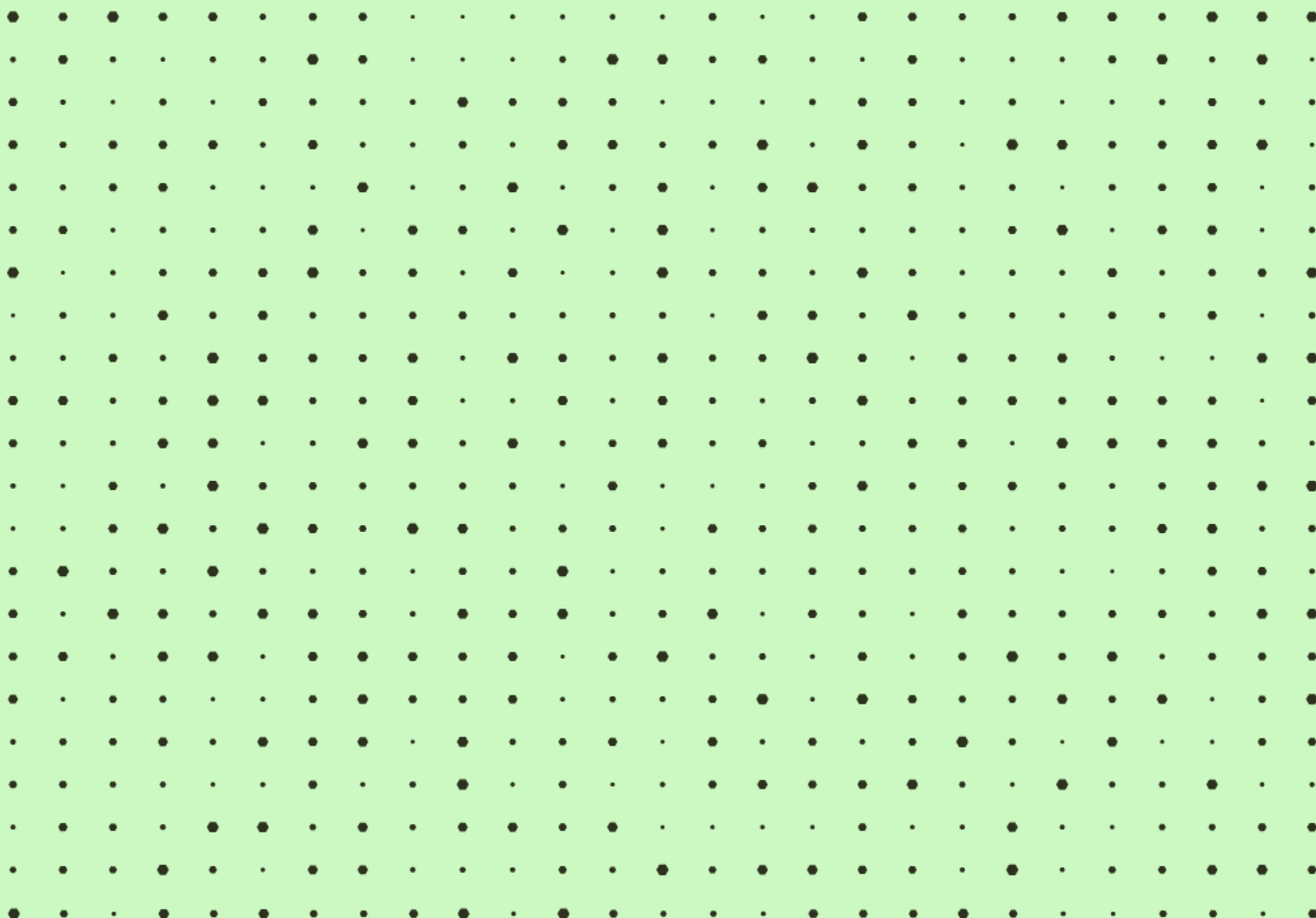


Høringsnotat - Innføring av utleveringsbestemmelse

Virkestoff: ekulizumab og ravulizumab
ATC-koder: L04AJ01 og L04AJ02

Høringsfrist: 20.11.2025

09.10.2025



Innholdsfortegnelse

Høring om innføring/endring av utleveringsbestemmelse for ekulizumab (ATC-kode L04AJ01) og ravulizumab (ATC-kode L04AJ02)	2
Hjemmel	2
Informasjon om produkter med markedsføringstillatelse	2
Produkter med markedsføringstillatelse	2
Indikasjoner/bruksområde	3
Kort om virkemåte og pasientgruppe	3
Forsiktighetsregler	4
Vilkår for markedsføringstillatelsen	5
Bakgrunn for innføring av utleveringsbestemmelse	5
Behov for effektive risikominimeringstiltak	5
Oppstart og videreføring av behandling med ekulizumab og ravulizumab	6
Forslag til innført utleveringsbestemmelse	7
Formkrav til utleveringsbestemmelse	7
Anbefaling	7
Høringsfrist	7

Høring om innføring/endring av utleveringsbestemmelse for ekulizumab (ATC-kode L04AJ01) og ravulizumab (ATC-kode L04AJ02)

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sender med dette på høring forslag om å innføre utleveringsbestemmelse for virkestoffene ekulizumab (ATC-kode L04AJ01) og ravulizumab (ATC-kode L04AJ02).

Hjemmel

DMP kan, med hjemmel i forskrift om legemidler til mennesker (legemiddelforskriften) § 7-4¹, bestemme at et legemiddel skal ha begrenset utlevering. Apoteket har plikt til å påse at kravene til utlevering er oppfylt for legemidler med utleveringsbestemmelser. Dette følger av forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. § 10-4². For at det skal være mulig for apoteket å oppfylle sin plikt om å påse at en utleveringsbestemmelse oppfylles, må disse derfor inneholde krav som apotekpersonalet kan håndtere.

Informasjon om produkter med markedsføringstillatelse

Produkter med markedsføringstillatelse

Preparater med ekulizumab og ravulizumab er gitt markedsføringstillatelse etter søknad i EUs sentrale prosedyre, og i henhold til EØS-avtalen har DMP gitt tilsvarende tillatelser i Norge. Disse er listet i tabellen nedenfor, og alle er klassifiserte som C-preparat. Fullstendig informasjon til forskriver er gitt i godkjente preparatomtaler (SmPC) som kan finnes i lenkene i tabellen.

Virkestoff (ATC kode)	Preparat	Markedsføringstillatelse (MT) gitt i EUs sentrale prosedyre
Ekulizumab L04AJ01	Soliris , konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 10 mg/mL (Alexion Europe SAS)	MT-dato: 20.06.2007 Preparatomtale: Soliris, INN-ekulizumab
	Bekemv , konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 10 mg/mL (Amgen Technology Ireland)	MT-dato: 19.04.2023 Preparatomtale: Bekemv, INN-ekulizumab

¹ Forskrift om legemidler av 18.desember 2009 nr. 1839

² Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. av 2.juni 2022 nr.977

	Epysqli , konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 10 mg/mL (Samsung Bioepis NL B.V.)	MT-dato: 26.05.2023 Preparatomtale: Epysqli, INN-eculizumab
Ravulizumab L04AJ02	Ultomiris , konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 100 mg/mL (Alexion Europe SAS)	MT-dato: 02.07.2019 Preparatomtale: Ultomiris, INN-ravulizumab

Indikasjoner/bruksområde

Godkjente indikasjoner varierer for preparatene og er beskrevet nedenfor.

Virkestoff (ATC-kode)	Preparat	Indisert til behandling av:
Ekulizumab L04AJ01	Soliris Bekemv Epysqli	Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og barn
	Soliris Bekemv Epysqli	Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne og barn
	Soliris	Refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter fra 6 år og eldre som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR)
	Soliris	Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos voksne pasienter som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall
Ravulizumab L04AJ02	Ultomiris	Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og barn
	Ultomiris	Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne og barn
	Ultomiris	Generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR) (i tillegg til standardbehandling)
	Ultomiris	Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos voksne pasienter som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4)

Kort om virkemåte og pasientgruppe

Ekulizumab og ravulizumab tilhører klassen komplementhemmere og er monoklonale IgG2/4k-antistoff som bindes til humant C5-komplementprotein. På denne måten hemmes spalting til C5a og C5b og dannelsen av det terminale komplementkomplekset C5b-9. Ekulizumab og ravulizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktivering som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser.

Direktoratet for medisinske produkter

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo

post@dmp.no dmp.no

Brev stiles til DMP. Vennligst oppgi vår referanse.

Ravulizumab og ekulizumab har en sammenliknbar effekt- og sikkerhetsprofil og brukes til behandling av de samme, svært sjeldne indikasjonene. Ekulizumab og ravulizumab hindrer komplementmediert intravaskulær hemolyse hos pasienter med PNH og trombotisk mikroangiopati hos pasienter med atypisk HUS. Ved refraktær gMG hemmer ekulizumab og ravulizumab membranangrepskompleks (MAC)-avhengig lyse og C5a-avhengig inflammasjon ved den nevromuskulære forbindelsen, som ubehandlet fører til svikt i nevromuskulær overføring. Ved NMOSD hemmer ekulizumab og ravulizumab astrocyttnekrose, økt permeabilitet i blod-hjernebarrieren og død av omliggende oligodendrocytter og nevroner, forårsaket av dannelse av MAC og C5a-avhengig inflammasjon. Ravulizumab har lengre virkningstid enn ekulizumab, og gis dermed med lengre doseringsintervall (vanligvis hver 8. uke) enn ekulizumab (vanligvis hver 2. uke).

Forsiktighetsregler

I preparatomtalen angis særskilte forsiktighetsregler for ekulizumab og ravulizumab (avsnitt 4.3 og 4.4).

Av særlig bekymring er økt infeksjonsfare, og det stilles strenge krav til infeksjonsforebygging og –oppfølging. På bakgrunn av virkningsmekanismen gjør bruk av ekulizumab eller ravulizumab pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon (*Neisseria meningitidis*). For å redusere infeksjonsrisikoen må alle pasienter vaksineres minst 2 uker før de får ekulizumab eller ravulizumab, med mindre risikoen ved å utsette behandlingen oppveier faren for å utvikle meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter behandling med ekulizumab eller ravulizumab før det har gått 2 uker etter at de har fått meningokokkvaksine, må behandles med egnede forebyggende antibiotika inntil det har gått 2 uker etter vaksineringsen. Pasienter må vaksineres og revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale retningslinjer for vaksineringsen.

Vaksineringsen er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner er rapportert hos pasienter som ble behandlet med ekulizumab eller ravulizumab.

Alle pasienter bør overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon, utredes umiddelbart ved mistanke om infeksjon og behandles med egnede antibiotika ved behov. Pasienter bør informeres om slike tegn og symptomer og hvordan oppsøke legehjelp omgående. Leger skal gi pasienter en pasientveiledning og et pasientkort.

Behandling med ekulizumab eller ravulizumab kan også øke faren for andre systemiske infeksjoner, spesielt med *Neisseria* og andre kapselkledde bakterier, og bør gis med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner.

Krav til forskriver

I preparatomtalen avsnitt 4.2 er det spesifisert at ekulizumab og ravulizumab må gis av helsepersonell og under veiledning av en lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske, renale, nevromuskulære eller nevroinflammatoriske sykdommer.

Vilkår for markedsføringstillatelsen

EU-kommisjonen har spesifisert vilkår for markedsføringstillatelsen, og disse gjelder også for Norge. Preparater med ekulizumab og ravulizumab har vært underlagt kontrollerte distribusjonssystemer, som ble angitt som et krav i vedlegg II D ved utstedelse av markedsføringstillatelsen under overskriften «Andre risikominimeringsaktiviteter». Dette har vært etablert for å sikre riktig bruk, særlig for å forsikre at nødvendig infeksjonsprofylakse ble gitt. Disse kontrollerte distribusjonssystemene medførte at forskriver måtte, ved hver forskrivning, fylle ut et skjema som ble sendt til innehaver av markedsføringstillatelsen for å bekrefte at infeksjonsprofylakse var gjennomført før legemiddelet kunne frigis til distribusjon.

EMAs sikkerhetskomité (PRAC) anbefalte i november 2024 en revisjon av kravene i vedlegg II D, og at kravene til et kontrollert distribusjonssystem fjernes³. EMAs komité for humane legemidler (CHMP) aksepterte bortfall av kravet om kontrollerte distribusjonssystem for Soliris og Ultomiris 10.04.2025⁴. Kravet om et kontrollert distribusjonssystem er også nylig fjernet fra vedlegg II D for Epysqli (19.09.2025)⁵, men ennå ikke for Bekemv⁶ (sjekket 09.10.2025).

Selv om kravet om et kontrollert distribusjonssystem er/blir fjernet for preparater med ekulizumab og ravulizumab, er det fortsatt angitt krav til særskilte risikominimeringstiltak i vedlegg II D for å redusere risikoen for infeksjoner. Kravene som angis for ekulizumab og ravulizumab er tilsvarende. Det angis at innehaveren av markedsføringstillatelsen skal avtale detaljene for opplæringsmateriell med hver enkelt nasjonal myndighet. Det må sørges for at helsepersonell som forventes å forskrive/utlevere ekulizumab eller ravulizumab mottar/har tilgang til opplæringsmateriell.

Opplæringsmaterialet inneholder følgende:

- Preparatomtale
- Pakningsvedlegg
- Veiledning for helsepersonell
- Veiledning til pasienten / foreldre / foresatte
- Pasientkort
- Vaksineringspåminnelser

Det spesifiseres særskilt at innehaver av markedsføringstillatelsen årlig skal sende ut en påminnelse til forskrivere eller farmasøyter som forskriver/utleverer ekulizumab eller ravulizumab, slik at forskriver/farmasøyt sjekker om hans/hennes pasienter som får ekulizumab eller ravulizumab trenger å (re-)vaksineres mot *Neisseria meningitidis*.

Bakgrunn for innføring av utleveringsbestemmelse

Behov for effektive risikominimeringstiltak

En utleveringsbestemmelse kan innføres for en ATC-gruppe eller en spesifikk ATC-kode/virkestoff, med mulighet for ytterligere spesifisering basert på legemiddelform og styrke.

³ [Minutes of PRAC meeting on 25 - 28 November 2024](#)

⁴ [CHMP Minutes 22-25 April 2025](#)

⁵ [Epysqli - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation](#)

⁶ [EMA: Bekemv](#)

Utleveringsbestemmelsene for ekulizumab og ravulizumab innføres på ATC-kodenivå (L04AJ01 og L04AJ02), og de derfor gjelder alle nåværende og fremtidige markedsførte preparater med ekulizumab og ravulizumab.

Pasienter som behandles med legemidler som inneholder ekulizumab eller ravulizumab har økt risiko for livstruende infeksjoner. Det er derfor avgjørende at effektive risikominimeringstiltak er på plass for å redusere denne risikoen og ivareta sikkerheten til pasientene. Det er angitt strenge krav til oppfølging i legemidlenes preparatomtaler. Videre er det i markedsføringstillatelsen angitt krav om opplæringsmateriell (vedlegg II D) og årlige påminnelser til forskriver/utleverer om viktigheten av vaksinasjon.

Ekulizumab og ravulizumab har inntil nylig vært underlagt programmer for kontrollert distribusjon (CDS), der det har blitt kontrollert at infeksjonsprofylakse har vært gjennomført. Disse programmene har imidlertid medført kontroll og/eller distribusjon utenfor den ordinære distribusjonskanalen mellom apotek og grossist. Kravet om opprettelse av et slik separat distribusjonssystem er nå opphevet (p.t. for Soliris, Epysqli og Ultomiris). Viktigheten av korrekt oppfølging av pasienter, inkludert adekvat infeksjonsprofylakse, er imidlertid ikke endret, og dette gjenspeiles i eksisterende vilkår angitt i preparatomtalen. For å ivareta pasientsikkerheten på tilsvarende måte som gjennom programmet for kontrollert distribusjon, vurderer DMP derfor en utleveringsbestemmelse som et egnet middel. På denne måten vil det fortsatt kunne sikres at det risikominimerende tiltaket knyttet til infeksjonsprofylakse er gjennomført før utlevering.

DMP har nylig innført en utleveringsbestemmelse for iptakopan⁷, et annet virkestoff i klassen komplementhemmere, som også har økt fare for infeksjoner som en sikkerhetsbekymring. I henhold til den vedtatte utleveringsbestemmelse for iptakopan kreves det at «Legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse». DMP vurderer at dersom det innføres utleveringsbestemmelse av hensyn til pasientsikkerheten, bør tilsvarende preparater med liknende sikkerhetsproblematikk underlegges likelydende vilkår. Det foreslås derfor at kravet om bekreftelse på infeksjonsprofylakse på resept/rekvisisjon også innføres for ekulizumab og ravulizumab. DMP vil senere gjennomgå andre legemidler i klassen komplementhemmere.

Det er p.t. tre markedsførte preparater med ekulizumab i Norge (Soliris, Bekemv, Epysqli), og bytte mellom preparat fra ulike leverandører kan derfor forekomme. Det stilles fortsatt krav til innehavere av markedsføringstillatelse om tilgjengeliggjøring av opplæringsmateriell og årlig utsendelse av vaksinepåminnelser. DMP vurderer at påminnelser om vaksinasjon er mer utfordrende å gjennomføre tilfredsstillende når system for kontrollert distribusjon avvikles, og kanskje særskilt dersom det byttes mellom biotilsvarende preparat. Kravet om bekreftelse av infeksjonsprofylakse på resept/rekvisisjon anses å fungere som en påminnelse ved hver forskrivning. Ved å innføre en utleveringsbestemmelse sikres like betingelser for alle preparat med samme ATC-kode. Dette legger til rette for og øker sikkerheten ved et eventuelt legemiddelbytte.

Oppstart og videreføring av behandling med ekulizumab og ravulizumab

Ekulizumab og ravulizumab kan predisponere for svært alvorlige infeksjoner, og behandling med disse legemidlene krever særskilt oppfølging av pasientene og erfaring hos forskriver. Legemidlene er

⁷ [Vedtak om utleveringsbestemmelse for iptakopan - Direktoratet for medisinske produkter](#)

indisert til behandling av svært sjeldne tilstander (PNH, HUS, gMG, NMOSD). Preparatomtalen punkt 4.2 angir at legemidlene må forskrives en lege med erfaring med behandling av pasienter med hematologiske, renale, nevromuskulære eller nevroinflammatoriske sykdommer. Legespesialister som har slik erfaring er spesialister i blodsykdommer, nyresykdommer eller nevrologi. Preparatene er også indisert til bruk hos barn, og også spesialister i barnesykdommer er aktuelle forskrivere av disse preparatene.

Med bakgrunn i preparatenes sikkerhetsproblematikk, pasientens behov for oppfølging og at behandlingen er for sjeldne diagnoser, vurderer DMP det som påkrevd at behandling med ekulizumab eller ravulizumab startes opp og følges opp av en lege som er tilknyttet et sykehus og har en eller flere av følgende spesialiteter: blodsykdommer, nyresykdommer, nevrologi og barnesykdommer.

Forslag til innført utleveringsbestemmelse

Formkrav til utleveringsbestemmelse

Utleveringsbestemmelser håndheves av apotek. Bestemmelsen må formuleres slik at den alltid kan kontrolleres og håndteres av apotekpersonalet.

Anbefaling

DMP anbefaler at det knyttes følgende utleveringsbestemmelse til ekulizumab (ATC-kode L04AJ01) og ravulizumab (ATC-kode L04AJ02):

«Skal kun utleveres etter resept/rekvisisjon fra sykehuslege som er spesialist i blodsykdommer, nyresykdommer, nevrologi eller barnesykdommer. Legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen av pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse.»

Bestemmelsen ivaretar at forskrivning av ekulizumab og ravulizumab skjer av leger med egnet kompetanse og kjennskap til preparatene. Videre påminner den forskriver/utleverer om viktigheten av infeksjonsprofylakse og sikrer at pasienten er vaksinert og/eller har fått profylaktisk antibiotikabehandling i henhold til spesifikasjoner i preparatmtalen og vilkår stilt i vedlegg IID til markedsføringstillatelsen. Samtidig er den konkret nok til å kunne kontrolleres av apotekene.

Høringsfrist

Høringsfrist er satt til: 20. november 2025.

Høringsinnspillene sendes Direktoratet for medisinske produkter. Vi ønsker fortrinnsvis å motta høringsinnspillene elektronisk til post@dmp.no. Vis til saksnummer 25/26400.

Høringsnotat og høringsbrev ligger også på nettsiden: <https://www.dmp.no/om-oss/horinger>.