 0,001        | 51                          | < 0,001        |
| LDH-halter vid studiens slut (median, E/l)                                  | 2 167                    | 239                         | < 0,001        | 269                         | < 0,001        |
| AUC för LDH vid studiensslut (median, E/l × dag)                            | 411 822                  | 58 587                      | < 0,001        | -632 264                    | < 0,001        |
| Fritt hemoglobin vid studiens slut (median, mg/dl)                          | 62                       | 5                           | < 0,001        | 5                           | < 0,001        |
| FACIT-Fatigue (effektstorlek)                                               |                          | 1,12                        | < 0,001        | 1,14                        | < 0,001        |

\*Resultat från studien C04-002 hänför sig till jämförelser före och efter studien.

Av de 195 patienter som kom från C04-001, C04-002 och andra inledande studier rekryterades ekulizumab-behandlade PNH-patienter till en långtidsförlängningsstudie (E05-001). Alla patienter

bibehöll en minskad intravaskulär hemolys under en sammanlagd exponeringstid för ekulizumab på från 10 till 54 månader. Färre tromboshändelser inträffade med ekulizumab-behandling än under samma tidsperiod före behandling. Detta visades dock i kliniska studier utan kontrollarm.

PNH-registret (M07-001) användes för att utvärdera effekten av ekulizumab hos PNH-patienter utan tidigare RBC-transfusion. Dessa patienter hade en hög sjukdomsaktivitet som definierades av ökad hemolys ( $\text{LDH} \geq 1,5 \times \text{ULN}$ ) samt förekomst av ett eller flera relaterade kliniska symtom: trötthet, hemoglobinuri, buksmärta, andnöd (dyspné), anemi (hemoglobin  $< 100 \text{ g/l}$ ), allvarlig vaskulär händelse (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion.

I PNH-registret sågs patienter som behandlades med ekulizumab ha en reducerad hemolys samt associerade symtom. Vid 6 månader hade patienter som behandlades med ekulizumab utan tidigare RBC-transfusioner signifikant ( $p < 0,001$ ) reducerade LDH-nivåer (median LDH 305 E/l; se tabell 4). Vidare erhöll 74 % av patienterna som inte fått transfusion tidigare och som behandlades med ekulizumab, kliniskt meningsfulla förbättringar av FACIT-fatiguepoäng (dvs. en ökning med 4 poäng eller mer) och 84 % av EORTC-fatiguepoäng (dvs. en minskning med 10 poäng eller mer).

**Tabell 4. Effektivitetsmått (LDH-nivå och FACIT-fatigue) hos patienter med PNH utan tidigare transfusion i M07-001**

|                                                                   | <b>M07-001</b>                         |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                  | <b>Ekulizumab<br/>Utan transfusion</b> |
| LDH-nivå vid baslinje<br>(median, E/l)                            | N = 43<br>1 447                        |
| LDH-nivå vid 6 månader<br>(median, E/l)                           | N = 36<br>305                          |
| FACIT-fatiguepoäng vid baslinje<br>(median)                       | N = 25<br>32                           |
| FACIT-fatiguepoäng vid senaste tillgängliga mätningen<br>(median) | N = 31<br>44                           |

FACIT-fatigue mäts i skalan 0–52, där högre värden indikerar mindre trötthet

#### Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Data från 100 patienter i fyra prospektiva kontrollerade studier, tre hos vuxna och ungdomar (C08-002A/B, C08-003A/B, C10-004), en hos pediatrika patienter och ungdomar (C10-003) och 30 patienter i en retrospektiv studie (C09-001r) användes för att utvärdera effekten av ekulizumab vid behandling av aHUS.

Studie C08-002A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter i den tidiga fasen av aHUS med tecken på klinisk trombotisk mikroangiopati påvisad med trombocytantal  $\leq 150 \times 10^9/\text{l}$  trots plasmaterapi (PT), och LDH och serumkreatinin över övre normalgränsen. Studie C08-003A/B var en prospektiv, kontrollerad, öppen studie som inkluderade patienter som en längre tid haft aHUS utan synbara tecken på klinisk trombotisk mikroangiopatisk manifestation och behandlas med kronisk plasmaterapi ( $\geq 1$  PT-behandling varannan vecka och inte mer än 3 PT-behandlingar/vecka under minst 8 veckor innan den första dosen). Patienter i båda prospektiva studierna behandlades med ekulizumab i 26 veckor och de flesta patienterna ingick i en långtids öppen förlängningsstudie. Alla patienterna som inkluderades i båda prospektiva studierna hade en ADAMTS-13 nivå över 5 %.

Patienterna fick antingen vaccinering mot meningokocker före ekulizumabbehandling eller förebyggande behandling med lämplig antibiotika i 2 veckor efter vaccinationen. I samtliga studier var dosen av ekulizumab till vuxna och ungdomar med aHUS 900 mg var  $7 \pm 2$  dagar i 4 veckor, följt av 1 200 mg  $7 \pm 2$  dagar senare, därefter 1 200 mg var  $14 \pm 2$  dagar så länge studien pågick. Ekulizumab administrerades som en intravenös transfusion under 35 minuter. Doseringsregimen hos barn och



ungdomar som vägde mindre än 40 kg baserades på farmakokinetisk (PK) simulering, som identifierade rekommenderad dos och baserades på kroppsvikt (se avsnitt 4.2).

Primärt effektmått var förändringen av antalet trombocyter från utgångsvärdet i studien C08-002A/B och frihet från trombotisk mikroangiopatisk (TMA) händelse i studien C08-003A/B. Ytterligare effektmått var antal TMA-behandlingar, hematologisk normalisering, komplett TMA svar, förändringar i LDH, njurfunktion och livskvalitet. Frihet från TMA-händelser definierades som frånvaro under minst 12 veckor av följande: minskning i trombocytantal på > 25 % från baslinjen, PT och ny dialys. TMA-behandlingar definierades som PT eller ny dialys. Hematologisk normalisering definierades som normalisering av trombocytantalet och LDH-nivåer som kvarstod i  $\geq 2$  på varandra följande mätningar i  $\geq 4$  veckor. Komplet TMA svar definierades som hematologisk normalisering och en  $\geq 25$  % minskning av serumkreatinin som kvarstod i  $\geq 2$  på varandra följande mätningar i  $\geq 4$  veckor. Baslinjevärden visas i tabell 5.

**Tabell 5. Demografiska patientdata och egenskaper ifrån C08-002A/B och C08-003A/B**

| Parameter                                                                                       | C08-002A/B           | C08-003A/B           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
|                                                                                                 | Ekulizumab<br>N = 17 | Ekulizumab<br>N = 20 |
| Tid från första diagnos till screening angivet i månader, median (min, max)                     | 10 (0,26; 236)       | 48 (0,66; 286)       |
| Tid från pågående klinisk TMA-manifestation till screening angivet i månader, median (min, max) | < 1 (< 1; 4)         | 9 (1; 45)            |
| Antal PT-behandlingstillfällen för pågående klinisk TMA-manifestation, median (min, max)        | 17 (2; 37)           | 62 (20; 230)         |
| Antal PT-behandlingstillfällen inom 7 dagar innan första dosen av ekulizumab, median (min, max) | 6 (0; 7)             | 2 (1; 3)             |
| Baslinje trombocyter ( $\times 10^9/l$ ), medeltal (SD)                                         | 109 (32)             | 228 (78)             |
| Baslinje LDH (E/l), medeltal (SD)                                                               | 323 (138)            | 223 (70)             |
| Patienter utan identifierad mutation, n (%)                                                     | 4 (24)               | 6 (30)               |

Patienter i aHUS-studien C08-002A/B fick ekulizumab i minst 26 veckor. Efter att den inledande 26 veckor långa behandlingsperioden avslutats fortsatte de flesta patienterna att få ekulizumab genom att anmäla sig till en förlängningsstudie. I aHUS-studien C08-002A/B, var mediantiden för ekulizumab-behandlingen cirka 100 veckor (intervall: 2 veckor till 145 veckor).

En minskning av terminal komplementaktivitet och en ökning av trombocyterna i förhållande till utgångsläget observerades efter insättande av ekulizumabbehandling. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos alla patienter efter behandlingsstart med ekulizumab. Tabell 6 sammanfattar effektresultaten för aHUS-studien C08-002A/B. Alla effektmåttvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare två patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av normalisering av LDH (1 patient) och sänkt serumkreatinin (2 patienter), när behandlingen pågick i mer än 26 veckor. Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades och bibehölls under ekulizumabbehandling. Fyra av fem patienter som behövde dialys vid inträdet i studien kunde avbryta sin dialys under hela ekulizumabbehandling och en patient utvecklade nytt dialysbehov. Patienterna rapporterade förbättrad hälsorelaterad livskvalitet (QoL).

I aHUS-studien C08-002A/B, sågs liknande effekter med ekulizumabbehandling som hos patienter med eller utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner.

Patienterna i aHUS-studien C08-003A/B fick ekulizumab i minst 26 veckor. Efter slutförandet av den inledande 26 veckor långa behandlingsperioden fortsatte de flesta patienterna att få ekulizumab genom att anmäla sig till en förlängningsstudie. I aHUS-studien C08-003A/B var mediandurationen av ekulizumabbehandling cirka 114 veckor (intervall: 26 till 129 veckor). Tabell 6 sammanfattar

effektresultaten för aHUS-studien C08-003A/B. I aHUS-studien C08-003A/B, sågs liknande effekter med ekulizumabbehandling som hos patienter med eller utan identifierade mutationer i gener som kodar för komplementreglerande faktorproteiner. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos alla patienter efter behandlingsstart med ekulizumab. Alla effektmåttvärden förbättrades eller bibehölls under 2 års behandling. Fullständigt TMA-svar bibehölls av alla som svarade. Ytterligare sex patienter uppnådde och bibehöll fullständigt TMA-svar på grund av sänkt serumkreatinin när behandlingen pågått i mer än 26 veckor. Ingen patient behövde ny dialys med ekulizumab. Njurfunktionen, mätt som median eGFR, ökade under ekulizumabbehandling.

**Tabell 6. Effekter från prospektiva aHUS-studier C08-002A/B och C08-003A/B**

|                                                                         | <b>C08-002A/B</b><br>N = 17     |                       | <b>C08-003A/B</b><br>N = 20    |                       |
|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
|                                                                         | Vid<br>26 veckor                | Vid 2 år <sup>1</sup> | Vid<br>26 veckor               | Vid 2 år <sup>1</sup> |
| Normalisering av trombocytantalet<br>Alla patienter, n (%)<br>(95 % CI) | 14 (82)<br>(57-96)              | 15 (88)<br>(64-99)    | 18 (90)<br>(68-99)             | 18 (90)<br>(68-99)    |
| Patienter med avvikande baslinje, n/n<br>(%)                            | 13/15 (87)                      | 13/15 (87)            | 1/3 (33)                       | 1/3 (33)              |
| TMA-händelsefri, n (%) (95 % CI)                                        | 15 (88)<br>(64-99)              | 15 (88)<br>(64-99)    | 16 (80)<br>(56-94)             | 19 (95)<br>(75-99)    |
| TMA-intervention<br>Dagligen före ekulizumab,<br>median (min, max)      | 0,88<br>(0,04; 1,59)            | 0,88<br>(0,04; 1,59)  | 0,23<br>(0,05; 1,09)           | 0,23<br>(0,05; 1,09)  |
| Dagligen under ekulizumab, median<br>(min, max)                         | 0 (0; 0,31)                     | 0 (0; 0,31)           | 0                              | 0                     |
| P-värde                                                                 | <i>P</i> < 0,0001               | <i>P</i> < 0,0001     | <i>P</i> < 0,0001              | <i>P</i> < 0,0001     |
| CKD-förbättring av ≥ 1 steg,<br>n (%) (95 % CI)                         | 10 (59)<br>(33-82)              | 12 (71)<br>(44-90)    | 7 (35)<br>(15-59)              | 12 (60)<br>(36-81)    |
| eGFR-förändring ml/min/1,73 m <sup>2</sup> :<br>median (intervall)      | 20 (-1; 98)                     | 28 (3; 82)            | 5 (-1; 20)                     | 11 (-42; 30)          |
| eGFR-förbättring ≥ 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ,<br>n (%) (95 % CI)   | 8 (47)<br>(23-72)               | 10 (59)<br>(33-82)    | 1 (5)<br>(0-25)                | 8 (40)<br>(19-64)     |
| Förändring av Hb > 20 g/l, n (%)<br>(95% CI)                            | 11 (65)<br>(38-86) <sup>2</sup> | 13 (76)<br>(50-93)    | 9 (45)<br>(23-68) <sup>3</sup> | 13 (65)<br>(41-85)    |
| Hematologisk normalisering, n (%)<br>(95 % CI)                          | 13 (76)<br>(50-93)              | 15 (88)<br>(64-99)    | 18 (90)<br>(68-99)             | 18 (90)<br>(68-99)    |
| Fullständigt TMA-svar, n (%)<br>(95 % CI)                               | 11(65)<br>(38-86)               | 13(76)<br>(50-93)     | 5 (25)<br>(9-49)               | 11(55)<br>(32-77)     |

<sup>1</sup> Vid data cut-off (20 april 2012)

<sup>2</sup> Studie C08-002: 3 patienter fick ESA som avbröts efter insättning av ekulizumab

<sup>3</sup> Studie C08-003: 8 patienter fick ESA som avbröts hos 3 patienter vid ekulizumabterapi

aHUS-studie C10-004 omfattade 41 patienter som uppvisade tecken på trombotiska mikroangiopati-komplikationer (TMA). För att kvalificeras för rekrytering, skulle patienterna ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum och serumkreatinin över högsta gränsen för normalvärdet, utan behov av kronisk dialys. Medianpatientens ålder var 35 (intervall: 18 till 80 år). Alla rekryterade patienter i aHUS-studie C10-004 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtioen procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 35 patienter fick PE/PI före ekulizumab. Tabell 7 sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen hos patienter rekryterade till aHUS C10-004.

**Tabell 7. Egenskaper vid baslinjen hos patienter inregistrerade i aHUS-studie C10-004**

| Parameter                                                                                     | aHUS-studie C10-004<br>N = 41 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max)                   | 0,79 (0,03; 311)              |
| Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max) | 0,52 (0,03; 19)               |
| Trombocytantal vid baslinjen ( $\times 10^9/L$ ), median (min, max)                           | 125 (16; 332)                 |
| LDH (U/L) vid baslinjen, median (min, max)                                                    | 375 (131; 3318)               |
| eGFR (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) vid baslinjen, median (min, max)                            | 10 (6; 53)                    |

Patienter i aHUS-studie C10-004 fick ekulizumab under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats, valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling.

Minskning av terminal komplementaktivitet och förhöjda trombocyter i förhållande till baslinjen observerades efter behandlingsstart med ekulizumab. Ekulizumab minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visades genom en ökning i medelvärdet för trombocytantalet vid baseline till 26 veckor. I aHUS C10-004 ökade medelvärdet ( $\pm$ SD) för trombocytantalet från  $119 \pm 66 \times 10^9/L$  vid baseline till  $200 \pm 84 \times 10^9/L$  på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet ( $\pm$ SD) för trombocytantalet vid vecka 26:  $252 \pm 70 \times 10^9/L$ ). Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades under ekulizumab-behandling. 20 av de 24 patienterna som fick dialys vid baslinjen kunde avbryta dialysen under behandling med ekulizumab. Tabell 8 sammanfattar effekresultaten för aHUS-studie C10-004.

**Tabell 8. Effekresultat för prospektiva aHUS-studie C10-004**

| Effektparameter                                                                  | aHUS-studie C10-004<br>(N = 41)<br>Vid 26 veckor |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Förändring i trombocytantal vid vecka 26 ( $10^9/l$ )                            | 111 (-122; 362)                                  |
| Hematologisk normalisering, n (%)                                                | 36 (88)                                          |
| Medianvaraktighet av hematologisk normalisering, veckor (intervall) <sup>1</sup> | 46 (10; 74)                                      |
| Fullständigt TMA-svar, n (%)                                                     | 23 (56)                                          |
| Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) <sup>1</sup>      | 42 (6; 74)                                       |
| TMA-händelsefri status, n (%)                                                    | 37 (90)                                          |
| 95 % CI                                                                          | 77; 97                                           |
| Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall)                           |                                                  |
| Före ekulizumab                                                                  | 0,63 (0; 1,38)                                   |
| Under ekulizumabbehandling                                                       | 0 (0; 0,58)                                      |

<sup>1</sup> Till data cut-off (4 september 2012), med en median-varaktighet av ekulizumab-behandling på 50 veckor (intervall: 13 veckor till 86 veckor).

Längre tids behandling med ekulizumab (median 52 veckor med ett intervall från 15 till 126 veckor) associerades med en ökad grad av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos vuxna patienter med aHUS. När ekulizumab-behandlingen fortsatte i mer än 26 veckor fick ytterligare tre patienter (63 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och ytterligare fyra patienter (98 % av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 25 av 41 patienter (61 %) förbättrat eGFR till  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> från baslinjen.

## Pediatriisk population

### Paroxysmal nokturn hemoglobinuri

Totalt 7 pediatriiska PNH patienter, med en medianvikt på 57,2 kg (i intervallet 48,6 till 69,8 kg), behandlades med ekulizumab i studien M07-005.

Behandling med ekulizumab enligt föreslagen doseringsregim i pediatriisk population förknippades med en minskning av intravaskulär hemolys, mätt som LDH-halt i serum. Det resulterade också i en markant minskning eller elimination av blodtransfusioner, och en trend mot generell förbättring av allmänna funktioner. Effekten av ekulizumab-behandling hos pediatriiska PNH patienter verkar vara överensstämmande med den som observerats i vuxna PNH patienter som deltagit i de pivotala kliniska PNH studierna (C04-001 och C04-002) (se tabell 3 och 9).

**Tabell 9. Effektnresultat från den pediatriiska PNH studien M07-005**

|                                                                                         | Medelvärde<br>(SD)   | P-värde                 |               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|---------------|
|                                                                                         |                      | Wilcoxon signed<br>rank | Parade t-test |
| Förändring från baslinjen av LDH-halt vid 12 veckor (E/l)                               | - 771 (914)          | 0,0156                  | 0,0336        |
| AUC för LDH (E/l × dag)                                                                 | - 60 634<br>(72 916) | 0,0156                  | 0,0350        |
| Förändring från baslinjen av fritt hemoglobin vid 12 veckor (mg/dl)                     | - 10,3 (21,13)       | 0,2188                  | 0,1232        |
| Förändring från baslinjen på storleken av typ III RBC-klonen (procent avvikande celler) | 1,80 (358,1)         |                         |               |
| Förändring från baslinjen av PedsQL™ 4.0 generic core scale vid 12 veckor (patienter)   | 10,5 (6,66)          | 0,1250                  | 0,0256        |
| Förändring från baslinjen av PedsQL™ 4.0 generic core scale vid 12 veckor (föräldrar)   | 11,3 (8,5)           | 0,2500                  | 0,0737        |
| Förändring från baslinjen av PedsQL™ multidimensional fatigue vid 12 veckor (patienter) | 0,8 (21,39)          | 0,6250                  | 0,4687        |
| Förändring från baslinjen av PedsQL™ multidimensional fatigue vid 12 veckor (föräldrar) | 5,5 (0,71)           | 0,5000                  | 0,0289        |

### Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom

Totalt 15 pediatriiska patienter (i åldern 2 månader till 12 år) fick ekulizumab i aHUS-studien C09-001r. Fyrtiosju procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Mediantiden från aHUS diagnos till första dosen av ekulizumab var 14 månader (intervall < 1 till 110 månader). Mediantiden från nuvarande trombotisk mikroangiopati-manifestation till första dosen av ekulizumab var 1 månad (intervall < 1 till 16 månader). Mediantiden för ekulizumabbehandling var 16 veckor (variationsvidd 4-70 veckor) för barn < 2 år (n = 5) och 31 veckor (intervall 19 till 63 veckor) för barn 2 till < 12 år (n = 10).

Effektnresultat tycktes generellt överensstämma för dessa barn med vad som observerades hos patienter inskrivna i de pivotala aHUS-studierna C08-002 och C08-003 (tabell 6). Inga pediatriiska patienter behövde ny dialys under behandlingen med ekulizumab.

**Tabell 10: Effektsresultat hos pediatriiska patienter inskrivna i studie C09-001r**

| Effektparameter                                                             | < 2 år (n = 5) | 2 till < 12 år (n = 10) | < 12 år (n = 15) |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------------|------------------|
| Patienter med normalisering av trombocytantal, n (%)                        | 4 (80)         | 10 (100)                | 14 (93)          |
| Fullständigt TMA-svar, n (%)                                                | 2 (40)         | 5 (50)                  | 7 (50)           |
| Dagliga TMA-behandlingar, median (intervall)                                |                |                         |                  |
| Innan ekulizumab                                                            | 1 (0; 2)       | < 1 (0,07; 1,46)        | < 1 (0; 2)       |
| Under ekulizumabbehandling                                                  | < 1 (0, < 1)   | 0 (0, < 1)              | 0 (0, < 1)       |
| Patienter med eGFR-förbättring $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%) | 2 (40)         | 6 (60)                  | 8 (53)           |

Hos pediatriiska patienter med kortvarig pågående svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA), som bekräftats före ekulizumabbehandlingen, kontrollerades TMA och njurfunktionen förbättrades (tabell 10).

Hos pediatriiska patienter med kortvarig pågående svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA) som bekräftats före ekulizumabbehandlingen kontrollerades TMA. Njurfunktionen hade dock inte förändrats på grund av tidigare förekomst av obotliga njurskador (tabell 11).

**Tabell 11. Effektsresultat hos pediatriiska patienter i studie C09-001r efter duration av aktuell svår klinisk trombotisk mikroangiopati (TMA)**

|                                                       | Duration av pågående svår klinisk TMA-manifestation |                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------|
|                                                       | < 2 månader N = 10 (%)                              | > 2 månader N = 5 (%) |
| Normalisering av trombocytantalet                     | 9 (90)                                              | 5 (100)               |
| TMA-händelsefri, status                               | 8 (80)                                              | 3 (60)                |
| Fullständigt TMA-svar                                 | 7 (70)                                              | 0                     |
| eGFR-förbättring $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> | 7 (70)                                              | 0*                    |

\*En patient visade eGFR-förbättring efter njurtransplantation

Totalt 22 pediatriiska patienter och ungdomar (i åldern 5 månader till 17 år) fick ekulizumab under aHUS-studie C10-003.

I studie C10-003 skulle patienterna som ingick i studien ha ett trombocytantal < lägsta gränsen för normalvärdet (LLN), tecken på hemolys t.ex. förhöjt LDH i serum över högsta gränsen för normalvärdet och serumkreatininnivå  $\geq 97$  percentil för ålder, utan behov av kronisk dialys. Medianpatientens ålder var 6,5 år (intervall: 5 månader till 17 år). Patienter som var inregistrerade i aHUS C10-003 hade en ADAMTS-13-nivå över 5 %. Femtio procent av patienterna hade en identifierad komplementär regulatorfaktormutation eller autoantikroppar. Totalt 10 patienter fick PE/PI före ekulizumab. Tabell 12 sammanfattar huvudsakliga kliniska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen hos patienter rekryterade till aHUS C10-003.

**Tabell 12. Egenskaper vid baseline hos pediatriiska och ungdomar inregistrerade i aHUS-studie C10-003**

| Parameter                                                                   | 1 månad till < 12 år (N = 18) | Alla patienter (N = 22) |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Tid från diagnos av aHUS till första studiedos (månader), median (min, max) | 0,51 (0,03; 58)               | 0,56 (0,03; 191)        |

| Parameter                                                                                     | 1 månad till < 12 år<br>(N = 18) | Alla patienter<br>(N = 22) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Tid från aktuell klinisk TMA-manifestation till första studiedos (månader), median (min, max) | 0,23 (0,03; 4)                   | 0,20 (0,03; 4)             |
| Trombocytantal vid baslinjen ( $\times 10^9/L$ ), median (min, max)                           | 110 (19; 146)                    | 91 (19; 146)               |
| LDH vid baslinjen (U/L), median (min, max)                                                    | 1 510 (282; 7 164)               | 1 244 (282; 7 164)         |
| eGFR vid baslinjen (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), median (min, max)                            | 22 (10; 105)                     | 22 (10; 105)               |

Patienter i aHUS C10-003 fick ekulizumab under minst 26 veckor. Efter att den inledande behandlingsperioden på 26 veckor avslutats valde de flesta patienterna att fortsätta med kronisk behandling. Minskning av terminal komplementaktivitet observerades hos alla patienter efter behandlingsstart med ekulizumab. Ekulizumab minskade tecknen på komplementmedierad TMA-aktivitet, som visades genom en ökning i medelvärdet för trombocytantalet vid baslinjen till 26 veckor. Medelvärdet ( $\pm$ SD) för trombocytantalet ökade från  $88 \pm 42 \times 10^9/L$  vid baslinjen till  $281 \pm 123 \times 10^9/l$  på en vecka. Denna effekt bibehölls under 26 veckor (medelvärdet ( $\pm$ SD) för trombocytantalet vid vecka 26:  $293 \pm 106 \times 10^9/l$ ). Njurfunktionen, mätt som eGFR, förbättrades under ekulizumab-behandling. Nio av de 11 patienterna som fick dialys vid baslinjen behövde inte längre dialys vid studiedag 15 med ekulizumab-behandling. Svaren var liknande över alla åldrar från 5 månader till 17 år. Svaren på ekulizumab i aHUS C10-003 var liknande hos patienter med eller utan identifierade genmutationer som kodar komplementära regulatorfaktorproteiner eller autoantikroppar för faktor H.

Tabell 13 sammanfattar effektresultaten för aHUS C10-003.

**Tabell 13. Effektergebnat för prospektiva aHUS-studie C10-003**

| Effektparameter                                                                                                                               | 1 månad till < 12 år<br>(N = 18)<br>Vid 26 veckor | Alla patienter<br>(N = 22)<br>Vid 26 veckor |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Fullständig hematologisk normalisering, n (%)<br>Medianvaraktighet av fullständig hematologisk normalisering, veckor (intervall) <sup>1</sup> | 14 (78)<br>35 (13; 78)                            | 18 (82)<br>35 (13; 78)                      |
| Fullständigt TMA-svar, n (%)<br>Medianvaraktighet av fullständigt TMA-svar, veckor (intervall) <sup>1</sup>                                   | 11 (61)<br>40 (13; 78)                            | 14 (64)<br>37 (13; 78)                      |
| TMA-händelsefri status, n (%)<br>95 % CI                                                                                                      | 17 (94)<br>Inte tillgängligt                      | 21 (96)<br>77; 99                           |
| Dagligt värde för TMA-intervention, median (intervall)<br>Före ekulizumabbehandling, median<br>Under ekulizumabbehandling, median             | Inte tillgängligt<br>Inte tillgängligt            | 0,4 (0; 1,7)<br>0 (0; 1,01)                 |
| eGFR-förbättring $\geq 15$ ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> , n (%)                                                                                | 16 (89)                                           | 19 (86)                                     |
| Förändring i eGFR ( $\geq 15$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) vid 26 veckor, median (intervall)                                                  | 64 (0; 146)                                       | 58 (0; 146)                                 |
| CKD-förbättring med $\geq 1$ steg, n (%)                                                                                                      | 14/16 (88)                                        | 17/20 (85)                                  |
| PE/PI-händelsefri status, n (%)<br>Ny dialyshändelsefri status, n (%)<br>95 % CI                                                              | 16 (89)<br>18 (100)<br>Inte tillgängligt          | 20 (91)<br>22 (100)<br>85;100               |

<sup>1</sup> Vid data cut-off (12 oktober 2012), med en median-varaktighet av ekulizumab behandling på 44 veckor (intervall: 1 dos till 88 veckor).

Längre tids behandling med ekulizumab (median 55 veckor med ett intervall från 1 dag till 107 veckor) associerades med en ökad hastighet av kliniskt betydelsefulla förbättringar hos pediatrika patienter och ungdomar med aHUS. När ekulizumab-behandling pågick i mer än 26 veckor fick ytterligare en patient (68 % av totalt antal patienter) komplett TMA-respons och ytterligare två patienter (91 % av totalt antal patienter) hematologisk normalisering. Vid den senaste utvärderingen fick 19 av 22 patienter (86 %) förbättrat eGFR till  $\geq 15$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> från baslinjen. Ingen patient behövde ny dialys med ekulizumab.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Farmakokinetik och metabolism av den aktiva substansen

#### Metabolism

Humana antikroppar genomgår endocytotisk nedbrytning i cellerna i det retikuloendoteliala systemet. Ekulizumab innehåller endast naturligt förekommande aminosyror och har inga kända aktiva metaboliter. Humana antikroppar kataboliseras huvudsakligen av lysosomala enzymer till småpeptider och aminosyror.

#### Eliminering

Inga specifika studier har gjorts för att klarlägga utsöndrings-/elimineringsvägarna för ekulizumab via lever, njurar, lungor eller mag-tarmsystem. Antikroppar utsöndras inte i normala njurar och kan inte filtreras av njurarna på grund av sin storlek.

### Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

Hos 40 patienter med PNH användes en 1-kompartimentmodell för att uppskatta de farmakokinetiska parametrarna efter flera doser. Medelvärde för clearance var  $0,31 \pm 0,12$  ml/timme/kg, medelvärde för distributionsvolymen var  $110,3 \pm 17,9$  ml/kg och medelvärde för halveringstiden för eliminering var  $11,3 \pm 3,4$  dagar. Jämviktsläget uppnås efter 4 veckor med doseringsregimen för vuxna med PNH.

Hos PNH-patienter korrelerar farmakodynamisk aktivitet direkt med serumkoncentrationerna av ekulizumab och upprätthållande av tröskelvärden  $\geq 35$  mikrogram/ml ger i princip fullständig blockering av den hemolytiska aktiviteten hos huvuddelen av PNH-patienterna.

En andra populationsfarmakokinetisk analys med standard 1-kompartiment-modell genomfördes med flerdos PK-data från 37 aHUS-patienter som fick den rekommenderade ekulizumabbehandling från studierna C08-002A/B och C08-003A/B. I den modellen var clearance för ekulizumab för en standard aHUS-patient som väger 70 kg  $0,0139$  l/timme och distributionsvolymen var 5,6 l. Eliminationshalveringstiden var 297 timmar (ca 12,4 dagar).

Den andra populationens PK-modell tillämpades på PK-data för flera doser från 22 pediatrika patienter med aHUS som fick den rekommenderade regimen med ekulizumab i aHUS C10-003. Clearance och volymfördelning av ekulizumab är viktberoende, vilket ligger till grund för en viktbestämd dosregim hos pediatrika patienter (se avsnitt 4.2). Clearancevärden för ekulizumab hos pediatrika patienter med aHUS var 10,4, 5,3 och 2,2 ml/h med en kroppsvikt på 70, 30 och 10 kg och de motsvarande värdena för volymfördelning var 5,23, 2,76 och 1,21 l. Den motsvarande halveringstiden för eliminering var nästan oförändrad inom ett intervall på 349 till 378 h (cirka 14,5 till 15,8 dagar).

Clearance och halveringstiden för ekulizumab utvärderades också under plasmabytesinterventioner. Plasmautbyte resulterade i en ca 50 % nedgång i ekulizumabkoncentrationer efter en 1 timmes intervention och eliminationshalveringstiden av ekulizumab reducerades till 52,4 timmar. Kompletterande dosering rekommenderas när ekulizumab ges till aHUS-patienter som får plasmainfusion eller utbyte (se avsnitt 4.2).

Alla aHUS-patienter behandlade med ekulizumab enligt rekommendationerna visade snabb och varaktig minskning av terminal komplement-aktivitet. Hos aHUS-patienter korrelerar den farmakodynamiska aktiviteten direkt med ekulizumabs serumkoncentrationer och vidmakthållande av dalvärden på cirka 50-100 mikrogram/ml resulterar i princip i fullständig blockering av terminal komplementaktivitet hos alla aHUS-patienter.

PK-parametrarna är enhetliga för PNH- och aHUS-populationerna.

Farmakodynamisk aktivitet som uppmätts vid fria C5-koncentrationer på < 0,5 mikrogram/ml korrelerar med väsentligen fullständig blockad av terminal komplementaktivitet hos patienter med PNH eller aHUS.

### Speciella populationer

Inga dedikerade studier har gjorts för att klarlägga farmakokinetiken för ekulizumab till speciella patientpopulationer identifierade genom kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion.

Populationsfarmakokinetiska (PopPK-)analyser av data som samlats in i studier av ekulizumab visade att kön, rastillhörighet, ålder (geriatriska patienter) eller förekomst av nedsatt njur- eller leverfunktion inte påverkar PK för ekulizumab.

### Pediatrisk population

Ekulizumabs farmakokinetik utvärderades i studie M07-005 hos pediatriska PNH patienter (i åldrarna 11 till yngre än 18 år) och i studie C08-002, C08-003, C09-001r och C10-003 hos pediatriska patienter med aHUS (i åldern 2 månader till yngre än 18 år) visade PopPK-analys att för PNH och aHUS var kroppsvikt en signifikant kovariabel som krävde kroppsviktsbaserad dosering för pediatriska patienter.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Ekulizumabs specificitet för C5 i humant serum bedömdes i två *in vitro*-studier.

Ekulizumabs vävnadskorsreaktivitet bedömdes genom bestämning av bindningen till en panel med 38 humana vävnader. C5-expressionen i den humana vävnadspanel som testades i denna studie överensstämmer med publicerade rapporter om C5-expression, eftersom C5 har rapporterats i glatt muskulatur, tvärstrimmig muskulatur och proximalt tubulärt njurepitel. Ingen oväntad vävnadskorsreaktivitet observerades.

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med ekulizumab på grund av avsaknad av farmakologisk aktivitet hos icke-humana arter.

I en 26-veckors toxicitetsstudie som genomfördes på mus med en surrogatantikropp riktad mot murint C5 påverkade behandlingen ingen av de toxicitetsparametrar som mättes. Under studien blockerades den hemolytiska aktiviteten effektivt i både hon- och hanmöss.

Inga tydligt behandlingsrelaterade effekter eller biverkningar observerades under reproduktionstoxikologiska studier på möss med en surrogatantikropp för hämning av terminalt komplement, som användes för att bedöma reproduktionssäkerheten för C5-blockad. Dessa studier inkluderade bedömning av fertilitet och tidig embryonal utveckling, utvecklingstoxicitet samt pre- och postnatal utveckling.

Då modern exponerades för antikroppen under organogenesen observerades två fall av retinal dysplasi och ett fall av navelbräck hos 230 avkommor födda av mödrar som hade exponerats för den högre antikropps-dosen (ungefär 4 gånger den högsta rekommenderade humana dosen av ekulizumab, baserat på en jämförelse av kroppsvikt). Exponeringen ökade dock inte missfallsfrekvensen eller neonataldödligheten.



Inga djurstudier har gjorts för att utvärdera ekulizumabs gentoxiska och carcinogena potential.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Ättiksyra  
Natriumhydroxid  
Etylendiamintetraättiksyra (EDTA)  
Sorbitol (E420)  
Polysorbat 80 (E433)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet före användning visats för följande:

- Intravenösa påsar av polyolefin: 14 dagar vid 2 °C till 8 °C följt av upp till 48 timmar vid 2 °C till 8 °C eller rumstemperatur
- Intravenösa påsar av PVC: 48 timmar vid 2 °C till 8 °C eller rumstemperatur

Sett ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning, som vanligtvis inte ska vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Injektionsflaskor med BEKEMV i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 7 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Injektionsflaska (typ I-glas) med propp av elastomerer och en aluminiumförsegling med snäpplock. Förpackningsstorleken är en injektionsflaska.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Före administrering ska BEKEMV-lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.

## Instruktioner

Spädning ska göras i enlighet med god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik.

Dra upp den totala mängden BEKEMV ur injektionsflaskan eller injektionsflaskorna med en steril spruta.

Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.

Späd BEKEMV till en slutkoncentration på 5 mg/ml genom tillsats till infusionspåsen med användning av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska eller 5 % glukos i vatten, som spädningsvätska.

Slutvolymen för en lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för dosen 300 mg, 120 ml för dosen 600 mg, 180 ml för dosen 900 mg och 240 ml för dosen 1 200 mg. Lösningen ska vara klar och färglös.

Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda lösningen för att säkerställa att produkten och spädningsvätskan blandas ordentligt.

Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur före administrering.

Kasta eventuella rester i injektionsflaskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande lokala anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1727/001

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 19 april 2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Amgen Singapore Manufacturing  
1 Tuas View Drive  
Singapore 637026

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP), som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

## Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med nationell behörig myndighet om detaljerna för ett kontrollerat distributionssystem och utbildningsmaterial inklusive ett patientsäkerhetskort, samt genomföra sådana program nationellt för att säkerställa följande:

1. All vårdpersonal som kan komma att förskriva ekulizumab erhåller lämpligt utbildningsmaterial.
2. Alla patienter som behandlas med ekulizumab erhåller ett patientsäkerhetskort.
3. Distribution av läkemedlet endast är möjlig efter skriftlig bekräftelse att patienten har vaccinerats eller kommer att vaccineras mot meningokocker och/eller får antibiotikaproylax.
4. Påminnelser om vaccination skickas ut till förskrivare.

Utbildningsmaterialet ska vara överenskommet med nationell behörig myndighet och ska innehålla följande:

- Produktresumé
- Förskrivningsguide
- Bipacksedel
- Informationsbroschyr till patienter/föräldrar
- Patientsäkerhetskort

Förskrivningsguiden ska vara indikationsspecifik och innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med ekulizumab ökar risken för svår infektion och sepsis, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis* och andra *Neisseria*-arter, inklusive disseminerad gonorré.
- Alla patienter måste följas med avseende på tecken på meningokockinfektion.
- Kravet att patienter ska vara vaccinerade mot *Neisseria meningitidis* två veckor innan insättande av ekulizumab och/eller behandlas med antibiotikaproylax.
- Kravet att vaccinera barn mot pneumokockinfektioner och *Haemophilus influenzae* innan insättande av ekulizumab.
- Det finns en betydande risk för Aspergillusinfektion hos patienter som behandlas med ekulizumab. Hälso- och sjukvårdspersonal bör rådask leta efter riskfaktorer och tecken och symtom på Aspergillusinfektion. Praktiska råd bör inkluderas för att minska risken.
- Risken för infusionsreaktioner inklusive anafylaxi, samt råd kring övervakning efter infusionen.
- Risken för att utveckla antikroppar mot ekulizumab.
- Risken för svår hemolys efter utsättande av ekulizumab-behandling och uppskjuten dosering, dess kriterier, kraven på övervakning efter behandlingen och föreslagen hantering (endast PNH).
- Risken för allvarliga trombotisk mikroangiopati (TMA)-komplikationer efter utsättande av ekulizumab-behandling och uppskjuten dosering, dess tecken, symtom, övervakning och hantering (endast aHUS).
- Varningen om att läkemedlet innehåller sorbitol och riskerna för patienter med hereditär fruktosintolerans vid intravenös exponering för sorbitol.
- Kontraindikationen för BEKEMV hos patienter med hereditär fruktosintolerans (oavsett ålder) och hos barn under 2 års ålder, som kanske ännu inte har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans.
- Behovet att förklara följande för patienter/föräldrar och försäkra sig om att de förstår:
  - riskerna med behandling med ekulizumab
  - tecken och symtom på sepsis/svår infektion och vad man ska göra
  - informationsbroschyrer till patienter/föräldrar och innehållet i dessa
  - behovet av att alltid bära med sig patientsäkerhetskortet och att tala om för all vårdpersonal att man behandlas med ekulizumab
  - kravet på vaccinationer/antibiotikaproylax innan behandling påbörjas
  - riskerna för allvarliga metabola skador vid behandling med BEKEMV om patienten även har hereditär fruktosintolerans

Informationsbroschyren till patienter/föräldrar ska vara indikationsspecifik och innehålla följande huvudbudskap:

- Behandling med ekulizumab ökar risken för svåra infektioner, särskilt de som orsakas av *Neisseria meningitidis* och andra *Neisseria*-arter, inklusive disseminerad gonorré.
- Tecken och symtom på svår infektion och behovet av att omedelbart söka medicinsk vård.
- Patientsäkerhetskortet och behovet att bära med sig detta och berätta för all vårdpersonal som man kommer i kontakt med att man behandlas med ekulizumab.
- Vikten av att vaccineras mot meningokock-infektioner innan behandling med ekulizumab påbörjas och/eller behandlas med antibiotika-profylax.
- Behovet av att barn vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner innan behandling med ekulizumab påbörjas.
- Risken för infusionsreaktioner med ekulizumab, inklusive anafylaxi, och behovet av medicinsk övervakning efter infusionen.
- Risk för allvarlig hemolys (vid PNH) efter avslutad behandling/uppskjutande av ekulizumab-dosering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av ekulizumab.
- Risk för svåra trombotisk mikroangiopati-komplikationer (vid aHUS) efter avslutad behandling/uppskjutande av ekulizumab-dosering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av ekulizumab.
- Riskerna för allvarliga metabola skador (potentiellt livshotande) vid behandling med BEKEMV om patienten även har hereditär fruktosintolerans.
- Kontraindikationen för BEKEMV hos patienter med hereditär fruktosintolerans (oavsett ålder) och hos spädbarn och barn under 2 års ålder, som kanske ännu inte har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans.

Patientsäkerhetskortet ska innehålla:

- Tecken och symtom på infektion och sepsis.
- Uppmaning att omedelbart söka medicinsk vård om ovanstående uppträder.
- Information om att patienten behandlas med ekulizumab.
- Varning om att läkemedlet innehåller sorbitol och potentiellt livshotande risker för patienter med hereditär fruktosintolerans vid intravenös exponering för läkemedel som innehåller sorbitol.
- Kontraindikationen för BEKEMV hos patienter med hereditär fruktosintolerans (oavsett ålder) och hos spädbarn och barn under 2 års ålder, som kanske ännu inte har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans.
- Information om vart vårdpersonal kan vända sig för att få ytterligare upplysningar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska årligen skicka påminnelser till förskrivare eller apotekspersonal som förskrivit/lämnat ut BEKEMV, för att påminna förskrivare/apotekspersonal om att kontrollera om (åter-) vaccination mot *Neisseria meningitidis* behövs hos dennes patienter som står på BEKEMV.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

BEKEMV 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ekulizumab

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Ättiksyra, natriumhydroxid, etylendiamintetraättiksyra (EDTA), sorbitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska med 30 ml (10 mg/ml)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter spädning.  
Efter spädning är slutkoncentrationen i lösningen för infusion 5 mg/ml.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Patienter med hereditär fruktosintolerans och barn < 2 års ålder får inte ges detta läkemedel eftersom det innehåller sorbitol.  
Ytterligare information finns i bipacksedeln.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Amgen Technology (Ireland) UC,

Pottery Road, Dun Laoghaire,

Co. Dublin,

A96 F2A8 Irland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1727/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC

SN

NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

BEKEMV 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ekulizumab

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 300 mg ekulizumab (10 mg/ml).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Ättiksyra, natriumhydroxid, etylendiamintetraättiksyra (EDTA), sorbitol, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Ytterligare information finns i bipacksedeln.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
1 injektionsflaska med 30 ml (10 mg/ml)

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

För intravenös användning efter spädning.

Efter spädning är slutkoncentrationen i lösningen för infusion 5 mg/ml.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÅR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/23/1727/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **BEKEMV 300 mg, koncentrat till infusionsvätska, lösning** ekulizumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad BEKEMV är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder BEKEMV
3. Hur du använder BEKEMV
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BEKEMV ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad BEKEMV är och vad det används för**

##### **Vad är BEKEMV**

BEKEMV innehåller det aktiva innehållsämnet ekulizumab och det hör till en läkemedelsklass som kallas monoklonala antikroppar. Ekulizumab binder till och hämmar ett visst protein i kroppen som orsakar inflammation och förhindrar på så sätt kroppen från att angripa och förstöra känsliga blodkroppar eller njurar.

##### **Vad används BEKEMV för**

##### **Paroxysmal nokturn hemoglobinuri**

BEKEMV används för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och som kallas paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH kan de röda blodkropparna förstöras, vilket kan leda till lågt blodvärde (anemi), trötthet, funktionssvårigheter, smärta, mörkfärgad urin, andfåddhet och blodproppsbildning. Ekulizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar, och därmed kroppens förmåga att angripa och förstöra de egna känsliga PNH-blodkropparna.

##### **Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom**

BEKEMV används också för att behandla vuxna och barn med en viss typ av sjukdom som påverkar blodsystemet och njurarna, som kallas atypiskt Hemolytiskt Uremiskt Syndrom (aHUS). Hos patienter med aHUS kan njurar och blodkroppar inklusive trombocyter bli inflammerade, vilket kan leda till låga blodvärden (trombocytopeni och anemi), nedsatt eller förlorad njurfunktion, blodpropp, trötthet och funktionssvårigheter. Ekulizumab kan blockera kroppens inflammatoriska svar och dess förmåga att angripa och förstöra de egna känsliga blodkropparna och njurcellerna.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder BEKEMV

### Använd inte BEKEMV

- om du är allergisk mot ekulizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har fruktosintolerans, som är ett sällsynt ärftligt tillstånd där det enzym som bryter ned fruktos inte produceras.
- till barn under 2 års ålder. Detta läkemedel innehåller sorbitol som kan vara dödligt vid hereditär fruktosintolerans. Spädbarn och barn under 2 års ålder kanske ännu inte har diagnostiserats med hereditär fruktosintolerans. (Se särskilda varningar i slutet av detta avsnitt under rubriken ”BEKEMV innehåller sorbitol”).
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion såvida du inte tar antibiotika 2 veckor efter vaccinationen för att minska risken för infektion.
- om du har en meningokockinfektion.

### Varningar och försiktighet

#### Varning gällande meningokock- och andra *Neisseria*-infektioner

BEKEMV-behandlingen kan försämra din naturliga motståndskraft mot infektioner, särskilt mot vissa organismer som orsakar meningokockinfektion (allvarlig hjärnhinneinflammation och sepsis) och andra *Neisseria*-infektioner, inklusive disseminerad gonorré.

Kontakta din läkare innan du tar BEKEMV för att vara säker på att du vaccineras mot *Neisseria meningitidis*, en organism som orsakar meningokockinfektion, minst 2 veckor innan du börjar behandlingen, eller att du tar antibiotika för att minska risken för infektion tills att 2 veckor har passerat efter vaccinationen.

Försäkra dig om att din senaste meningokockvaccination fortfarande skyddar mot infektion. Du bör också vara medveten om att vaccination inte alltid förhindrar den här typen av infektion. I enlighet med nationella rekommendationer kan din läkare överväga om det i ditt fall behövs ytterligare åtgärder för att förhindra infektion.

Om du löper risk för gonorré, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

#### Symtom på meningokockinfektion

Eftersom det är viktigt att snabbt identifiera och behandla vissa typer av infektioner hos patienter som får BEKEMV kommer du att få ett kort som du ska bära med dig, med en lista på särskilt viktiga symtom. Detta kort är märkt ”Patientsäkerhetskort”.

Om du upplever något av följande symtom bör du omedelbart informera din läkare:

- huvudvärk med illamående och kräkningar
- huvudvärk tillsammans med stelhet i nacke eller rygg
- feber
- hudutslag
- förvirring
- svår muskelsmärta i kombination med influensaliknande symtom
- ljuskänslighet

#### Behandling av meningokockinfektion i samband med resor

Om du är på resa i otillgängliga områden där du inte kan kontakta läkare eller där du inte kan få snabb medicinsk behandling kan din läkare som en förebyggande åtgärd skriva ut ett recept på ett

antibiotikapreparat mot *Neisseria meningitidis* som du kan ha med dig. Om du upplever något av de symtom som listas ovan ska du ta antibiotikamedicinen enligt anvisningarna. Du bör tänka på att kontakta en läkare så snart som möjligt, även om du känner dig bättre efter att ha tagit antibiotika.

### **Infektioner**

Innan du tar BEKEMV, informera din läkare om du lider av några infektioner.

### **Allergiska reaktioner**

BEKEMV innehåller ett protein, och proteiner kan ge allergiska reaktioner hos vissa människor.

### **Barn och ungdomar**

Patienter som är yngre än 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner.

### **Äldre**

Det behövs inga särskilda försiktighetsåtgärder för behandling av patienter som är 65 år och äldre.

### **Andra läkemedel och BEKEMV**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

### Kvinnor som kan bli gravida

Användning av säkra preventivmedel under behandlingen och upp till 5 månader efter behandlingen bör övervägas för kvinnor som kan bli gravida.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

BEKEMV har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

### **BEKEMV innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 50 mg sorbitol per ml.

Sorbitol är en källa till fruktos. Om du (eller ditt barn) har arvet för hereditär fruktosintolerans, en sällsynt, ärftlig sjukdom, ska du (eller ditt barn) inte använda detta läkemedel. Patienter med hereditär fruktosintolerans kan inte bryta ned fruktos, vilket kan orsaka allvarliga biverkningar.

Kontakta läkare innan du använder detta läkemedel om du (eller ditt barn) har arvet för fruktosintolerans eller om ditt barn inte längre kan äta söt mat eller dryck utan att må illa, kräks eller känner obehag så som uppblåsthet, magkramper eller diarré.

### **Natrium**

BEKEMV innehåller natrium när det späds med natriumklorid.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".



Efter spädning med 9 mg/ml natriumklorid (0,9 %) injektionsvätska, lösning, innehåller detta läkemedel 0,34 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 180 ml vid den högsta dosen. Detta motsvarar 17,0 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Du bör ta hänsyn till detta om du står på en kost med kontrollerat natriumintag.

Efter spädning med 4,5 mg/ml natriumklorid (0,45 %) injektionsvätska, lösning, innehåller detta läkemedel 0,18 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 180 ml vid den högsta dosen. Detta motsvarar 9,0 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Du bör ta hänsyn till detta om du står på en kost med kontrollerat natriumintag.

Om vårdpersonalen späder injektionsflaskorna med BEKEMV med 5 % glukoslösning är läkemedlet näst intill ”natriumfritt”.

### **Polysorbat 80**

Detta läkemedel innehåller 3,0 mg polysorbat 80 per injektionsflaska (30 ml injektionsflaska) vilket motsvarar 0,3 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för vuxna patienter och pediatrika patienter med en kroppsvikt över 10 kg. Detta motsvarar 0,6 mg/kg eller mindre vid den maximala dosen för pediatrika patienter med en kroppsvikt på 5 till < 10 kg. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du/ditt barn har några kända allergier.

### **3. Hur du använder BEKEMV**

Minst 2 veckor innan du påbörjar behandlingen med BEKEMV kommer din läkare att vaccinera dig mot meningokockinfektion om du inte är vaccinerad sedan tidigare, eller om vaccinet inte längre skyddar. Om ditt barn är under åldersgränsen för vaccination eller om du inte har vaccinerats minst 2 veckor innan du påbörjar behandling med BEKEMV kommer din läkare att förskriva antibiotika för att minska risken för infektion tills 2 veckor efter att du har vaccinerats.

Din läkare kommer att vaccinera barn under 18 år mot *Haemophilus influenzae* och pneumokocker enligt nationella rekommendationer för varje åldersgrupp.

### **Anvisningar för rätt användning**

Läkare eller annan vårdpersonal kommer att behandla dig med BEKEMV. BEKEMV ges som en intravenös infusion (dropp). Enligt rekommendationen ska den inledande fasen av behandlingen, den så kallade initialfasen, pågå i 4 veckor och sedan följas av en underhållsfas.

#### Vid behandling av PNH

För vuxna:

- Initialfas:

Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd BEKEMV. Varje infusion består av en dos på 600 mg (2 injektionsflaskor à 30 ml) och tar cirka 25 – 45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).

- Underhållsfas:

- Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd BEKEMV med en dos på 900 mg (3 injektionsflaskor à 30 ml) under 25 – 45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).
- Efter den femte veckan kommer du att få 900 mg spädd BEKEMV varannan vecka som långtidsbehandling.

## Vid behandling mot aHUS

För vuxna:

- Initial fas:

Varje vecka under de första fyra veckorna kommer du att få en intravenös infusion med spädd BEKEMV. Varje infusion består av en dos på 900 mg (3 flaskor à 30 ml) och tar cirka 25-45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).

- Underhållsfas:

- Den femte veckan kommer du att få en intravenös infusion med spädd BEKEMV med en dos på 1 200 mg (4 flaskor à 30 ml) under 25-45 minuter (35 minuter ± 10 minuter).
- Efter den femte veckan kommer du att få 1 200 mg spädd BEKEMV varannan vecka som långtidsbehandling.

För barn och ungdomar:

- Barn och ungdomar med PNH eller aHUS som väger 40 kg eller mer får samma dos som vuxna.
- Barn och ungdomar med PNH eller aHUS som väger mindre än 40 kg behöver en lägre dos baserat på deras kroppsvikt. Din läkare räknar ut den.

För barn och ungdomar med PNH eller aHUS över 2 års ålder som väger mindre än 40 kg:

| Kroppsvikt      | Initialfas                            | Underhållsfas                                    |
|-----------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 30 till < 40 kg | 600 mg per vecka de första 2 veckorna | 900 mg vecka 3; därefter 900 mg varannan vecka   |
| 20 till < 30 kg | 600 mg per vecka de första 2 veckorna | 600 mg vecka 3; därefter 600 mg varannan vecka   |
| 10 till < 20 kg | 600 mg som engångsdos vecka 1         | 300 mg vecka 2; därefter 300 mg varannan vecka   |
| 5 till < 10 kg  | 300 mg som engångsdos vecka 1         | 300 mg vecka 2; därefter 300 mg var tredje vecka |

Personer som genomgår plasmautbyte kan få ytterligare doser av BEKEMV.

Efter varje infusion kommer du att övervakas under cirka en timme. Följ noga läkarens instruktioner.

### **Om du har fått för stor mängd av BEKEMV**

Om du misstänker att du av misstag har fått en högre dos BEKEMV än den rekommenderade ska du kontakta din läkare för rådgivning.

### **Om du glömmer en tid när du ska få BEKEMV**

Om du glömmer en tid ska du omedelbart kontakta din läkare för rådgivning och läsa avsnittet nedan "Om du slutar att använda BEKEMV".

### **Om du slutar att använda BEKEMV vid behandling av PNH**

Om du avbryter eller slutar med BEKEMV-behandlingen kan dina PNH-symtom komma tillbaka och vara allvarligare. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant under minst 8 veckor.

Riskerna med att sluta ta BEKEMV är bland annat en ökad nedbrytning av dina röda blodkroppar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet

- Bröstsmärta eller kärlkramp
- En ökning av kreatininnivån i serum (njurproblem)
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symtom ska du kontakta läkare.

### **Om du slutar att använda BEKEMV vid behandling av aHUS**

Om du avbryter eller slutar med BEKEMV-behandlingen kan dina aHUS-symtom komma tillbaka. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara riskerna. Läkaren kommer att vilja följa dig noggrant.

Riskerna med att sluta ta BEKEMV är bland annat en ökad risk för inflammation i dina blodplättar, vilket kan orsaka följande:

- En väsentlig minskning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- En väsentlig ökning av förstörelse av röda blodkroppar
- Minskad urinmängd (problem med njurarna)
- En ökning av serumkreatininnivån (njurproblem)
- Förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- Bröstsmärta eller kärlkramp
- Andnöd eller
- Trombos (blodpropp)

Om du får något av dessa symtom ska du kontakta läkare.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De biverkningar som orsakas av BEKEMV är vanligen lindriga eller medelsvåra. Din läkare kommer att diskutera möjliga biverkningar med dig och förklara nyttan och riskerna med BEKEMV innan du börjar med behandlingen.

Den mest allvarliga biverkningen var meningokock-sepsis. Kontakta omedelbart läkare om du upplever några symtom på meningokockinfektion (se avsnitt 2, Varning gällande meningokock- och andra *Neisseria*-infektioner).

Om du är osäker på vad biverkningarna nedan innebär ska du be din läkare förklara.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- huvudvärk

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- lunginflammation (pneumoni), förkylning (nasofaryngit), urinvägsinfektion
- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni), minskning av röda blodkroppar som kan göra huden blek och orsaka svaghet och andnöd
- oförmåga att sova
- yrsel, högt blodtryck
- infektion i övre luftvägarna, hosta, smärta i halsen, bronkit, munsår (herpes simplex)
- diarré, kräkningar, illamående, smärta i buken, hudutslag, håravfall (alopeci), klåda (pruritus)
- ledsmärtor (armar och ben), smärta i armar och ben
- feber, trötthetskänsla, influensaliknande sjukdomsbesvär
- infusionsrelaterad reaktion.

### **Mindre vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- allvarlig infektion (meningokockinfektion), sepsis, septisk chock, virusinfektion, nedre luftvägsinfektion, maginfluensa (magtarminfektion), blåskatarr
- infektion, svampinfektion, ansamling av var (varböld), hudinfektion (cellulit), influensa, bihåleinflammation, tandinfektion (abscess), infektion i tandköttet
- relativt få trombocyter i blodet (trombocytopeni), låg halt av lymfocyter (en viss sorts vita blodkroppar, lymfopeni), hjärklappning
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar svårigheter med andning eller yrsel (anafylaktisk reaktion), överkänslighet
- aptitlöshet
- depression, oro, humörsvängningar, sömnstörning
- stickningar i delar av kroppen, skakningar, smakstörningar, svimning
- dimsyn
- öronsusningar, yrsel
- plötslig och snabb utveckling av extremt högt blodtryck, lågt blodtryck, värmevallningar, kärlsjukdomar
- dyspné (svårigheter att andas), näsblödning, nästäppa, halsirritation, rinnsnuva (rinorré)
- bukhinneinflammation (peritonit), förstoppning, obehagskänsla i magen efter måltid (dyspepsi) utspänd buk
- nässelfeber, rodnad, torr hud, röda eller lila fläckar under huden, ökad svettning, hudinflammation
- muskelkramper, muskelsmärta, smärta i rygg och nacke, skelettsmärta
- njursjukdom, svårigheter eller smärta vid urinering, blod i urinen
- spontan erektion
- svullnad (ödem), obehagskänsla i bröstet, svaghetskänsla (asteni), bröstsmärta, smärta vid infusionsstället, frossbrytningar
- förhöjning av leverenzymvärden, låg andel röda blodkroppar av blodets totala volym, minskning av syretransporterande protein i röda blodkropparna

### **Sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- svampinfektion (Aspergillus-infektion), infektion i lederna (bakteriell artrit), *Haemophilus*-infektion, svinkoppor, bakteriellt överförbar sexuell sjukdom (gonorré)
- hudtumör (melanom), benmargssjukdom
- minskning i antalet röda blodkroppar, cellansamling, onormal blodkoaguleringsfaktor, onormal blodkoagulering
- sjukdom orsakad av överproduktion hos sköldkörteln (Graves sjukdom)
- onormala drömmar
- ögonirritation
- blåmärken
- sura uppstötningar, smärta i tandköttet
- gulfärgning av hud och/eller ögon (gulsot)
- missfärgning av hud
- kramp i ansiktets muskler, ledsvullnad
- menstruationsrubbnings
- onormalt läckage av infusionsläkemedel från ven, onormal känsla vid infusionsstället, värmekänsla.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur BEKEMV ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Injektionsflaskor med BEKEMV i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 7 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Efter spädning ska produkten användas inom 24 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ekulizumab 10 mg/ml (300 mg/30 ml i en injektionsflaska).
- Övriga innehållsämnen är:
  - ättiksyra,
  - natriumhydroxid,
  - etylendiamintetraättiksyra (EDTA),
  - sorbitol (E420, se avsnitt 2 ”BEKEMV innehåller sorbitol”),
  - polysorbat 80,
  - vatten för injektionsvätskor.

BEKEMV innehåller natrium och polysorbat 80. Se avsnitt 2.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BEKEMV är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (30 ml i en injektionsflaska – förpackningsstorleken är 1 injektionsflaska).

BEKEMV är en klar till opaliserande, färglös till svagt gul lösning.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel.: +371 257 25888

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.

**Anvisningar för vårdpersonal som handhar BEKEMV**

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

**1. Hur levereras BEKEMV?**

Varje injektionsflaska med BEKEMV innehåller 300 mg aktiv substans i 30 ml produktlösning.

**2. Före administrering**

Spädning ska göras enligt god klinisk praxis, särskilt med avseende på aseptik.

BEKEMV ska beredas för administrering av kvalificerad vårdpersonal som använder aseptisk teknik.

- Kontrollera att BEKEMV-lösningen inte innehåller partiklar eller är missfärgad.
  - Dra upp rätt mängd BEKEMV ur injektionsflaskan eller -flaskorna med en steril spruta.
  - Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.
  - Späd BEKEMV till en slutkoncentration på 5 mg/ml (ursprungskoncentrationen dividerat med 2) genom att tillsätta lämplig mängd spädningsvätska till infusionspåsen.
    - 300 mg-doser bereds med 30 ml BEKEMV (10 mg/ml) och 30 ml spädningsvätska.
    - 600 mg-doser bereds med 60 ml BEKEMV och tillsats av 60 ml spädningsvätska.
    - 900 mg-doser bereds med 90 ml BEKEMV och tillsats av 90 ml spädningsvätska.
    - 1 200 mg-doser bereds med 120 ml BEKEMV och tillsats av 120 ml spädningsvätska.
- Slutvolymen av en BEKEMV-lösning spädd till 5 mg/ml är 60 ml för 300 mg, 120 ml för 600 mg-doser, 180 ml för 900 mg-doser och 240 ml för 1 200 mg-doser.
- Spädningsvätska är natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, natriumklorid 4,5 mg/ml (0,45 %) injektionsvätska eller 5 % glukos i vatten.
  - Skaka varsamt infusionspåsen med den spädda BEKEMV-lösningen så att läkemedlet och spädningsvätska blandas ordentligt.
  - Den spädda lösningen ska stå framme tills den antar rumstemperatur (18 °C–25 °C) före administrering.

- Den spädda lösningen får inte värmas i en mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla än rummets temperatur
- Kasta eventuella rester i injektionsflaskan.
- Spädda lösningar av BEKEMV kan förvaras vid 2 °C–8 °C i upp till 24 timmar före administrering.

### 3. Administrering

- Administrera inte BEKEMV som intravenös snabbinjektion eller bolusinjektion.
- BEKEMV ska endast administreras genom intravenös infusion.
- Den spädda BEKEMV-lösningen ska administreras genom intravenös infusion under 25 till 45 minuter (35 minuter  $\pm$  10 minuter) hos vuxna och 1–4 timmar hos pediatrika patienter under 18 år genom självtryck, med en sprutpump eller med en infusionspump. Den spädda BEKEMV-lösningen behöver inte skyddas mot ljus under administreringen till patienten.

Patienten ska övervakas under en timme efter infusionen. Om biverkan inträffar under administrering av BEKEMV kan den behandlande läkaren välja om infusionshastigheten ska sänkas eller om infusionen ska stoppas helt. Om infusionshastigheten sänks får den totala infusionstiden inte överstiga 2 timmar hos vuxna och 4 timmar för pediatrika patienter under 18 år.

### 4. Särskilt handhavande och förvaring

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Flaskor med BEKEMV i originalförpackning kan tas ut ur kylskåpsförvaring **vid ett enstaka tillfälle som varar högst 7 dagar**. Vid slutet av denna period kan man sätta tillbaka produkten i kylskåpet. Använd inte produkten efter det utgångsdatum som finns stämplat på kartongen och injektionsflaskans etikett efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.