

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
Ultomiris 1.100 mg/11 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ultomiris er en formulering af ravulizumab, som er fremstillet i en cellekultur fra kinesiske hamsterovarier (CHO) ved hjælp af rekombinant dna-teknologi.

### Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med 3 ml indeholder 300 mg ravulizumab (100 mg/ml).  
Efter fortynding er den endelige koncentration af infusionsvæsken 50 mg/ml.

*Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:*

Natrium (4,6 mg pr. 3 ml hætteglas), polysorbat 80 (1,5 mg pr. hætteglas).

### Ultomiris 1.100 mg/11 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas med 11 ml indeholder 1.100 mg ravulizumab (100 mg/ml).  
Efter fortynding er den endelige koncentration af infusionsvæsken 50 mg/ml.

*Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:*

Natrium (16,8 mg pr. 11 ml hætteglas), polysorbat 80 (5,5 mg pr. hætteglas).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Gennemsigtig, klar til gullig opløsning med en pH på 7,4 og en osmolalitet på ca. 250–350 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH)

Ultomiris er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med en legemsvægt på 10 kg eller derover med PNH:

- hos patienter med hæmolyse med klinisk(e) symptom(er), der tyder på høj sygdomsaktivitet.
- hos patienter, der er klinisk stabile efter behandling med eculizumab i mindst de sidste 6 måneder.

#### Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS)

Ultomiris er indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter med en legemsvægt på 10 kg eller derover med aHUS, som er behandlingsnaive i forhold til komplementhæmmer, eller som har fået eculizumab i mindst 3 måneder og har evidens for respons på eculizumab.

#### Generaliseret myasthenia gravis (gMG)

Ultomiris er indiceret som et supplement til standardterapi ved behandling af voksne patienter med gMG, som er anti-acetylcholinreceptor (AChR)-antistofpositive.

#### Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD)

Ultomiris is indiceret til behandling af voksne patienter med NMOSD, som er anti-aquaporin 4 (AQP4)-antistofpositive (se pkt. 5.1).

## **4.2 Dosering og administration**

Ravulizumab skal administreres af læger og sundhedspersonale og under overvågning af en læge med erfaring i at behandle patienter med hæmatologiske, renale, neuromuskulære eller neuroinflammatoriske sygdomme.

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

### Dosering

#### *Voksne patienter med PNH, aHUS gMG eller NMOSD*

Det anbefalede dosisprogram består af en støddosis efterfulgt af vedligeholdelsesdosering administreret via intravenøs infusion. Doserne, der skal administreres, er baseret på patientens legemsvægt som vist i tabel 1. For voksne patienter ( $\geq 18$  år) skal vedligeholdelsesdoserne administreres i intervaller på én gang hver 8. uge startende 2 uger efter administration af en støddosis.

Det er tilladt lejlighedsvis at variere doseringsplanen med  $\pm 7$  dage fra den planlagte infusionsdag (undtagen den første vedligeholdelsesdosis af ravulizumab), men den efterfølgende dosis skal administreres i henhold til den oprindelige plan.

**Tabel 1: Ravulizumab vægtbaseret doseringsprogram til voksne patienter med legemsvægt over eller lig med 40 kg**

| Legemsvægtinterval (kg) | Støddosis (mg) | Vedligeholdelsesdosis (mg)* | Doseringsinterval |
|-------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------|
| $\geq 40$ til $< 60$    | 2.400          | 3.000                       | Hver 8. uge       |
| $\geq 60$ til $< 100$   | 2.700          | 3.300                       | Hver 8. uge       |
| $\geq 100$              | 3.000          | 3.600                       | Hver 8. uge       |

\*Første vedligeholdelsesdosis administreres 2 uger efter støddosen

Anvisninger i behandlingsinitiering hos patienter, der er behandlingsnaive i forhold til komplementhæmmer, eller som skifter behandling fra eculizumab, er vist i tabel 2.

**Tabel 2: Anvisninger i behandlingsinitiering af ravulizumab**

| Population                                                 | Vægtbaseret støddosis af ravulizumab                | Tidspunkt for første vægtbaserede vedligeholdelsesdosis af ravulizumab |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Ikke aktuelt i behandling med ravulizumab eller eculizumab | Ved behandlingsstart                                | 2 uger efter støddosis af ravulizumab                                  |
| Aktuelt i behandling med eculizumab                        | På tidspunktet for næste planlagte dosis eculizumab | 2 uger efter støddosis af ravulizumab                                  |

#### *Pædiatriske patienter med PNH eller aHUS*

#### Pædiatriske patienter med en legemsvægt $\geq 40$ kg

Disse patienter skal behandles i henhold til doseringsanbefalingerne for voksne (se tabel 1).

Pædiatriske patienter med en legemsvægt  $\geq 10$  kg til  $< 40$  kg

De vægtbaserede doser og doseringsintervaller for pædiatriske patienter på  $\geq 10$  kg til  $< 40$  kg er vist i tabel 3.

For patienter, der skifter fra eculizumab til ravulizumab, skal støddosen med ravulizumab administreres 2 uger efter den sidste eculizumab-infusion, og vedligeholdelsesdoser skal derefter administreres ifølge det vægtbaserede dosisprogram, der er vist i tabel 3, begyndende 2 uger efter støddosis-administration.

**Tabel 3: Vægtbaseret dosisprogram for ravulizumab for pædiatriske patienter med PNH eller aHUS på under 40 kg**

| Legemsvægt-interval (kg) | Støddosis (mg) | Vedligeholdelsesdosis (mg)* | Doseringsinterval |
|--------------------------|----------------|-----------------------------|-------------------|
| $\geq 10$ til $< 20$     | 600            | 600                         | Hver 4. uge       |
| $\geq 20$ til $< 30$     | 900            | 2.100                       | Hver 8. uge       |
| $\geq 30$ til $< 40$     | 1.200          | 2.700                       | Hver 8. uge       |

\*Første vedligeholdelsesdosis administreres 2 uger efter støddosen.

Ravulizumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med PNH, der vejer under 30 kg. Den anbefalede dosering for disse patienter er baseret på den anvendte dosering til pædiatriske patienter med aHUS, på basis af tilgængelige farmakokinetiske/farmakodynamiske data hos patienter med aHUS og PNH behandlet med ravulizumab.

PNH er en kronisk sygdom, og det anbefales, at behandlingen med ravulizumab fortsætter i hele patientens liv, medmindre en seponering af ravulizumab er klinisk indiceret (se pkt. 4.4).

Ved aHUS skal behandling med ravulizumab til bedring af manifestationer af trombotisk mikroangiopati (TMA) have en varighed på mindst 6 måneder, hvorefter behandlingsvarigheden skal overvejes individuelt for den enkelte patient. Patienter med højere risiko for recidiv af TMA ifølge den behandlende læges skøn (eller klinisk indikation) kan have behov for kronisk behandling (se pkt. 4.4).

Hos voksne patienter med gMG eller NMOSD er behandling med ravulizumab kun blevet undersøgt i et behandlingsforløb med kronisk administration (se pkt. 4.4).

Ravulizumab er ikke blevet undersøgt hos gMG-patienter med en MGFA klasse V.

*Supplerende dosering efter behandling med plasmaudveksling (PE), plasmaferese (PP) eller intravenøs immunoglobulin (IVIg)*

Plasmaudveksling (PE), plasmaferese (PP) og intravenøs immunoglobulin (IVIg) har vist sig at reducere serumniveauer af ravulizumab. En supplerende dosis af ravulizumab er nødvendig i behandlingsforløb med PE, PP eller IVIg (tabel 4).

**Tabel 4: Supplerende dosis af ravulizumab efter PP, PE eller IVIg**

| Legemsvægt-interval (kg) | Seneste ravulizumab-dosis (mg) | Supplerende dosis (mg) efter hver PE- eller PP-intervention | Supplerende dosis (mg) efter gennemførelse af en IVIg-cyklus |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| $\geq 40$ til $< 60$     | 2.400                          | 1.200                                                       | 600                                                          |
|                          | 3.000                          | 1.500                                                       |                                                              |
| $\geq 60$ til $< 100$    | 2.700                          | 1.500                                                       | 600                                                          |
|                          | 3.300                          | 1.800                                                       |                                                              |
| $\geq 100$               | 3.000                          | 1.500                                                       | 600                                                          |
|                          | 3.600                          | 1.800                                                       |                                                              |

| Legemsvægt-interval (kg)                       | Seneste ravulizumab-dosis (mg) | Supplerende dosis (mg) efter hver PE- eller PP-intervention | Supplerende dosis (mg) efter gennemførelse af en IVIg-cyklus |
|------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Tidspunkt for supplerende dosis af ravulizumab |                                | Inden for 4 timer efter hver PE- eller PP-intervention      | Inden for 4 timer efter gennemførelse af en IVIg-cyklus      |

Forkortelser: IVIg = intravenøs immunoglobulin, kg = kilogram, PE = plasmaudveksling, PP = plasmaferese.

### Specielle populationer

#### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis for patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD i alderen 65 år og derover. Der er ikke evidens, som indikerer, at særlige forsigtighedsregler er nødvendige ved behandling af en geriatrisk population – dog er erfaring med ravulizumab til ældre patienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniske studier begrænset.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Ravulizumabs sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion, men farmakokinetiske data tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion.

### Pædiatrisk population

Ravulizumabs sikkerhed og virkning hos børn med en legemsvægt på under 10 kg med PNH eller aHUS er ikke klarlagt. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Ravulizumabs sikkerhed og virkning hos børn med gMG eller NMOSD er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Kun til intravenøs infusion.

Dette lægemiddel skal administreres gennem et 0,2 µm filter og må ikke administreres som en hurtig intravenøs injektion eller bolus. Efter administration af Ultomiris skal hele slangen gennemsyldes med 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske (Sodium Chloride Injection, USP).

Ultomiris koncentrat til infusionsvæske, opløsning fremstår som 3 ml og 11 ml hætteglas og skal fortyndes til en endelig koncentration på 50 mg/ml. Efter fortynding skal Ultomiris administreres ved intravenøs infusion ved hjælp af en pumpe af sprøjtetypen eller en infusionspumpe over mindst 0,17 til 1,3 timer (10 til 75 minutter) afhængigt af legemsvægt (se tabel 5 og tabel 6 nedenfor).

**Tabel 5: Dosisadministrationshastighed for Ultomiris**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Støddosis (mg) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) | Vedligeholdelsesdosis (mg) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|----------------|---------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>b</sup>            | 600            | 45 (0,8)                                    | 600                        | 45 (0,8)                                    |
| ≥ 20 til < 30 <sup>b</sup>            | 900            | 35 (0,6)                                    | 2.100                      | 75 (1,3)                                    |
| ≥ 30 til < 40 <sup>b</sup>            | 1.200          | 31 (0,5)                                    | 2.700                      | 65 (1,1)                                    |
| ≥ 40 til < 60                         | 2.400          | 45 (0,8)                                    | 3.000                      | 55 (0,9)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 2.700          | 35 (0,6)                                    | 3.300                      | 40 (0,7)                                    |
| ≥ 100                                 | 3.000          | 25 (0,4)                                    | 3.600                      | 30 (0,5)                                    |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikationer.

**Tabel 6: Dosisadministrationshastighed for supplerende doser af Ultomiris**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dosis <sup>b</sup> (mg) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                         | 600                                 | 15 (0,25)                                   |
|                                       | 1.200                               | 25 (0,42)                                   |
|                                       | 1.500                               | 30 (0,5)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 600                                 | 12 (0,20)                                   |
|                                       | 1.500                               | 22 (0,36)                                   |
|                                       | 1.800                               | 25 (0,42)                                   |
| ≥ 100                                 | 600                                 | 10 (0,17)                                   |
|                                       | 1.500                               | 15 (0,25)                                   |
|                                       | 1.800                               | 17 (0,28)                                   |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Der henvises til tabel 4 for valg af supplerende dosis af ravulizumab.

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

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Patienter med en *Neisseria meningitidis*-infektion, som ikke har fortaget sig ved behandlingsstart (se pkt. 4.4).
- Patienter, som ikke aktuelt er vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, medmindre de får profylaktisk behandling med passende antibiotika indtil 2 uger efter vaccinationen (se pkt. 4.4).

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Sporbarhed

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

#### Alvorlig meningokokinfektion

Som følge af virkningsmekanismen øger brugen af ravulizumab patientens modtagelighed over for meningokokinfektion/sepsis (*Neisseria meningitidis*). Der kan opstå meningokoksygdom som følge af en hvilken som helst serogruppe (se pkt. 4.8). For at nedsætte denne infektionsrisiko skal alle patienter vaccineres mod meningokokinfektioner mindst to uger før, ravulizumab-behandlingen påbegyndes, medmindre risikoen ved at forsinke ravulizumab-behandling opvejer risikoen for at udvikle en meningokokinfektion. Patienter, som påbegynder behandling med ravulizumab mindre end 2 uger efter, at de har fået en meningokokvaccine, skal behandles med passende profylaktisk antibiotika indtil 2 uger efter vaccination. Vacciner mod alle tilgængelige serogrupper, herunder A, C, Y, W135 og B, anbefales til forebyggelse af de almindeligvis patogene meningokok-serogrupper. Patienterne skal vaccineres og revaccineres i henhold til de gældende nationale retningslinjer for brug af vaccinationer. Hvis patienten skiftes fra eculizumab-behandling skal lægerne verificere, at meningokokvaccinationen stadig dækker, i henhold til de nationale retningslinjer for brug af vacciner.

Det kan være, at en vaccination ikke er tilstrækkelig til at forebygge en meningokokinfektion. Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer angående hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler. Tilfælde af alvorlige eller dødelige meningokokinfektioner/sepsis er blevet rapporteret hos patienter i behandling med ravulizumab og hos patienter i behandling med andre terminale komplementhæmmere. Alle patienter skal overvåges for tidlige tegn på meningokokinfektion og sepsis og straks evalueres, hvis der er mistanke om en infektion, og behandles med passende antibiotika.

Patienterne skal informeres om disse tegn og symptomer, og der skal straks søges lægehjælp. Læger skal udlevere en patientvejledning og et patientkort til patienter.

### Immunisering

Før behandlingen med ravulizumab påbegyndes, anbefales det, at patienter påbegynder immuniseringer ifølge de aktuelle retningslinjer for immunisering.

Vaccination kan aktivere komplement yderligere. Som følge heraf kan patienter med komplementmedierede sygdomme få forøgede tegn og symptomer på deres underliggende sygdom. Derfor skal patienterne overvåges nøje for sygdomssymptomer efter den anbefalede vaccination.

Patienter, der er under 18 år gamle, skal vaccineres mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner og skal nøje overholde det nationale vaccinationsprograms anbefalinger for den enkelte aldersgruppe.

### Andre systemiske infektioner

Ravulizumab-behandlingen skal administreres med forsigtighed hos patienter med aktive systemiske infektioner. Ravulizumab blokerer den terminale komplementaktivering. Derfor kan patienterne have en øget modtagelighed for infektioner forårsaget af *Neisseria*-arter og indkapslede bakterier. Alvorlige infektioner med *Neisseria*-arter (ud over *Neisseria meningitidis*), herunder disseminerede gonokokinfektioner, er blevet rapporteret.

Patienterne skal via indlægssedlen informeres om at øge deres opmærksomhed på mulige alvorlige infektioner og deres tegn og symptomer. Læger skal rådgive patienter om forebyggelse af gonoré.

### Infusionsrelaterede reaktioner

Administration af ravulizumab kan føre til systemiske infusionsrelaterede reaktioner og allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se pkt. 4.8).

Hvis der i tilfælde af systemiske infusionsrelaterede reaktioner opstår tegn på kardiovaskulær ustabilitet eller respirationshæmning, skal administrationen af ravulizumab-infusionen afbrydes, og der skal iværksættes passende støtteforanstaltninger.

### Behandlingsseponering for PNH

Hvis patienter med PNH seponerer behandlingen med ravulizumab, skal de overvåges nøje for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hæmolyse, identificeret ved forhøjede niveauer af LDH (lactatdehydrogenase) med en pludselig reduktion i PNH-klonstørrelse eller hæmoglobin, eller tilbagevenden af symptomer som udmattelse, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, stakåndethed (dyspnø), større vaskulære bivirkninger (herunder trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion. Alle patienter, der seponerer ravulizumab skal overvåges i mindst 16 uger for at detektere hæmolyse og andre reaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på hæmolyse efter seponering, herunder forhøjet LDH, bør det overvejes at genstarte behandlingen med ravulizumab.

### Behandlingsseponering for aHUS

Der er ingen specifikke data om seponering af ravulizumab. I et langsigtet, prospektivt observationsstudie medførte seponering af behandling med komplement C5-hæmmer (eculizumab) en 13,5 gange højere forekomst af TMA-recidiv og viste en tendens i retning af nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter, der fortsatte med behandlingen.

Patienter, der er nødt til at få seponeret behandlingen med ravulizumab, skal løbende monitoreres tæt for tegn og symptomer på TMA. Monitorering er dog ikke nødvendigvis tilstrækkelig til at forudsige eller forebygge alvorlige TMA-komplicationer.

TMA-komplicationer efter seponering kan identificeres, hvis et eller flere af følgende observeres:

- Samtidig observation af mindst 2 af følgende laboratorieresultater: Et fald i trombocytaltal på 25 % eller derover sammenlignet med baseline eller det maksimale trombocytaltal under ravulizumab-behandling; en stigning i serumkreatinin på 25 % eller derover sammenlignet med baseline eller nadir under ravulizumab-behandling eller en stigning i serum-LDH på 25 % eller derover sammenlignet med baseline eller nadir under ravulizumab-behandling (resultaterne skal bekræftes ved gentagelse af målingen)

Eller

- et hvilket som helst af følgende symptomer på TMA: En forandring i mental status eller krampeanfald eller andre ekstra-renale TMA-manifestationer, herunder kardiovaskulære abnormiteter, pericarditis, gastrointestinale symptomer/diarré eller trombose.

Hvis der opstår TMA-komplicationer efter seponering af ravulizumab, skal genoptagelse af ravulizumab-behandlingen overvejes, begyndende med den støddosis og vedligeholdelsesdosis (se pkt. 4.2).

#### Behandlingsseponering for gMG

Da gMG er en kronisk sygdom, skal patienter, der har gavn af ravulizumab-behandling, som seponerer behandlingen, overvåges for symptomer på den underliggende sygdom. Hvis der forekommer symptomer på gMG efter seponering, skal det overvejes at genstarte behandling med ravulizumab.

#### Behandlingsseponering for NMOSD

Da NMOSD er en kronisk sygdom, skal patienter, der har gavn af ravulizumab-behandling, som seponerer behandlingen, overvåges for symptomer på NMOSD-recidiv. Hvis der forekommer symptomer på NMOSD-recidiv efter seponering, skal det overvejes at genstarte behandling med ravulizumab.

#### Skift fra eculizumab til ravulizumab

gMG-patienter, som ikke reagerer på godkendt doseringsprogram med eculizumab, bør ikke behandles med ravulizumab.

#### Natriumindhold

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning indeholder dette lægemiddel 0,18 g natrium pr. 72 ml ved den maksimale dosis, svarende til 9,1 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

#### Indhold af polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 1,5 mg polysorbat 80 pr. 3 ml hætteglas og 5,5 mg pr. 11 ml hætteglas, svarende til 0,53 mg/kg eller derunder ved den maksimale dosis til voksne patienter og pædiatriske patienter med en kropsvægt på over 10 kg. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner.

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Baseret på ravulizumabs potentielt hæmmende virkning på rituximabs komplementafhængige cytotoxicitet kan ravulizumab reducere de forventede farmakodynamiske virkninger af rituximab.

Kronisk behandling med intravenøs human immunoglobulin (IVIg) kan interferere med endosomal neonatal Fc-receptor (FcRn)-medieret genanvendelse af monoklonale antistoffer, såsom ravulizumab, og dermed sænke serumkoncentrationerne af ravulizumab.

Se pkt. 4.2 for vejledning i tilfælde af samtidig PE-, PP- eller IVIg-behandling.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikre kontraceptionsmetoder under behandlingen og i 8 måneder efter behandlingen.

### Graviditet

Der er ingen kliniske data fra anvendelse af ravulizumab til gravide kvinder.

Der er ikke udført non-kliniske studier af reproduktionstoksikologi med ravulizumab (se pkt. 5.3). Der er udført studier af reproduktionstoksikologi hos mus med det murine surrogatmolekyle BB5.1, som vurderede virkningen af C5-blokade på reproduktionssystemet. Der blev ikke identificeret nogen specifikke testartikel-relaterede reproduktionstoksiciteter i disse studier. Humant immunglobulin G (IgG) vides at krydse placentabarrieren hos mennesker, og ravulizumab kan derfor potentielt forårsage terminal komplementhæmning i det føtale kredsløb.

Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hos gravide kvinder kan det overvejes at bruge ravulizumab efter en vurdering af risici og fordele.

### Amning

Det er ukendt, om ravulizumab udskilles i human mælk. Nonkliniske studier af reproduktionstoksiciteten udført hos mus med det murine surrogatmolekyle BB5.1 identificerede ingen bivirkninger på afkommet, der stammede fra behandlede moderdyrs diegivning.

En risiko for spædbørn kan ikke udelukkes.

Da mange lægemidler og immunglobuliner udskilles i human mælk og på grund af potentialet for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn, skal amning ophøre under behandling med ravulizumab og i 8 måneder efter behandlingen.

### Fertilitet

Der er ikke udført specifikke non-kliniske studier af fertiliteten med ravulizumab.

Non-kliniske studier af reproduktionstoksiciteten udført hos mus med det murine surrogatmolekyle BB5.1 identificerede ingen bivirkning på fertiliteten af de behandlede hunner eller hanner.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger med ravulizumab er hovedpine (30,6 %), infektion i de øvre luftveje (21,6 %), nasofaryngitis (20,4 %), diarré (18,7 %), pyreksi (17,7 %), kvalme (15 %), artralgi (14,4 %), rygsmerter (13,6 %), udmattelse (13,3 %), abdominalsmerter (12,3 %), svimmelhed (10,7 %) og urinvejsinfektion (10,7 %). De mest alvorlige bivirkninger er meningokokinfektion (0,7 %), herunder meningokoksepsis, meningokok-meningitis, meningokok-encefalitis og meningokokinfektion (se pkt. 4.4), og dissemineret gonokokinfektion (0,2 %), herunder dissemineret gonokokinfektion og gonokokinfektion.

### Tabel over bivirkninger

Tabel 7 angiver bivirkninger observeret i kliniske studier og ved erfaring efter markedsføring.

Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasser i henhold til MedDRA-systemorganklasse (SOC) og hyppighed ved anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

**Tabel 7: Lægemiddels bivirkninger i kliniske studier og ved erfaring efter markedsføring**

| MedDRA-systemorganklasse                                       | Meget almindelig ( $\geq 1/10$ )                                               | Almindelig ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )         | Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )                                 |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>                      | Urinvejsinfektion <sup>a</sup><br>Infektion i de øvre luftveje, Nasofaryngitis |                                                  | Meningokokinfektion <sup>b</sup> ,<br>Dissemineret gonokokinfektion <sup>c</sup> |
| <b>Immunsystemet</b>                                           |                                                                                | Overfølsomhed <sup>e</sup>                       | Anafylaktisk reaktion <sup>d</sup>                                               |
| <b>Nervesystemet</b>                                           | Hovedpine, Svimmelhed                                                          |                                                  |                                                                                  |
| <b>Mave-tarm-kanalen</b>                                       | Diarré,<br>Kvalme,<br>Abdominalsmerter                                         | Opkastning,<br>Dyspepsi                          |                                                                                  |
| <b>Hud og subkutane væv</b>                                    |                                                                                | Urticaria,<br>Pruritus,<br>Udslæt                |                                                                                  |
| <b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>                       | Artralgi,<br>Rygsmarter                                                        | Myalgi,<br>Muskelspasmer                         |                                                                                  |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b> | Pyreksi,<br>Udmattelse                                                         | Influenzalignende sygdom, Kulderystelser, Asteni |                                                                                  |
| <b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>     |                                                                                | Infusionsrelateret reaktion                      |                                                                                  |

<sup>a</sup> Urinvejsinfektion er en gruppeterm, der omfatter de foretrukne termer urinvejsinfektion, bakteriel urinvejsinfektion, enterokok-urinvejsinfektion og Escherichia-urinvejsinfektion.

<sup>b</sup> Meningokokinfektion omfatter de foretrukne termer meningokokinfektion, meningokoksepsis, meningokok-meningitis og meningokokencefalitis.

<sup>c</sup> Dissemineret gonokokinfektion omfatter de foretrukne termer dissemineret gonokokinfektion og gonokokinfektion.

<sup>d</sup> Anslået ud fra erfaring efter markedsføring.

<sup>e</sup> Overfølsomhed er en gruppeterm for den foretrukne term lægemiddeloverfølsomhed med relateret kausalitet og den foretrukne term overfølsomhed.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Meningokokinfektion/sepsis/encefalitis*

Vaccination reducerer, men eliminerer ikke risikoen for meningokokinfektioner. I kliniske studier udviklede  $< 1\%$  af patienterne alvorlig meningokokinfektion, mens de blev behandlet med ravulizumab. De var alle voksne patienter med PNH eller NMOSD, som var blevet vaccineret.

Se pkt. 4.4 for oplysninger om forebyggelse og behandling af mistænkt meningokokinfektion. Hos patienter i behandling med ravulizumab har meningokokinfektioner vist sig som meningokoksepsis og meningokok-encefalitis. Patienter skal informeres om tegn og symptomer på meningokokinfektion og rådes til straks at søge lægehjælp.

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

I kliniske studier var infusionsrelaterede reaktioner almindelige ( $\geq 1\%$ ). Disse hændelser, som var af en let til moderat sværhedsgrad og forbigående, omfattede rygsmerter, mavesmerter, muskelspasmer, blodtryksfald, blodtryksstigning, rigor, ubehag i ekstremiteterne, overfølsomhed (allergisk reaktion), dysgeusi (smagsforstyrrelse) og døsighed. Disse reaktioner krævede ikke seponering af ravulizumab.

#### *Immunogenicitet*

I studier med voksne PNH-patienter (N = 475), et studie med pædiatriske PNH-patienter (N = 13), aHUS-studier (N = 89), et gMG-studie (N = 86) og et NMOSD-studie (N = 58) er der blevet rapporteret 2 (0,3 %) tilfælde med udvikling af antistof mod lægemidlet, der opstod under behandlingen med ravulizumab (1 voksen patient med PNH og 1 voksen patient med aHUS). Disse antistoffer mod lægemidlet var af en forbigående art med en lav titer, og de korrelerede ikke med klinisk respons eller bivirkninger.

#### Pædiatrisk population

##### *Paroxysmisk nokturnal hæmoglobinuri (PNH)*

Hos pædiatriske PNH-patienter (N=13, i alderen 9 til 17 år), der deltog i det pædiatriske PNH-studie (ALXN1210-PNH-304), syntes sikkerhedsprofilen at svare til den, der er observeret hos voksne PNH-patienter. De mest almindelige bivirkninger, der blev indberettet hos pædiatriske PNH-patienter, var mavesmerter, kvalme, nasopharyngitis og hovedpine, som forekom hos 3 patienter (23,1 %).

##### *Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS)*

Hos pædiatriske patienter med evidens for aHUS (N=34, i alderen 10 måneder til mindre end 18 år), der var inkluderet i studiet ALXN1210-aHUS-312, syntes sikkerhedsprofilen for ravulizumab at svare til den, der blev observeret hos voksne patienter med evidens for aHUS. Sikkerhedsprofilerne for de forskellige pædiatriske aldersundergrupper synes at svare til hinanden. Sikkerhedsdataene for patienter i alderen under 2 år begrænser sig til fire patienter. De mest almindelige bivirkninger (> 20 %), der blev indberettet for pædiatriske patienter, var pyreksi, opkastning, diarré, hovedpine, nasofaryngitis, øvre luftvejsinfektion og mavesmerter.

##### *Generaliseret myasthenia gravis (gMG)*

Ravulizumab er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med gMG.

##### *Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD)*

Ravulizumab er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter med NMOSD.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

Patienter, som oplever en overdosering, skal straks have deres infusion afbrudt, og de skal overvåges nøje for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger, og der skal iværksættes relevant symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, komplementhæmmere, ATC-kode: L04A J02

#### Virkningsmekanisme

Ravulizumab er et monoklonalt antistof IgG<sub>2/4K</sub>, som binder specifikt til komplementproteinet C5, hvorved det hæmmer spaltningen til C5a (det proinflammatoriske anafylatoksin) og C5b (den initierende subunit af membranangrebskomplekset [MAC eller C5b-9]) og forhindrer dannelsen af C5b-9. Ravulizumab beskytter de tidlige komponenter af komplementaktivering, som er essentielle for opsonisering af mikroorganismer og clearance af immunkomplekser.

#### Farmakodynamisk virkning

Efter ravulizumab-behandling blev der hos både voksne og pædiatriske patienter, der var naive med hensyn til komplementhæmmer, og eculizumab-erfarne patienter med PNH i fase III-studier observeret umiddelbar, fuldstændig og vedvarende hæmning af serumfrit C5 (koncentration på < 0,5 µg/ml) ved slutningen af den første infusion, hvilket blev opretholdt i løbet af hele den 26-uger lange behandlingsperiode hos alle patienter. Øjeblikkelig og fuldstændig hæmning af serumfrit C5 blev også observeret hos voksne og pædiatriske patienter med aHUS, hos voksne patienter med gMG og hos voksne patienter med NMOSD ved afslutning af den første infusion og gennem hele den primære behandlingsperiode.

For ravulizumab afhang omfanget og varigheden af det farmakodynamiske respons hos patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD af eksponeringen. Frit C5-niveau på under 0,5 µg/ml korrelerede med maksimal intravaskulær hæmolysekontrol og fuldstændig terminal komplementhæmning. Ved gMG fører terminal komplementaktivering til MAC-deponering i den neuromuskulære overgang og nedsat neuromuskulær transmission. Ved NMOSD fører terminal komplementaktivering til MAC-dannelse og C5a-afhængig inflammation, astrocytnekrose og skader på de omgivende gliaceller og neuroner.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Paroxysmisk nokturnal hæmoglobinuri (PNH)*

Ravulizumabs sikkerhed og virkning hos voksne patienter med PNH blev vurderet i 2 åbne, randomiserede, aktivt kontrollerede fase III-studier:

- et studie med voksne patienter med PNH, der var naive med hensyn til behandling med komplementhæmmer,
- et studie med eculizumab-erfarne voksne PNH-patienter, som var klinisk stabile efter behandling med eculizumab i mindst de forudgående 6 måneder.

Ravulizumab blev doseret i henhold til den anbefalede dosering beskrevet i pkt. 4.2 (4 infusioner med ravulizumab i løbet af 26 uger), mens eculizumab blev administreret i henhold til det godkendte doseringsprogram for eculizumab med 600 mg hver uge i de første 4 uger og 900 mg hver 2. uge (15 infusioner i løbet af 26 uger).

Patienterne blev vaccineret mod meningokokinfektion før eller ved påbegyndelsen af behandlingen med ravulizumab eller eculizumab, eller de fik profylaktisk behandling med passende antibiotika indtil 2 uger efter vaccinationen.

Der var ingen bemærkelsesværdig forskel i patientdemografi eller baselinekarakteristika mellem grupperne behandlet med ravulizumab og eculizumab i de to fase III-studier. 12-måneders-transfusionsanamnesen var sammenlignelig mellem grupperne behandlet med ravulizumab og eculizumab i de to fase III-studier.

Studie med voksne patienter med PNH, der var naive med hensyn til komplementhæmmer (ALXN1210-PNH-301)

Studiet med patienter, der var naive med hensyn til komplementhæmmer, var et 26-ugers, åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-multicenterstudie, som blev udført hos 246 patienter, der var naive med hensyn til behandling med komplementhæmmer, før de indgik i studiet, og blev efterfulgt af en langsigtet forlængelsesperiode, hvor alle patienterne modtog ravulizumab. Egnede patienter, der kunne indgå i dette studie, skulle vise en høj sygdomsaktivitet defineret som et LDH-niveau  $\geq 1,5 \times$  øvre normalgrænse (ULN) ved screening samt tilstedeværelse af 1 eller flere af de følgende PNH-relaterede tegn og symptomer inden for 3 måneder fra screening: udmattelse, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, stakåndethed (dyspnø), anæmi (hæmoglobin  $< 10$  g/dl), en større vaskulær hændelse i anamnesen (herunder trombose), dysfagi eller erektil dysfunktion, eller en transfusion med pakkede røde blodlegemer (pRBC) på grund af PNH i anamnesen.

Over 80 % af patienterne i begge behandlingsgrupper havde fået en transfusion inden for 12 måneder, før de indgik i studiet. Hovedparten af studiepopulationen, som var naive med hensyn til komplementhæmmer, var meget hæmolytiske ved baseline, 86,2 % af de inkluderede patienter havde forhøjet LDH  $\geq 3 \times$  ULN, hvilket er en direkte måling af den intravaskulære hæmolyse, i præsentationen med PNH.

Tabel 8 viser baselinekarakteristika for PNH-patienterne, der indgik i studiet, hvor patienterne var naive med hensyn til komplementhæmmer, uden at der blev observeret nogen åbenbare klinisk betydningsfulde forskelle mellem behandlingsarmene.

**Tabel 8: Baselinekarakteristika i studiet med patienter, der var naive med hensyn til komplementhæmmer**

| Parameter                                                                                                       | Statistik                                   | Ravulizumab<br>(N = 125)       | Eculizumab<br>(N = 121)        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Alder (år) ved PNH-diagnose                                                                                     | Gennemsnit<br>(SD)<br>Median<br>Min.; maks. | 37,9 (14,90)<br>34,0<br>15; 81 | 39,6 (16,65)<br>36,5<br>13; 82 |
| Alder (år) ved den første infusion i studiet                                                                    | Gennemsnit<br>(SD)<br>Median<br>Min.; maks. | 44,8 (15,16)<br>43,0<br>18; 83 | 46,2 (16,24)<br>45,0<br>18; 86 |
| Køn (n, %)                                                                                                      | Mand<br>Kvinde                              | 65 (52,0)<br>60 (48,0)         | 69 (57,0)<br>52 (43,0)         |
| LDH-niveauer før behandling                                                                                     | Gennemsnit<br>(SD)<br>Median                | 1633,5 (778,75)<br>1513,5      | 1578,3 (727,06)<br>1445,0      |
| Antal patienter med transfusioner med pakkede røde blodlegemer (pRBC) inden for 12 måneder før den første dosis | n (%)                                       | 103 (82,4)                     | 100 (82,6)                     |
| Enheder af transfusioner med pRBC inden for 12 måneder før den første dosis                                     | I alt<br>Gennemsnit<br>(SD)<br>Median       | 925<br>9,0 (7,74)<br>6,0       | 861<br>8,6 (7,90)<br>6,0       |
| Total PNH RBC-klonstørrelse                                                                                     | Median                                      | 33,6                           | 34,2                           |
| Total PNH granulocyt-klonstørrelse                                                                              | Median                                      | 93,8                           | 92,4                           |

| Parameter                                                               | Statistik | Ravulizumab<br>(N = 125) | Eculizumab<br>(N = 121) |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|-------------------------|
| Patienter med en PNH-tilstand <sup>a</sup> før det informerede samtykke | n (%)     | 121 (96,8)               | 120 (99,2)              |
| Anæmi                                                                   |           | 103 (82,4)               | 105 (86,8)              |
| Hæmaturi eller hæmoglobinuri                                            |           | 81 (64,8)                | 75 (62,0)               |
| Aplastisk anæmi                                                         |           | 41 (32,8)                | 38 (31,4)               |
| Nyresvigt                                                               |           | 19 (15,2)                | 11 (9,1)                |
| Myelodysplastisk syndrom                                                |           | 7 (5,6)                  | 6 (5,0)                 |
| Graviditetskomplikation                                                 |           | 3 (2,4)                  | 4 (3,3)                 |
| Andet <sup>b</sup>                                                      |           | 27 (21,6)                | 13 (10,7)               |

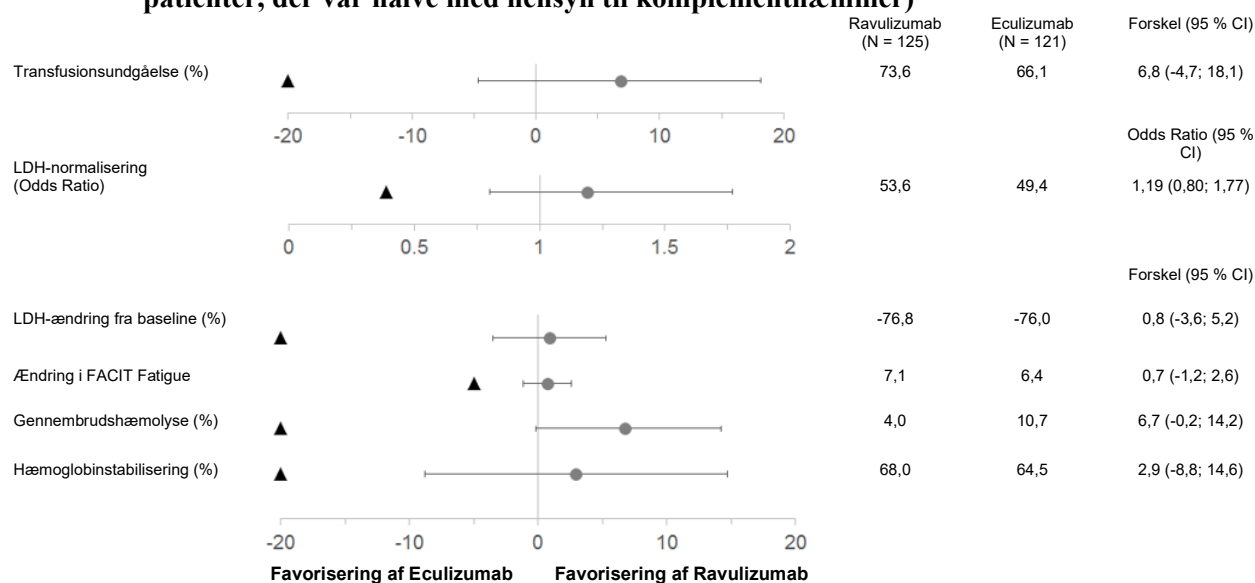
<sup>a</sup> Baseret på anamnese.

<sup>b</sup> "Andet" som specificeret på case report formularen omfattede trombocytopeni, kronisk nyresygdom og pancytopeni samt flere andre tilstande.

De co-primære endepunkter var transfusionsundgåelse og hæmolyse målt direkte ved normalisering af LDH-niveauer (LDH-niveauer  $\leq 1 \times \text{ULN}$ , ULN for LDH er 246 E/l). De vigtigste sekundære endepunkter omfattede den procentvise ændring fra baseline i LDH-niveauer, ændring i livskvalitet (FACIT-Fatigue), andelen af patienter med gennembrudshæmolyse og andelen af patienter med stabiliseret hæmoglobin.

Ravulizumab var non-inferior sammenlignet med eculizumab for begge co-primære endepunkter, undgåelse af pRBC-transfusion i henhold til protokolspecificerede retningslinjer og LDH-normalisering fra dag 29 til dag 183 og for alle de 4 vigtigste sekundære endepunkter (figur 1).

**Figur 1: Analyse af co-primære og sekundære endepunkter – fuldt analysesæt (studie med patienter, der var naive med hensyn til komplementhæmmer)**



Bemærk: Den sorte trekant indikerer non-inferioritetsmarginen, og de grå prikker indikerer punktestimater. Bemærk: LDH = lactatdehydrogenase, CI = konfidensinterval, FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*.

Den endelige effektanalyse for studiet inkluderede alle patienter, der nogensinde var blevet behandlet med ravulizumab (n=244), og havde en median behandlingsvarighed på 1.423 dage. Den endelige analyse bekræftede, at behandlingsrespons på ravulizumab-behandling, der blev observeret i den primære evalueringsperiode, blev bevaret så længe studiet varede.

#### Studie med voksne PNH-patienter tidligere behandlet med eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

Studiet med eculizumab-erfarne patienter var et 26-ugers, åbent, randomiseret, aktivt kontrolleret fase III-multicenterstudie udført på 195 patienter med PNH, som var klinisk stabile (LDH

$\leq 1,5 \times \text{ULN}$ ), efter at de var blevet behandlet med eculizumab i mindst de forudgående 6 måneder og blev efterfulgt af en langsigtet forlængelsesperiode, hvor alle patienterne modtog ravulizumab.

PNH-anamnesen var sammenlignelig mellem behandlingsgrupperne med ravulizumab og eculizumab. 12-måneders transfusionsanamnesen var sammenlignelig mellem behandlingsgrupperne med ravulizumab og eculizumab, og over 87 % af patienterne i begge behandlingsgrupper havde ikke fået en transfusion inden for 12 måneder, før de indgik i studiet. Den gennemsnitlige totale PNH RBC-klonstørrelse var 60,05 %, gennemsnitlig total PNH granulocyt-klonstørrelse var 83,30 %, og den gennemsnitlige totale PNH-monocyt-klonstørrelse var 85,86 %.

Tabel 9 viser baselinekarakteristika i studiet med eculizumab-erfarne PNH-patienter, hvor der ikke blev observeret nogen åbenbare klinisk betydningsfulde forskelle mellem behandlingsarmene.

**Tabel 9: Baselinekarakteristika i studiet med eculizumab-erfarne patienter**

| Parameter                                                                                     | Statistik                                | Ravulizumab<br>(N = 97)            | Eculizumab<br>(N = 98)             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Alder (år) ved PNH-diagnose                                                                   | Gennemsnit (SD)<br>Median<br>Min.; maks. | 34,1 (14,41)<br><br>32,0<br>6; 73  | 36,8 (14,14)<br><br>35,0<br>11; 74 |
| Alder (år) ved den første infusion i studiet                                                  | Gennemsnit (SD)<br>Median<br>Min.; maks. | 46,6 (14,41)<br><br>45,0<br>18; 79 | 48,8 (13,97)<br><br>49,0<br>23; 77 |
| Køn (n, %)                                                                                    | Mand<br>Kvinde                           | 50 (51,5)<br>47 (48,5)             | 48 (49,0)<br>50 (51,0)             |
| LDH-niveauer før behandling                                                                   | Gennemsnit (SD)<br>Median                | 228,0 (48,71)<br>224,0             | 235,2 (49,71)<br>234,0             |
| Antal patienter med transfusioner med pRBC/fuldblod inden for 12 måneder før den første dosis | n (%)                                    | 13 (13,4)                          | 12 (12,2)                          |
| Enheder af transfusioner med pRBC/fuldblod inden for 12 måneder før den første dosis          | I alt<br>Gennemsnit (SD)<br>Median       | 103<br>7,9 (8,78)<br>4,0           | 50<br>4,2 (3,83)<br>2,5            |
| Patienter med en PNH-tilstand <sup>a</sup> før det informerede samtykke                       | n (%)                                    | 90 (92,8)                          | 96 (98,0)                          |
| Anæmi                                                                                         |                                          | 64 (66,0)                          | 67 (68,4)                          |
| Hæmaturi eller hæmoglobinuri                                                                  |                                          | 47 (48,5)                          | 48 (49,0)                          |
| Aplastisk anæmi                                                                               |                                          | 34 (35,1)                          | 39 (39,8)                          |
| Nyresvigt                                                                                     |                                          | 11 (11,3)                          | 7 (7,1)                            |
| Myelodysplastisk syndrom                                                                      |                                          | 3 (3,1)                            | 6 (6,1)                            |
| Graviditetskomplikation                                                                       |                                          | 4 (4,1)                            | 9 (9,2)                            |
| Andet <sup>b</sup>                                                                            |                                          | 14 (14,4)                          | 14 (14,3)                          |

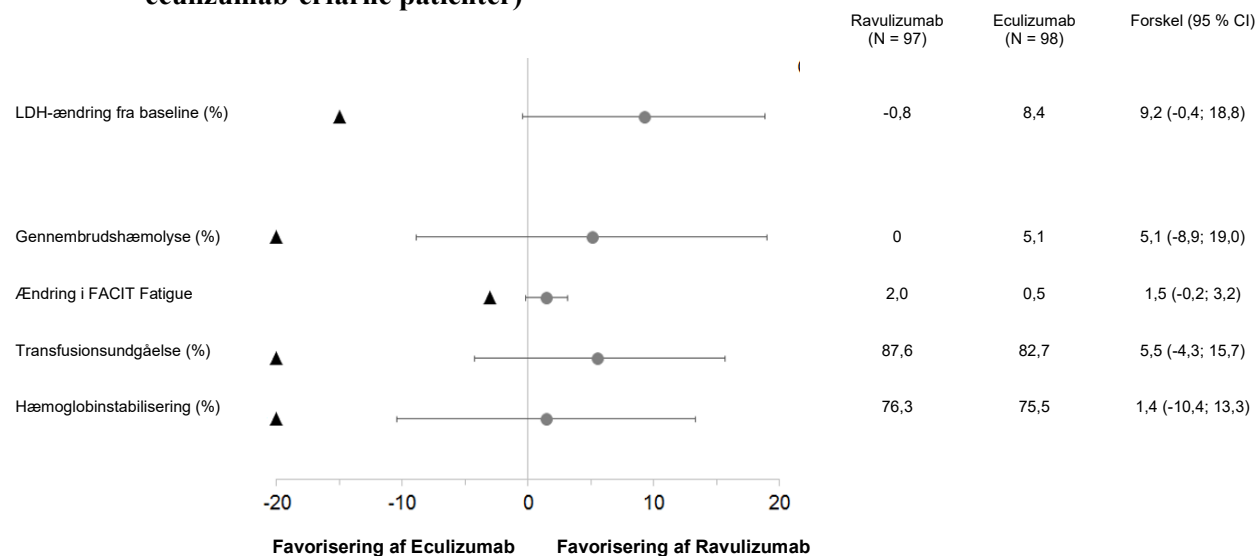
<sup>a</sup> Baseret på anamnese.

<sup>b</sup> "Andet"-kategorien omfattede neutropeni, nyredysfunktion og trombopeni samt flere andre tilstande.

Det primære endepunkt var hæmolyse målt ved LDH procentvis ændring fra baseline. Sekundære endepunkter omfattede andelen af patienter med gennembrudshæmolyse, livskvalitet (FACIT-Fatigue), transfusionsundgåelse (TA) og andelen af patienter med stabiliseret hæmoglobin.

Ravulizumab var non-inferior sammenlignet med eculizumab for det primære endepunkt, procentvis ændring i LDH fra baseline til dag 183, og for alle de 4 vigtigste sekundære endepunkter (figur 2).

**Figur 2: Analyse af primære og sekundære endepunkter – fuldt analysesæt (studie med eculizumab-erfarne patienter)**



Bemærk: Den sorte trekant indikerer non-inferioritetsmarginen, og de grå prikker indikerer punkttestimater.  
 Bemærk: LDH = lactatdehydrogenase, CI = konfidensinterval.

Den endelige effektanalyse for studiet indbefattede alle patienter, der nogensinde var blevet behandlet med ravulizumab (n=192), og havde en median behandlingsvarighed på 968 dage. Den endelige analyse bekræftede, at de ravulizumab-behandlingsrespons, der blev observeret i løbet af den primære evalueringsperiode, blev bevaret gennem hele studiets varighed.

#### *Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS)*

#### Studie med voksne patienter med aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Studiet med voksne var et enkeltarmet, fase III-multicenterstudie udført hos patienter med dokumenteret aHUS, som var naive i forhold til behandling med komplementhæmmer før indtrædelse i studiet, og som havde evidens for trombotisk mikroangiopati (TMA). Studiet bestod af en indledende evalueringsperiode på 26 uger, og patienterne fik lov at træde ind i en forlængelsesperiode på op til 4,5 år.

Der blev i alt inkluderet 58 patienter med dokumenteret aHUS. Inklusionskriterierne udelukkede patienter, der havde TMA som følge af mangel på ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), Shiga toxin *Escherichia coli*-relateret hæmolytisk uræmisk syndrom (STEC HUS) og genetisk defekt i cobalamin C-metabolismen. To patienter blev ekskluderet fra det fulde analysesæt som følge af en bekræftet STEC HUS-diagnose. 93 % af patienterne havde ekstrarenale tegn (kardiovaskulært, pulmonalt, centralnervesystem, gastrointestinalt, hud, skeletmuskulatur) eller symptomer på aHUS ved baseline.

Tabel 10 viser demografi og baselinekarakteristika for de 56 voksne patienter, der blev inkluderet i studiet ALXN1210-aHUS-311, og som udgjorde det fulde analysesæt.

**Tabel 10: Baselinekarakteristika i studiet med voksne**

| Parameter                                     | Statistik                      | Ravulizumab (N = 56)                |
|-----------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Alder på tidspunktet for første infusion (år) | Gennemsnit (SD)<br>Min.; maks. | 42,2 (14,98)<br>19,5; 76,6          |
| Køn<br>Mand                                   | n (%)                          | 19 (33,9)                           |
| Race<br>Asiatisk<br>Hvid<br>Ukendt/andet      | n (%)                          | 15 (26,8)<br>29 (51,8)<br>12 (21,4) |

| Parameter                              | Statistik                     | Ravulizumab<br>(N = 56)    |
|----------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Transplantation i anamnesen            | n (%)                         | 8 (14,3)                   |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod | n<br>Median (min.; maks.)     | 56<br>95,25 (18; 473)      |
| Hæmoglobin (g/l) blod                  | n<br>Median (min.; maks.)     | 56<br>85,00 (60,5; 140)    |
| LDH (E/l) serum                        | n<br>Median (min.; maks.)     | 56<br>508,00 (229,5; 3249) |
| eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )     | n (%)<br>Median (min.; maks.) | 55<br>10,00 (4; 80)        |
| Patienter i dialyse                    | N (%)                         | 29 (51,8)                  |
| Patienter post partum                  | N (%)                         | 8 (14,3)                   |

Bemærk: Procentvise andele er baseret på det samlede antal patienter.

Forkortelser: eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; LDH = laktatdehydrogenase; maks. = maksimum; min. = minimum.

Det primære endepunkt var komplet TMA-respons i løbet af den 26 uger lange indledende evalueringsperiode, påvist ved normalisering af hæmatologiske parametre (trombocytaltal  $\geq 150 \times 10^9/l$  og LDH  $\leq 246$  E/l) og  $\geq 25$  % forbedring i serumkreatinin fra baseline. Patienterne skulle opfylde alle kriterier for komplet TMA-respons ved 2 separate vurderinger opnået med mindst 4 ugers (28 dage) mellemrum og ved alle målinger derimellem.

Komplet TMA-respons blev observeret hos 30 af de 56 patienter (53,6 %) i løbet af den 26 uger lange indledende evalueringsperiode som vist i tabel 11.

**Tabel 11: Komplet TMA-respons og komplet TMA-respons-komponentanalyse for den 26 uger lange indledende evalueringsperiode (ALXN1210-aHUS-311)**

|                                                      | I alt | Responder |                              |
|------------------------------------------------------|-------|-----------|------------------------------|
|                                                      |       | n         | Andel (95 % CI) <sup>a</sup> |
| Komplet TMA-respons                                  | 56    | 30        | 0,536 (0,396; 0,675)         |
| Komponenter af komplet TMA-respons                   |       |           |                              |
| Normalisering af trombocytaltal                      | 56    | 47        | 0,839 (0,734; 0,944)         |
| Normalisering af LDH                                 | 56    | 43        | 0,768 (0,648; 0,887)         |
| $\geq 25$ % forbedring i serumkreatinin fra baseline | 56    | 33        | 0,589 (0,452; 0,727)         |
| Normalisering af hæmatologi                          | 56    | 41        | 0,732 (0,607; 0,857)         |

<sup>a</sup> 95 % CI'er for andelen var baseret på den asymptotiske gaussiske approksimationsmetode med en kontinuitetskorrektur.

Forkortelser: CI = konfidensinterval; LDH = laktatdehydrogenase; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Komplet TMA-respons blev observeret hos yderligere 6 patienter i løbet af forlængelsesperioden ved dag 169, 302, 401, 407, 1.247 og 1.359, hvilket giver et samlet komplet TMA-respons hos 36 ud af 56 patienter (64,3 %; 95 % CI: 50,8 %; 77,7 %) til og med studiets afslutning. Individuelt komponentrespons steg til 48 (85,7 %; 95 % CI: 75,7 %; 95,8 %) patienter for normalisering af trombocytaltal, 49 (87,5 %; 95 % CI: 77,9 %; 97,1 %) patienter for normalisering af LDH og 37 (66,1 %; 95 % CI: 52,8 %; 79,4 %) patienter for forbedret nyrefunktion.

Mediantiden til komplet TMA-respons var 86 dage (7 til 1.359 dage). En hurtig stigning i gennemsnitligt trombocytaltal blev observeret efter påbegyndelse af ravulizumab, stigende fra  $118,52 \times 10^9/l$  ved baseline til  $243,54 \times 10^9/l$  ved dag 8 og forblivende over  $227 \times 10^9/l$  ved alle efterfølgende besøg i den indledende evalueringsperiode (26 uger). Tilsvarende faldt LDH-middelværdien fra

baseline over de første 2 måneders behandling og varede ved i løbet af den indledende evalueringsperiode (26 uger).

Over to tredjedele af patientpopulationen, som overvejende var på CKD-stadie 4 eller 5 ved baseline, udviste en forbedring på 1 eller flere CKD-stadier ved dag 743 i studiet. Forbedring af nyrefunktionen målt ved eGFR fortsatte med at være stabil til afslutningen på studiet. Kronisk nyresygdomsstadie fortsatte med at bedres for mange patienter (19/30) efter opnåelse af komplet TMA-respons i løbet af den 26 uger lange indledende evalueringsperiode.

Ud af de 27 patienter, der ikke havde behov for dialyse ved indtrædelse i studiet, forblev 19 patienter uden dialyse i hele studieperioden, og 8 patienter påbegyndte dialyse i løbet af studiet, hvor 2 af disse patienter afbrød dialyse i løbet af studiet. En af de patienter, der afbrød dialyse i forlængelsesstudieperioden, genoptog derefter dialyse og fortsatte til og med studiets afslutning.

**Tabel 12: Sekundært effektresultat for den 26 uger lange indledende evalueringsperiode i studiet ALXN1210-aHUS-311**

| Parametre                                                                                                                | Studie ALXN1210-aHUS-311<br>(N = 56) |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Hæmatologiske TMA-parametre, dag 183                                                                                     | Observeret værdi (n = 48)            | Ændring fra baseline (n = 48) |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod                                                                                   | 237,96 (73,528)                      | 114,79 (105,568)              |
| Gennemsnit (SD)                                                                                                          | 232,00                               | 125,00                        |
| Median                                                                                                                   |                                      |                               |
| LDH (E/l) serum                                                                                                          | 194,46 (58,099)                      | -519,83 (572,467)             |
| Gennemsnit (SD)                                                                                                          | 176,50                               | -310,75                       |
| Median                                                                                                                   |                                      |                               |
| Stigning i hæmoglobin på $\geq 20$ g/l fra baseline med et bekræftende resultat gennem den indledende evalueringsperiode | 40/56                                |                               |
| n/m                                                                                                                      | 0,714 (0,587; 0,842)                 |                               |
| Andel (95 % CI)**                                                                                                        |                                      |                               |
| Skift i CKD-stadie fra baseline, dag 183                                                                                 | 32/47                                |                               |
| Forbedret <sup>a</sup>                                                                                                   | 0,681 (0,529; 0,809)                 |                               |
| n/m                                                                                                                      |                                      |                               |
| Andel (95 % CI)*                                                                                                         |                                      |                               |
| Forværret <sup>b</sup>                                                                                                   | 2/13                                 |                               |
| n/m                                                                                                                      | 0,154 (0,019; 0,454)                 |                               |
| Andel (95 % CI)*                                                                                                         |                                      |                               |
| eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), dag 183                                                                              | Observeret værdi (n = 48)            | Ændring fra baseline (n = 47) |
| Gennemsnit (SD)                                                                                                          | 51,83 (39,162)                       | 34,80 (35,454)                |
| Median                                                                                                                   | 40,00                                | 29,00                         |

Bemærk: n: Antal patienter med tilgængelige data til specifik vurdering ved besøget dag 183. m: Antal patienter, der opfyldte det specifikke kriterium. Stadie for kronisk nyresygdom (CKD) er klassificeret ud fra *National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*. Stadie 5 betragtes som den værste kategori, mens stadie 1 betragtes som den bedste kategori. Baseline er udledt af den sidste tilgængelige eGFR før påbegyndelse af behandlingen. Forbedret/forværret: Sammenlignet med CKD-stadie ved baseline. \*95 % konfidensintervaller (95 % CI'er) er baseret på eksakte konfidensgrænser ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden. <sup>a</sup>Udelukker patienter med CKD stadie 1 ved baseline, da de ikke kan bedres. <sup>b</sup>Udelukker patienter med stadie 5 ved baseline, da de ikke kan forværres.

Forkortelser: eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; LDH = laktatdehydrogenase; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Den endelige effektanalyse for studiet for alle patienter, der blev behandlet med ravulizumab over en median behandlingsvarighed på 130,36 uger, bekræftede, at behandlingsresponsen på ravulizumab, der blev observeret i den primære evalueringsperiode, blev opretholdt i hele studiet varighed.

*Generaliseret myasthenia gravis (gMG)*

### Studie med voksne patienter med gMG

Ravulizumabs virkning og sikkerhed hos voksne patienter med gMG blev vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie (ALXN1210-MG-306). Patienter, der deltog i dette studie, fik efterfølgende mulighed for at fortsætte i en åben forlængelsesperiode, hvor alle patienter fik ravulizumab.

Patienter med gMG (diagnosticeret i mindst 6 måneder) med en positiv serologisk test for anti-acetylcholinreceptor (AChR)-antistoffer, MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) klinisk klassifikation klasse II til IV og resterende symptomatologi som vist ved en MG-ADL (myasthenia gravis - dagligdags aktiviteter)-totalscore  $\geq 6$  blev randomiseret til at få enten ravulizumab (N = 86) eller placebo (N = 89). Patienter, der var i immunsuppressiv behandling (kortikosteroider, azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, methotrexat, mycophenolatmofetil eller tacrolimus), fik lov til at fortsætte denne behandling gennem hele studieforløbet. Endvidere var nødbehandling (herunder højdosis-kortikosteroid, PE/PP eller IVIg) tilladt, hvis en patient oplevede klinisk forværring som defineret i studieprotokollen.

I alt 162 patienter (92,6 %) gennemførte den 26 uger lange randomiserede-kontrollerede periode af studie ALXN1210-MG-306. Baselinekarakteristika for patienterne er vist i tabel 13. Størstedelen (97 %) af patienterne, der var inkluderet i studiet, var blevet behandlet med mindst én immunmodulatorisk behandling, herunder immunsuppressive behandlinger, PE/PP eller IVIg, inden for de seneste to år forud for inkludering i studiet.

**Tabel 13: Sygdomskarakteristika ved baseline i studie ALXN1210-MG-306**

| Parameter                                                                              | Statistik                                  | Placebo<br>(N = 89)                | Ravulizumab<br>(N = 86)            |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Køn</b>                                                                             | n (%)                                      |                                    |                                    |
| Mand                                                                                   |                                            | 44 (49,4)                          | 42 (48,8)                          |
| Kvinde                                                                                 |                                            | 45 (50,6)                          | 44 (51,2)                          |
| <b>Alder ved første dosis af studielægemiddel (år)</b>                                 | Gennemsnit (SD)<br>(min.; maks.)           | 53,3 (16,05)<br>(20; 82)           | 58,0 (13,82)<br>(19; 79)           |
| <b>Ældre (<math>\geq 65</math> år) ved inklusion i studiet</b>                         | n (%)                                      | 24 (27,0)                          | 30 (34,9)                          |
| <b>Varighed af MG siden diagnose (år)</b>                                              | Gennemsnit (SD)<br>(min.; maks.)<br>Median | 10,0 (8,90)<br>(0,5; 36,1)<br>7,6  | 9,8 (9,68)<br>(0,5; 39,5)<br>5,7   |
| <b>Baseline-MG-ADL-score</b>                                                           | Gennemsnit (SD)<br>(min.; maks.)<br>Median | 8,9 (2,30)<br>(6,0; 15,0)<br>9,0   | 9,1 (2,62)<br>(6,0; 24,0)<br>9,0   |
| <b>Baseline-QMG-score</b>                                                              | Gennemsnit (SD)<br>(min.; maks.)<br>Median | 14,5 (5,26)<br>(2,0; 27,0)<br>14,0 | 14,8 (5,21)<br>(6,0; 39,0)<br>15,0 |
| <b>Baseline-MGFA-klassifikation</b>                                                    | n (%)                                      |                                    |                                    |
| Klasse II (let svaghed)                                                                |                                            | 39 (44)                            | 39 (45)                            |
| Klasse III (moderat svaghed)                                                           |                                            | 45 (51)                            | 41 (48)                            |
| Klasse IV (udtalt svaghed)                                                             |                                            | 5 (6)                              | 6 (7)                              |
| <b>Eventuel tidligere intubation siden diagnose (MGFA-klasse V)</b>                    | n (%)                                      | 9 (10,1)                           | 8 (9,3)                            |
| <b>Antal patienter med tidligere MG-krise siden diagnose<sup>a</sup></b>               | n (%)                                      | 17 (19,1)                          | 21 (24,4)                          |
| <b>Antal stabile immunsuppressive behandlinger<sup>b</sup> ved inklusion i studiet</b> | n (%)                                      |                                    |                                    |
| 0                                                                                      |                                            | 8 (9,0)                            | 10 (11,6)                          |
| 1                                                                                      |                                            | 34 (38,2)                          | 40 (46,5)                          |
| $\geq 2$                                                                               |                                            | 47 (52,8)                          | 36 (41,9)                          |

<sup>a</sup> Information om tidligere MG-kriser blev indsamlet som en del af anamnesen og blev ikke evalueret ifølge den kliniske protokoldefinition.

<sup>b</sup> Immunsuppressive behandlinger omfatter kortikosteroider, azathioprin, cyclophosphamid, cyclosporin, methotrexat, mycophenolatmofetil eller tacrolimus.

Forkortelser: maks. = maksimum, min. = minimum, MG = myasthenia gravis, MG-ADL = myasthenia gravis - dagligdags aktiviteter, MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America*, QMG = kvantitativ myasthenia gravis, SD = standardafvigelse.

Det primære endepunkt var ændringen fra baseline til uge 26 i MG-ADL-totalscore.

De sekundære endepunkter vurderede også ændringer fra baseline til uge 26 og omfattede ændringen i QMG (kvantitativ myasthenia gravis)-totalscore, andelen af patienter med forbedringer på mindst 5 og 3 point i henholdsvis QMG- og MG-ADL-totalscorer samt ændringer i vurderinger af livskvalitet.

Ravulizumab viste en statistisk signifikant ændring i MG-ADL-totalscoren sammenlignet med placebo. Resultater for primære og sekundære endepunkter er vist i tabel 14.

**Tabel 14: Analyse af primære og sekundære virkningsendepunkter**

| Virkningsendepunkter i uge 26 | Placebo (N = 89)<br>LS-gennemsnit (SEM) | Ravulizumab (N = 86)<br>LS-gennemsnit (SEM) | Statistik til sammenligning    | Virkning af behandling (95 % CI) | p-værdi (ved anvendelse af blandet virkning ved gentagne målinger) |
|-------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| MG-ADL                        | -1,4 (0,37)                             | -3,1 (0,38)                                 | Forskel i ændring fra baseline | -1,6 (-2,6; -0,7)                | 0,0009                                                             |
| QMG                           | -0,8 (0,45)                             | -2,8 (0,46)                                 | Forskel i ændring fra baseline | -2,0 (-3,2; -0,8)                | 0,0009                                                             |
| MG-QoL15r                     | -1,6 (0,70)                             | -3,3 (0,71)                                 | Forskel i ændring fra baseline | -1,7 (-3,4; 0,1)                 | 0,0636                                                             |
| Neuro-QoL-fatigue             | -4,8 (1,87)                             | -7,0 (1,92)                                 | Forskel i ændring fra baseline | -2,2 (-6,9; 2,6)                 | 0,3734 <sup>a</sup>                                                |

<sup>a</sup> Endepunktet blev ikke formelt testet for statistisk signifikans, en nominal p-værdi blev rapporteret.

Forkortelser: CI = konfidensinterval, LS = mindste kvadraters, MG-ADL = myasthenia gravis – dagligdags aktiviteter, MG-QoL15r = Revideret myasthenia gravis livskvalitet – 15 punkts-skala, Neuro-QoL-fatigue = Neurologisk-livskvalitet-udmattelse, QMG = kvantitativ myasthenia gravis, SEM = standardfejl for gennemsnit.

I studie ALXN1210-MG-306 blev en klinisk responderende patient i MG-ADL-totalscoren defineret som en patient med en forbedring på mindst 3 point. Andelen af klinisk responderende patienter i uge 26 var 56,7 % på ravulizumab sammenlignet med 34,1 % på placebo (nominel p = 0,0049). En klinisk responderende patient i QMG-totalscoren blev defineret som en patient med en forbedring på mindst 5 point. Andelen af klinisk responderende patienter i uge 26 var 30,0 % på ravulizumab sammenlignet med 11,3 % på placebo (p = 0,0052).

Tabel 15 viser en oversigt over patienter med klinisk forværring og patienter, der havde behov for nødbehandling, i løbet af den 26 uger lange randomiserede-kontrollerede periode.

**Tabel 15: Klinisk forværring og nødbehandling**

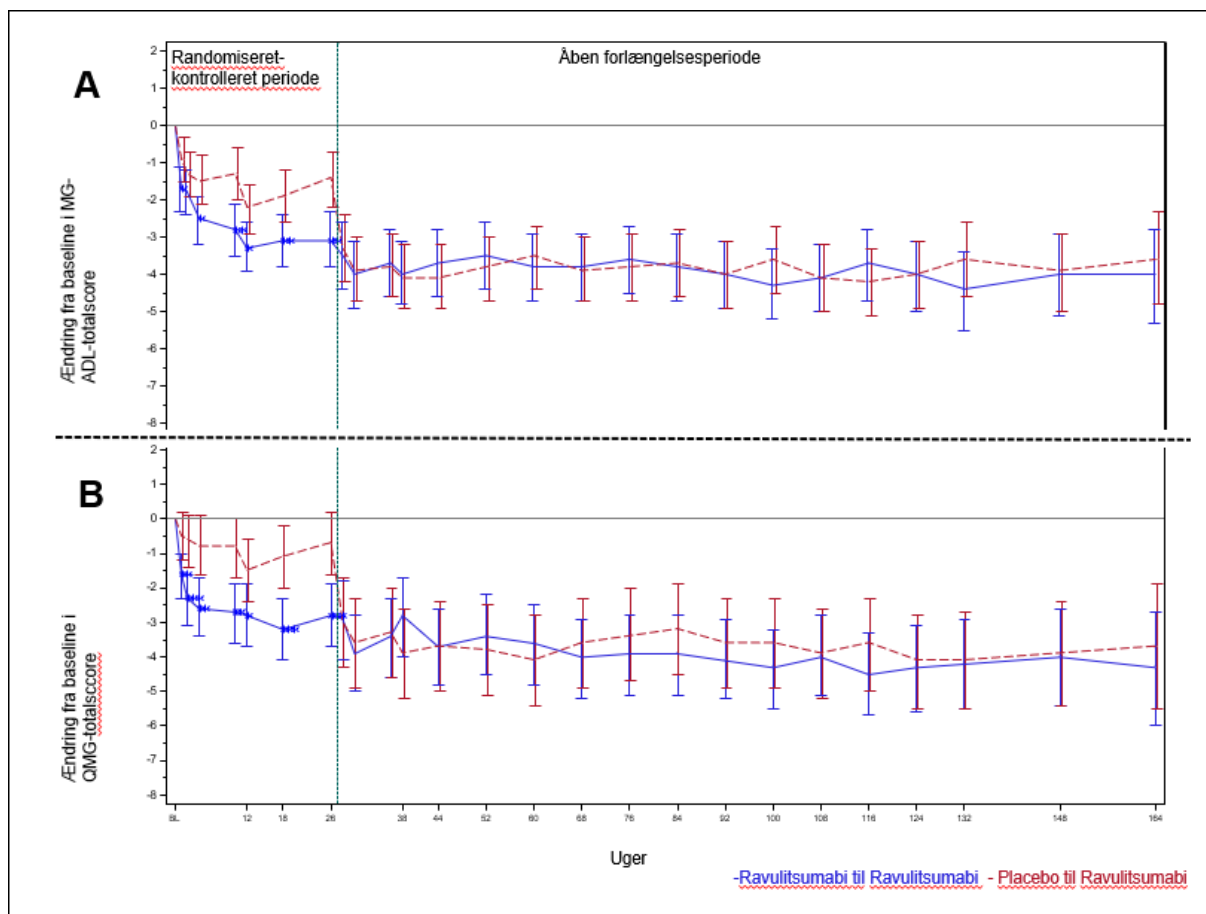
| Variabel                                                               | Statistik | Placebo (N = 89) | Ravulizumab (N = 86) |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|----------------------|
| Samlet antal patienter med klinisk forværring                          | n (%)     | 15 (16,9)        | 8 (9,3)              |
| Samlet antal patienter, der havde behov for nødbehandling <sup>a</sup> | n (%)     | 14 (15,7)        | 8 (9,3)              |

<sup>a</sup> Nødbehandling omfattede højdosis kortikosteroid, plasmaudveksling/plasmaferese eller intravenøs immunoglobulin.

Hos patienter, der indledningsvis fik Ultomiris i løbet af den randomiserede-kontrollerede periode og fortsatte med at få Ultomiris i op til 164 uger af den åbne forlængelsesperiode, blev

behandlingsvirkningen fortsat opretholdt (figur 3). Hos patienter, der indledningsvis fik placebo i løbet af den 26 uger lange randomiserede-kontrollerede periode og indledte behandling med Ultomiris i løbet af den åbne forlængelsesperiode, blev der observeret et hurtigt og vedvarende behandlingsrespons for alle endepunkter, herunder MG-ADL og QMG (figur 3) over en median behandlingsvarighed på ca. 2 år.

**Figur 3:** Ændring fra baseline for randomiseret-kontrolleret periode i MG-ADL-totalscore (A) og QMG-totalscore (B) op til uge 164 (gennemsnit og 95 % CI)



Bemærk: Data for den randomiserede kontrollerede periode er baseret på data fra 175 patienter. Data for den åbne forlængelsesperiode er baseret på data fra 161 patienter.

Forkortelser: CI = konfidensinterval, MG-ADL = myasthenia gravis - dagligdags aktiviteter, QMG = kvantitativ myasthenia gravis

I den åbne forlængelsesperiode af studiet havde klinikere mulighed for at justere immunsuppressive behandlinger. Ved slutningen af den åbne forlængelsesperiode (median varighed af Ultomiris-behandling for både randomiseret kontrolperiode og åben forlængelsesperiode var 759 dage) reducerede 30,1 % af patienterne deres daglige dosis af kortikosteroidbehandling, og 12,4 % af patienterne stoppede kortikosteroidbehandling. Den mest almindelige årsag til ændring i kortikosteroidbehandling var forbedring i MG-symptomer, mens de var i behandling med ravulizumab.

*Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD)*

Studie hos voksne patienter med NMOSD

Virkningen af ravulizumab hos voksne patienter med anti-AQP4-antistofpositiv NMOSD blev vurderet i et globalt, åbent klinisk studie (ALXN1210-NMO-307).

Studiet ALXN1210-NMO-307 indskrev 58 voksne patienter med NMOSD, som havde en positiv serologisk test for anti-AQP4-antistoffer, mindst 1 recidiv i de sidste 12 måneder før screeningperioden og en score på skalaen Expanded Disability Status Scale (EDSS) på  $\leq 7$ . Tidligere behandling med immunsupprimerende terapi (IST) var ikke et krav for indskrivning, og 53,4 % af patienterne var på ravulizumab-monoterapi. Det var tilladt for patienter på udvalgte IST (dvs. kortikosteroider, azathioprin, mycophenolatmofetil, tacrolimus) at fortsætte med behandlingen i kombination med ravulizumab med krav om stabil dosering, indtil de nåede til uge 106 i studiet. Desuden var akut terapi til behandling af recidiv tilladt (inklusive højdosis-kortikosteroider, PE/PP og IVIg), hvis en patient fik recidiv i løbet af studiet.

Patienterne, der var inkluderet i studiet, havde en gennemsnitsalder på 47,4 år (i intervallet fra 18 til 74 år), og de fleste af dem var kvinder (90 %). Medianalderen ved første kliniske præsentation med NMOSD var på 42,5 år i intervallet fra 16 til 73 år. Sygdomskaraktistika ved baseline er vist i tabel 16.

**Tabel 16: Patientsygdomshistorik og baseline karakteristika i studie ALXN1210-NMO-307**

| Variabel                                                                               | Statistik        | ALXN1210-NMO-307<br>Ravulizumab<br>(N = 58) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------|
| Tid fra første kliniske præsentation med NMOSD til første dosis forsøgslægemiddel (år) | Middelværdi (SD) | 5,2 (6,38)                                  |
|                                                                                        | Median           | 2,0                                         |
|                                                                                        | Min.; maks.      | 0,19; 24,49                                 |
| Historisk ARR inden for 24 måneder før screening                                       | Middelværdi (SD) | 1,87 (1,59)                                 |
|                                                                                        | Median           | 1,44                                        |
|                                                                                        | Min.; maks.      | 0,5; 6,9                                    |
| HAI-score ved baseline                                                                 | Middelværdi (SD) | 1,2 (1,42)                                  |
|                                                                                        | Median           | 1,0                                         |
|                                                                                        | Min.; maks.      | 0; 7                                        |
| EDSS-score ved baseline                                                                | Middelværdi (SD) | 3,30 (1,58)                                 |
|                                                                                        | Median           | 3,25                                        |
|                                                                                        | Min.; maks.      | 0,0; 7,0                                    |
| Eventuel historisk brug af rituximab                                                   | n (%)            | 21 (36,2)                                   |
| Antal patienter, der var på stabile kortikosteroider ved indtræden i studiet           | n (%)            | 11 (19,0)                                   |
| Antal patienter, der ikke var på IST ved indtræden i studiet                           | n (%)            | 31 (53,4)                                   |

Forkortelser: ARR = årsbaseret recidivrate; EDSS = Expanded Disability Status Scale; HAI = Hauser Ambulation Index; IST = immunsupprimerende terapi; Maks. = maksimum; Min. = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse; SD = standardafvigelse.

Det primære endepunkt i studiet ALXN1210-NMO-307 var tid til første bedømte recidiv under deltagelse i studiet bestemt af et uafhængigt bedømmelsesudvalg. Der blev ikke observeret bedømte recidiv under deltagelse i studiet hos patienter, der blev behandlet med ravulizumab, i løbet af den primære behandlingsperiode. Alle patienter, der blev behandlet med ravulizumab, forblev fri for recidiv over den mediane opfølgning på 90,93 uger. Patienter, der blev behandlet med ravulizumab, oplevede konsekvent et recidivfrit endepunktsresultat med eller uden samtidig IST-behandling. I den endelige virkningsanalyse med median opfølgning på 170,29 uger blev der ikke observeret bedømte recidiv under deltagelse i studiet hos patienter, der blev behandlet med ravulizumab til og med studiets afslutning. Behandlingsrespons på ravulizumab-behandling, der blev observeret i løbet af den primære evalueringsperiode, blev opretholdt i hele studiets varighed. Desuden var der blandt de 27 patienter, der fik IST-behandling ved baseline, 17 (63 %), der havde en reduktion eller fik seponeret mindst én IST-behandling i løbet af behandlingen med ravulizumab.

Ravulizumab er ikke blevet undersøgt til akut behandling af recidiv hos patienter med NMOSD.

## Pædiatrisk population

### *Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri (PNH)*

#### Studie hos pædiatriske patienter med PNH (ALXN1210-PNH-304)

Det pædiatriske studie (ALXN1210-PNH-304) er et åbent fase III-multicenterstudie udført hos eculizumab-erfarne og komplementhæmmer-naive pædiatriske patienter med PNH. Ifølge interimresultaterne gennemførte 13 pædiatriske PNH-patienter behandlingen med ravulizumab i løbet af den primære evalueringsperiode (26 uger) af studiet ALXN1210-PNH-304. 5 af de 13 patienter havde aldrig fået behandling med komplementhæmmer, og 8 patienter havde fået behandling med eculizumab, før de indtrådte i studiet.

De fleste af patienterne var mellem 12 år og 17 år gamle ved den første infusion (middelværdi: 14,4 år), og 2 patienter var under 12 år gamle (11 år og 9 år). 8 af de 13 patienter var piger. Middelvægten ved baseline var 56 kg, i intervallet fra 37 til 72 kg. Tabel 17 viser sygdomshistorik og -karakteristika ved baseline for de pædiatriske patienter, der deltog i studiet ALXN1210-PNH-304.

**Tabel 17: Sygdomshistorik og -karakteristika ved baseline (fuldt analysesæt)**

| Variabel                                                                                                   | Komplementhæmmer-naive patienter<br>(N = 5) | Eculizumab-erfarne patienter<br>(N = 8) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Samlet PNH-RBC-klonstørrelse (%)<br>Median (min., maks.)                                                   | (N = 4)<br>40,05 (6,9; 68,1)                | (N = 6)<br>71,15 (21,2; 85,4)           |
| Samlet PNH-granulocyt-klonstørrelse (%)<br>Median (min., maks.)                                            | 78,30 (36,8; 99,0)                          | 91,60 (20,3; 97,6)                      |
| Antal patienter med pRBC/fuldblodstransfusioner inden for 12 måneder før første dosis, n (%)               | 2 (40,0)                                    | 2 (25,0)                                |
| Antal pRBC/fuldblodstransfusioner inden for 12 måneder før første dosis<br>I alt<br>Median (min., maks.)   | 10<br>5,0 (4; 6)                            | 2<br>1,0 (1; 1)                         |
| Enheder pRBC/fuldblod transfunderet inden for 12 måneder før første dosis<br>I alt<br>Median (min., maks.) | 14<br>7,0 (3; 11)                           | 2<br>2,0 (2; 2)                         |
| Patienter med en eller flere PNH-associerede sygdomstilstande før informeret samtykke, n (%)               | 5 (100)                                     | 8 (100)                                 |
| Anæmi                                                                                                      | 2 (40,0)                                    | 5 (62,5)                                |
| Hæmaturi eller hæmoglobinuri                                                                               | 2 (40,0)                                    | 5 (62,5)                                |
| Aplastisk anæmi                                                                                            | 3 (60,0)                                    | 1 (12,5)                                |
| Nyresvigt                                                                                                  | 2 (40,0)                                    | 2 (25,0)                                |
| Andet <sup>a</sup>                                                                                         | 0                                           | 1 (12,5)                                |
| LDH-niveauer (E/l) før behandling<br>Median (min., maks.)                                                  | 588,50 (444; 2269,7)                        | 251,50 (140,5; 487)                     |

<sup>a</sup> Andre PNH-associerede sygdomstilstande blev indberettet som "nyre- og miltinfarkter" og "multiple læsioner bekymring for embolisk proces".

Bemærk: Procenttallene er baseret på det samlede antal patienter i hver kohorte.

Forkortelser: LDH = laktatdehydrogenase; maks. = maksimum; min. = minimum; PNH = paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri; pRBC = pakkede røde blodlegemer; RBC = rødt blodlegeme.

Baseret på legemsvægt fik patienterne en støddosis med ravulizumab på dag 1 efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling på dag 15 og én gang hver 8. uge derefter for patienter, der vejede  $\geq 20$  kg, eller én gang hver 4. uge for patienter, der vejede  $< 20$  kg. For patienter, der indtrådte i studiet på eculizumab-behandling, blev studiebehandlingens dag 1 planlagt til at forekomme 2 uger efter patientens sidste dosis eculizumab.

Det vægtbaserede dosisprogram med ravulizumab gav umiddelbar, fuldstændig og vedvarende hæmning af terminalt komplement i hele den 26 uger lange primære evalueringsperiode uanset

tidligere erfaring med eculizumab. Efter initiering af ravulizumab-behandling blev terapeutiske steady-state-serumkoncentrationer af ravulizumab opnået umiddelbart efter den første dosis og opretholdt i hele den 26 uger lange primære evalueringsperiode i begge kohorter. Der var ingen hændelser med gennembrudshæmolyse i studiet, og ingen af patienterne havde niveauer af frit C5 på over 0,5 µg/ml efter baseline. Den procentvise middelændring fra baseline i LDH var -47,91 % på dag 183 i den komplementhæmmer-naive kohorte og forblev stabil i den eculizumab-erfarne kohorte i løbet af den 26 uger lange primære evalueringsperiode. Henholdsvis 60 % (3/5) af de komplementhæmmer-naive patienter og 75 % (6/8) af de eculizumab-erfarne patienter opnåede hæmoglobinstabilisering ved uge 26. Transfusionsundgåelse blev opnået af 84,6 % (11/13) af patienterne i løbet af den 26 uger lange primære evalueringsperiode. Disse interimeffektresultater er vist i tabel 18 herunder.

**Tabel 18: Effektræsultater fra det pædiatriske studie hos PNH-patienter (ALXN1210-PNH-304) - 26 uger lang primær evalueringsperiode**

| Endepunkt                                                | Ravulizumab (naive, N = 5) | Ravulizumab (skift, N = 8) |
|----------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| LDH- Procentvis ændring fra baseline<br>Middelværdi (SD) | -47,91 (52,716)            | 4,65 (44,702)              |
| Transfusionsundgåelse<br>Procentdel (95 % CI)            | 60,0 (14,66; 94,73)        | 100,0 (63,06; 100,00)      |
| Hæmoglobinstabilisering<br>Procentdel (95 % CI)          | 60,0 (14,66; 94,73)        | 75 (34,91; 96,81)          |
| Gennembrudshæmolyse (%)                                  | 0                          | 0                          |

Forkortelser: LDH = laktatdehydrogenase.

Langsigtede effektræsultater til og med studiets afslutning over en median behandlingsvarighed på 915 dage viste et vedvarende behandlingsrespons hos pædiatriske patienter med PNH.

Baseret på data fra disse interimresultater synes effekten af ravulizumab hos pædiatriske PNH-patienter at svare til den, der er observeret hos voksne PNH-patienter.

#### *Atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS)*

Anvendelse af Ultomiris hos pædiatriske patienter til behandling af aHUS understøttes af evidens fra et pædiatrisk klinisk studie (der blev i alt inkluderet 31 patienter med dokumenteret aHUS, 28 patienter i alderen 10 måneder til 17 år blev inkluderet i det fulde analysesæt).

#### Studie hos pædiatriske patienter med aHUS (ALXN1210 aHUS 312)

Det pædiatriske studie var et 26-ugers enkeltarmet fase III-multicenterstudie, der blev udført med pædiatriske patienter, og patienterne fik mulighed for at indgå i en forlængelsesperiode på op til 4,5 år.

Der blev inkluderet i alt 24 eculizumab-naive patienter med en dokumenteret aHUS-diagnose og evidens for TMA, hvoraf 20 blev inkluderet i det fulde analysesæt. Inklusionskriterierne udelukkede patienter, der havde TMA som følge af mangel på ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), STEC-HUS og genetisk defekt i cobalamin C-metabolismen. Fire patienter fik 1 eller 2 doser, men ophørte derefter og blev udelukket fra det fulde analysesæt, fordi aHUS-egnetheden ikke blev bekræftet. Den overordnede gennemsnitsvægt ved baseline var 21,2 kg; hovedparten af patienterne lå i baselinevægtkategorien  $\geq 10$  til  $< 20$  kg. Hovedparten af patienterne (70,0 %) havde ekstrarenale tegn før behandling (kardiovaskulært, pulmonalt, centralnervesystem, gastrointestinalt, hud, skeletmuskulatur) eller symptomer på aHUS ved baseline. Ved baseline havde 35,0 % (n = 7) af patienterne CKD stadie 5.

Der blev inkluderet i alt 10 patienter, der skiftede fra eculizumab til ravulizumab og havde en dokumenteret aHUS-diagnose og evidens for TMA. Det var et krav, at patienterne havde klinisk respons på eculizumab før inklusion (dvs. LDH  $< 1,5 \times$  ULN og trombocytal  $\geq 150.000/\mu\text{l}$  og eGFR  $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ). Der er følgende ingen information om anvendelse af ravulizumab hos patienter, der er refraktære over for eculizumab.

Tabel 19 viser baselinekarakteristika for pædiatriske patienter inkluderet i studiet ALXN1210-aHUS-312.

**Tabel 19: Demografi og baselinekarakteristika i studiet ALXN1210-aHUS-312**

| Parameter                                              | Statistik           | Ravulizumab (naive, N = 20) | Ravulizumab (skift, N = 10) |
|--------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Alderskategori på tidspunktet for første infusion (år) | n (%)               |                             |                             |
| Fødslen til < 2 år                                     |                     | 4 (20,0)                    | 1 (10,0)                    |
| 2 til < 6 år                                           |                     | 9 (45,0)                    | 1 (10,0)                    |
| 6 til < 12 år                                          |                     | 5 (25,0)                    | 1 (10,0)                    |
| 12 til < 18 år                                         |                     | 2 (10,0)                    | 7 (70,0)                    |
| Køn                                                    | n (%)               |                             |                             |
| Mand                                                   |                     | 8 (40,0)                    | 9 (90,0)                    |
| Race <sup>a</sup>                                      | n (%)               |                             |                             |
| Indfødt amerikaner eller indfødt fra Alaska            |                     | 1 (5,0)                     | 0 (0,0)                     |
| Asiatisk                                               |                     | 5 (25,0)                    | 4 (40,0)                    |
| Sort eller afroamerikaner                              |                     | 3 (15,0)                    | 1 (10,0)                    |
| Hvid                                                   |                     | 11 (55,0)                   | 5 (50,0)                    |
| Ukendt                                                 |                     | 1 (5,0)                     | 0 (0,0)                     |
| Transplantation i anamnesen                            | n (%)               | 1 (5,6)                     | 1 (10,0)                    |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod                 | Median (min.; maks) | 51,25 (14; 125)             | 281,75 (207; 415,5)         |
| Hæmoglobin (g/l)                                       | Median (min.; maks) | 74,25 (32; 106)             | 132,0 (114,5; 148)          |
| LDH (E/l)                                              | Median (min.; maks) | 1963,0 (772; 4985)          | 206,5 (138,5; 356)          |
| eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                     | Median (min.; maks) | 22,0 (10; 84)               | 99,75 (54; 136,5)           |
| Behov for dialyse ved baseline                         | n (%)               | 7 (35,0)                    | 0 (0,0)                     |

Bemærk: Procentvis andele er baseret på det samlede antal patienter.

<sup>a</sup> Patienter kan have valgt flere racer.

Forkortelser: eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; LDH = laktatdehydrogenase; maks. = maksimum; min. = minimum.

Det primære endepunkt var komplet TMA-respons i løbet af den 26 uger lange indledende evalueringsperiode, påvist ved normalisering af hæmatologiske parametre (trombocytaltal  $\geq 150 \times 10^9/l$  og LDH  $\leq 246$  E/l) og  $\geq 25$  % forbedring i serumkreatinin fra baseline hos eculizumab-naive patienter. Patienterne skulle opfylde alle kriterier for komplet TMA-respons ved 2 separate vurderinger opnået med mindst 4 ugers (28 dage) mellemrum og ved alle målinger derimellem.

Komplet TMA-respons blev observeret hos 15 af de 20 naive patienter (75,0 %) i løbet af den 26 uger lange indledende evalueringsperiode som vist i tabel 20.

**Tabel 20: Komplet TMA-respons og komplet TMA-respons-komponentanalyse i løbet af den 26 uger lange indledende evalueringsperiode (ALXN1210-aHUS-312)**

|                                                      | I alt | Responder |                              |
|------------------------------------------------------|-------|-----------|------------------------------|
|                                                      |       | n         | Andel (95 % CI) <sup>a</sup> |
| Komplet TMA-respons                                  | 20    | 15        | 0,750 (0,509; 0,913)         |
| Komponenter af komplet TMA-respons                   |       |           |                              |
| Normalisering af trombocytaltal                      | 20    | 19        | 0,950 (0,751; 0,999)         |
| Normalisering af LDH                                 | 20    | 18        | 0,900 (0,683; 0,988)         |
| $\geq 25$ % forbedring i serumkreatinin fra baseline | 20    | 16        | 0,800 (0,563; 0,943)         |
| Normalisering af hæmatologi                          | 20    | 18        | 0,900 (0,683; 0,988)         |

<sup>a</sup> 95 % CI'er for andelen var baseret på den asymptotiske gaussiske approksimationsmetode med en kontinuitetskorrektur.

Forkortelser CI = konfidensinterval; LDH = laktatdehydrogenase; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Komplet TMA-respons i løbet af den indledende evalueringsperiode blev opnået på en median tid på 30 dage (15 til 99 dage). Alle patienter med komplet TMA-respons bevarede det i hele den indledende

evalueringsperiode, og der sås kontinuerlige forbedringer i nyrefunktion. En stigning i gennemsnitligt trombocytaltal blev observeret hurtigt efter påbegyndelse af ravulizumab, stigende fra  $71,70 \times 10^9/l$  ved baseline til  $302,41 \times 10^9/l$  ved dag 8 og forblev over  $304 \times 10^9/l$  ved alle efterfølgende besøg efter dag 22 i den indledende evalueringsperiode (26 uger).

Komplet TMA-respons blev observeret hos 3 yderligere patienter i løbet af forlængelsesperioden: ved dag 295 hos 2 patienter og ved dag 351 hos 1 patient, hvilket førte til, at der blev opnået komplet TMA-respons hos 18 ud af 20 pædiatriske patienter (90 %, 95 % CI: 68,3 %; 98,8 %) til og med studiets afslutning. Individuelt komponentrespons steg til 19 ud af 20 (95,0 %; 95 % CI: 75,1 %; 99,9 %) patienter for normalisering af trombocytaltal, 19 ud af 20 (95,0 %; 95 % CI: 75,1 %; 99,9 %) patienter for normalisering af LDH og 18 ud af 20 (90,0 %; 95 % CI: 68,3 %; 98,8 %) patienter for forbedring af nyrefunktion.

Alle 7 af de patienter, der havde behov for dialyse ved indtrædelse i studiet, kunne seponere dialysen; heraf havde 5 allerede gjort det ved dag 36. Ingen patienter startede eller genstartede i dialyse i løbet af studiet. For de 16 patienter med tilgængelige data ved baseline og uge 52 (dag 351) havde 16 patienter forbedring i stadiet for kronisk nyresygdom (CKD) sammenlignet med baseline. Patienter med tilgængelige data til og med afslutningen af studiet fortsatte med at have forbedringer eller ingen ændringer i CKD-stadiet. Forbedringen af nyrefunktionen målt ved eGFR fortsatte med at være stabil indtil slutningen af studiet. Tabel 21 opsummerer de sekundære effektresultater for studiet ALXN1210-aHUS-312.

**Tabel 21: Sekundært effektresultat for den 26 uger lange indledende evalueringsperiode i studiet ALXN1210-aHUS-312**

| Parametre                                                                                                                    | Studie ALXN1210-aHUS-312<br>(N = 20) |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Hæmatologiske TMA-parametre, dag 183                                                                                         | Observeret værdi (n = 17)            | Ændring fra baseline (n = 17) |
| Trombocytter ( $10^9/l$ ) blod                                                                                               |                                      | 245,59 (91,827)               |
| Gennemsnit (SD)                                                                                                              | 304,94 (75,711)                      | 247,00                        |
| Median                                                                                                                       | 318,00                               |                               |
| LDH (E/l) serum                                                                                                              |                                      | -2044,13 (1328,059)           |
| Gennemsnit (SD)                                                                                                              | 262,41 (59,995)                      | -1851,50                      |
| Median                                                                                                                       | 247,00                               |                               |
| Stigning i hæmoglobin på $\geq 20$ g/l fra baseline med et bekræftende resultat i løbet af den indledende evalueringsperiode |                                      |                               |
| n/m                                                                                                                          | 17/20                                |                               |
| Andel (95 % CI)*                                                                                                             | 0,850 (0,621; 0,968)                 |                               |
| Skift i CKD-stadie fra baseline, dag 183                                                                                     |                                      |                               |
| Forbedret <sup>a</sup>                                                                                                       |                                      |                               |
| n/m                                                                                                                          | 15/17                                |                               |
| Andel (95 % CI)*                                                                                                             | 0,882 (0,636; 0,985)                 |                               |
| Forværret <sup>b</sup>                                                                                                       |                                      |                               |
| n/m                                                                                                                          | 0/11                                 |                               |
| Andel (95 % CI)*                                                                                                             | 0,000 (0,000; 0,285)                 |                               |
| eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), dag 183                                                                                  | Observeret værdi (n = 17)            | Ændring fra baseline (n = 17) |
| Gennemsnit (SD)                                                                                                              | 108,5 (56,87)                        | 85,4 (54,33)                  |
| Median                                                                                                                       | 108,0                                | 80,0                          |

Bemærk: n: Antal patienter med tilgængelige data til specifik vurdering ved besøget dag 183. m: Antal patienter, der opfyldte det specifikke kriterium. Stadie for kronisk nyresygdom (CKD) er klassificeret ud fra *National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage*. Stadie 1 betragtes som den bedste kategori, mens stadie 5 betragtes som den værste kategori. Baseline er udledt af den sidste tilgængelige eGFR før påbegyndelse af behandlingen. Forbedret/forværret: Sammenlignet med CKD-stadie ved baseline.

\*95 % konfidensintervaller (95 % CI'er) er baseret på eksakte konfidensgrænser ved hjælp af Clopper Pearson-metoden.

<sup>a</sup>Forbedret udelukker patienter med CKD stadie 1 ved baseline, da de ikke kan bedres. <sup>b</sup>Forværret udelukker patienter med stadie 5 ved baseline, da de ikke kan forværres.

Forkortelser: eGFR = estimeret glomerulær filtrationsrate; LDH = laktatdehydrogenase; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Hos eculizumab-erfarne patienter, der skiftede til ravulizumab, blev sygdomskontrollen bevaret, påvist ved stabile hæmatologiske og renale parametre uden nogen åbenbar påvirkning af sikkerheden.

Effekten af ravulizumab til behandling af aHUS synes at være den samme hos pædiatriske og voksne patienter. Den endelige effektanalyse for studiet på alle pædiatriske patienter, der blev behandlet med ravulizumab i løbet af en median behandlingsvarighed på 130,60 uger, bekræftede, at behandlingsresponsen for ravulizumab, der blev observeret i den primære evalueringsperiode, blev opretholdt under hele studiet.

#### *Generaliseret myasthenia gravis (gMG)*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ultomiris i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af myasthenia gravis (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

#### *Neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD)*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ultomiris i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved NMOSD (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Da administrationsvejen for ravulizumab er en intravenøs infusion, og lægemiddelformen er en opløsning, anses 100 % af den administrerede dosis for at være biotilgængelig. Tidspunktet for den maksimale observerede koncentration ( $t_{max}$ ) forventes at være ved slutningen af infusionen eller hurtigt herefter. Terapeutiske steady-state-lægemiddelkoncentrationer nås efter den første dosis.

### Fordeling

Det gennemsnitlige (standardafvigelse [SD]) centrale volumen og fordelingsvolumen ved steady-state for voksne og pædiatriske patienter med PNH eller aHUS og voksne patienter med gMG eller NMOSD er vist i tabel 22.

### Biotransformation og elimination

Som et immunglobulin-gamma (IgG)-monoklonalt antistof forventes ravulizumab at blive metaboliseret på samme måde som alle endogene IgG'er (nedbrydes til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje), og det gennemgår en tilsvarende elimination. Ravulizumab indeholder kun naturligt forekommende aminosyrer og har ingen kendte aktive metabolitter. Gennemsnitlige (SD) værdier for terminal eliminationshalveringstid og clearance af ravulizumab hos voksne og pædiatriske patienter med PNH, voksne og pædiatriske patienter med aHUS og voksne patienter med gMG eller NMOSD er vist i tabel 22.

**Tabel 22: Parametre for estimeret centralt volumen, fordeling, biotransformation og elimination efter administration af ravulizumab**

|                                                                   | <b>Voksne og<br/>pædiatriske<br/>patienter med<br/>PNH</b> | <b>Voksne og<br/>pædiatriske<br/>patienter med<br/>aHUS</b> | <b>Voksne patienter<br/>med gMG</b> | <b>Voksne<br/>patienter med<br/>NMOSD</b> |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|
| Estimeret centralt<br>volumen (liter)<br>Gennemsnit (SD)          | Voksne: 3,44 (0,66)<br>Pædiatriske: 2,87<br>(0,60)         | Voksne: 3,25 (0,61)<br>Pædiatriske: 1,14<br>(0,51)          | 3,42 (0,756)                        | 2,91 (0,571)                              |
| Fordelingsvolumen ved<br>steady-state (liter)<br>Gennemsnit (SD)  | 5,30 (0,9)                                                 | 5,22 (1,85)                                                 | 5,74 (1,16)                         | 4,77 (0,819)                              |
| Terminal eliminations-<br>halveringstid (dage)<br>Gennemsnit (SD) | 49,6 (9,1)                                                 | 51,8 (16,2)                                                 | 56,6 (8,36)                         | 64,3 (11,0)                               |
| Clearance (liter/dag)<br>Gennemsnit (SD)                          | 0,08 (0,022)                                               | 0,08 (0,04)                                                 | 0,08 (0,02)                         | 0,05 (0,016)                              |

Forkortelser: aHUS = atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom, gMG = generaliseret myasthenia gravis, NMOSD = neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse, PNH = paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri, SD = standardafvigelse.

### Linearitet/non-linearitet

Over det undersøgte dosis- og programinterval udviste ravulizumab dosisproportional og tidslinær farmakokinetik.

### Specielle populationer

#### *Vægt*

Legemsvægt er en væsentlig kovariat hos patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD, hvilket medfører lavere eksponeringer hos tungere patienter. Vægtbaseret dosering foreslås i pkt. 4.2, tabel 1, tabel 3 og tabel 4.

Der er ikke udført et formelt studie af virkningen af køn, race, alder (geriatrik), nedsat lever- eller nyrefunktion på farmakokinetikken for ravulizumab. Baseret på en populationsfarmakokinetisk vurdering blev der imidlertid ikke identificeret nogen påvirkning af køn, alder, race og nedsat lever- eller nyrefunktion på farmakokinetikken for ravulizumab hos de undersøgte raske frivillige og hos patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD, og som følge heraf anses en dosisjustering ikke at være nødvendig.

Ravulizumabs farmakokinetik er blevet studeret hos aHUS-patienter med forskellige former for nedsat nyrefunktion, inklusive patienter, der får dialyse. Der er ikke observeret forskelle i farmakokinetiske parametre hos disse underpopulationer af patienter, herunder patienter med proteinuri.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke udført toksikologiske reproduktionsstudier hos dyr med ravulizumab, men der er udført toksikologiske reproduktionsstudier hos mus med et murint surrogat-komplementhæmmende antistof, BB5.1. Der blev ikke observeret nogen klare behandlingsrelaterede virkninger eller bivirkninger i de toksikologiske reproduktionsstudier med murint surrogat hos mus. Når moderdyret blev eksponeret for antistoffet under organogenese, blev der observeret to tilfælde af retinal dysplasi og et tilfælde af navlebrok blandt 230 afkom fra moderdyr, der blev eksponeret for den højeste antistofdosis (ca. 4 gange den maksimalt anbefalede humane ravulizumab-dosis baseret på en sammenligning af legemsvægten). Eksponeringen øgede imidlertid ikke forekomsten af fostertab eller neonatal død.

Der er ikke udført dyrestudier til evaluering af ravulizumabs genotoksicitet og karcinogenicitet.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra non-kliniske studier med et murint surrogatmolekyle, BB5.1, hos mus.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Dinatriumphosphat-heptahydrat (E 339)  
Natriumdihydrogenphosphat-monohydrat (E 339)  
Polysorbat 80 (E 433)  
Arginin  
Saccharose  
Vand til injektionsvæsker

### **6.2 Uforligneligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Fortynding må kun udføres med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning som fortyndingsmiddel.

### **6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

Lægemidlet skal anvendes straks efter fortynding. Kemisk og fysisk stabilitet af det fortyndede lægemiddel er imidlertid blevet vist i op til 24 timer ved 2 °C-8 °C og i op til 4 timer ved stuetemperatur.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C)  
Må ikke nedfryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.  
Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakningsstørrelse på ét hætteglas.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

3 ml sterilt koncentrat i et hætteglas (type 1-glas) med en prop og en forsegling.

Ultomiris 1.100 mg/11 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

11 ml sterilt koncentrat i et hætteglas (type 1-glas) med en prop og en forsegling.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Det er nødvendigt at fortynde dette lægemiddel til en endelig koncentration på 50 mg/ml.

Der skal anvendes en aseptisk teknik.

Ultomiris koncentrat til infusionsvæske skal klargøres på følgende måde:

1. Antallet af hætteglas, der skal fortyndes, skal bestemmes ud fra den enkelte patients vægt og den ordinerede dosis, se pkt. 4.2.

2. Før fortynding skal opløsningen i hætteglassene inspiceres visuelt, og opløsningen skal være fri for partikler eller udfældning. Må ikke anvendes, hvis der er evidens for partikler eller udfældning.
3. Det beregnede volumen af lægemidlet trækkes op fra det relevante antal hætteglas og fortyndes i en infusionspose med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning som fortyndingsmiddel. Se referencetabellen for administration nedenfor. Præparatet skal blandes forsigtigt. Det må ikke omrystes.
4. Efter fortynding er den endelige koncentration af infusionsvæsken 50 mg/ml.
5. Den klargjorte opløsning skal administreres straks efter klargøring, medmindre den opbevares ved 2 °C - 8 °C. Hvis den fortyndede opløsning opbevares ved 2 °C - 8 °C, skal den opnå stuetemperatur før administration. Må ikke administreres som en hurtig intravenøs injektion eller bolus. Se tabel 5 og tabel 6 for den korteste infusionsvarighed. Infusionen skal administreres via et 0,2 µm filter. Efter administration af Ultomiris skal hele slangen gennemskylles med 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske (Sodium Chloride Injection, USP).
6. Hvis lægemidlet ikke bruges straks efter fortynding, må opbevaringstiderne ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved stuetemperatur, under hensyntagen til den forventede infusionstid.

**Tabel 23: Referencetabel for administration af støddosis for Ultomiris**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Støddosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) |
|---------------------------------------|----------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>            | 600            | 6                      | 6                                                   | 12                  |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>            | 900            | 9                      | 9                                                   | 18                  |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>            | 1.200          | 12                     | 12                                                  | 24                  |
| ≥ 40 til < 60                         | 2.400          | 24                     | 24                                                  | 48                  |
| ≥ 60 til < 100                        | 2.700          | 27                     | 27                                                  | 54                  |
| ≥ 100                                 | 3.000          | 30                     | 30                                                  | 60                  |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikationer.

**Tabel 24: Referencetabel for administration af vedligeholdelsesdosis for Ultomiris**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Vedligeholdelsesdosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) |
|---------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>            | 600                        | 6                      | 6                                                   | 12                  |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>            | 2.100                      | 21                     | 21                                                  | 42                  |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>            | 2.700                      | 27                     | 27                                                  | 54                  |
| ≥ 40 til < 60                         | 3.000                      | 30                     | 30                                                  | 60                  |
| ≥ 60 til < 100                        | 3.300                      | 33                     | 33                                                  | 66                  |
| ≥ 100                                 | 3.600                      | 36                     | 36                                                  | 72                  |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikationer.

**Tabel 25: Referencetabel for administration af supplerende dosis for Ultomiris**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|
| ≥ 40 til < 60                         | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  |
|                                       | 1.200                  | 12                     | 12                                                  | 24                  |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  |
| ≥ 60 til < 100                        | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  |
|                                       | 1.800                  | 18                     | 18                                                  | 36                  |
| ≥ 100                                 | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  |
|                                       | 1.800                  | 18                     | 18                                                  | 36                  |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Alexion Europe SAS  
103-105 rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
FRANKRIG

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/19/1371/002  
EU/1/19/1371/003

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 02. juli 2019  
Dato for seneste genregistrering 19. april 2024

## 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/>.

## **BILAG II**

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

**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Lonza Biologics Porriño, S.L.  
C/ La Relba, s/n.  
Porriño  
Pontevedra 36400  
SPANIEN

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15, D15 R925  
IRLAND

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15, D15 R925  
IRLAND

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth A91 P9KD  
IRLAND

Almac Pharma Services Limited  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Armagh BT63 5QD  
STORBRITANNIEN

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

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

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.  
Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for

6 måneder efter godkendelsen.

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

##### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

##### **• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Uddannelsesprogrammet er udviklet med henblik på at give sundhedspersoner (ordinerende læger og apotekspersonale, alt efter hvad der er relevant), som defineret for de enkelte lande, uddannelsesoplysninger om den vigtige identificerede risiko for meningokokinfektion ved at fremhæve de vigtigste sikkerhedsoplysninger, der er beskrevet i produktresuméet og indlægssedlen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i hvert medlemsland, hvor Ultomiris markedsføres, sikre, at sundhedspersoner (ordinerende læger og apotekspersonale, alt efter hvad der er relevant), som defineret for de enkelte lande, som forventes at ordinere/udlevere Ultomiris, får adgang til følgende materialer:

- Produktresumé
- Indlægsseddel
- En vejledning til sundhedspersoner
- En vejledning til patienter/forældre/plejere
- Patientkort
- Påmindelse om vaccination sendes til læger eller apotekspersonale, som har til hensigt at ordinere/udlevere Ultomiris.

Uddannelsesmaterialer til sundhedspersoner skal indeholde:

- Produktresumé
- En vejledning til sundhedspersoner

##### **Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde de følgende nøgleelementer:**

- Behandling med ravulizumab øger risikoen for meningokokinfektion.
- Behovet for, at patienterne vaccineres mod *N. meningitidis* 2 uger før, de modtager ravulizumab, og/eller at de modtager profylaktisk antibiotisk behandling. Patienterne skal vaccineres og revaccineres i henhold til de gældende nationale retningslinjer for brug af vaccinationer.
- Behovet for, at den ordinerende læge uddanner patienter/forældre/plejere om risikoen for meningokokinfektion i forbindelse med behandling med ravulizumab, kendskab til tegn og symptomer, og hvilke handlinger, de skal foretage.
- Behovet for, at den ordinerende læge overvåger alle patienterne for tegn og symptomer på meningokokinfektion.
- Behovet for, at den ordinerende læge instruerer patienterne i at bære patientkortet på sig og for at fortælle eventuelle sundhedspersoner, at de modtager behandling med ravulizumab.

**Uddannelsesmaterialer til patienter/forældre/plejere skal indeholde:**

- Indlægsseddel
- En vejledning til patienter/forældre/plejere
- Patientkort

**Vejledningen til patienter/forældre/plejere skal indeholde de følgende hovedbudskaber:**

- Behandling med ravulizumab øger risikoen for meningokokinfektion.
- Vigtigheden af meningokok-vaccination forud for behandling med ravulizumab og/eller at modtage profylaktisk antibiotisk behandling.
- Patienten skal vaccineres og revaccineres i henhold til de gældende nationale retningslinjer for brug af vaccinationer.
- Kendskab til tegn og symptomer på meningokokinfektion og behovet for at modtage akut lægehjælp.
- Vigtigheden af patientkortet og behovet for at bære dette på sig og informere eventuelle behandlende sundhedspersoner, at de er i behandling med ravulizumab.
- Risikoen for svære TMA-komplikationer efter seponering/udsættelse af administration af ravulizumab, tegn og symptomer herpå og anbefaling om at konsultere den ordinerende læge før seponering/udsættelse af administration af ravulizumab (kun aHUS)
- Mulige risici for svære infektioner, der ikke skyldes *Neisseria*, hos patienter i behandling med ravulizumab.

**Patientkortet skal indeholde de følgende hovedbudskaber:**

- Meddelelse om, at patienten modtager ravulizumab og risikoen for meningokokinfektion.
- Tegn og symptomer på meningokokinfektion.
- Advarsel om straks at søge lægehjælp, hvis ovenstående er til stede.
- Meddelelse om, at patienten skal vaccineres og revaccineres i henhold til de gældende nationale retningslinjer for brug af vaccinationer.
- Vaccinations- og revaccinationsdatoerne skal fremgå af patientkortet.
- Kontaktinformation, hvor sundhedspersoner kan modtage yderligere informationer.

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Etiket på æske 1.100 mg/11 ml

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ultomiris 1.100 mg/11 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ravulizumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med 11 ml indeholder 1.100 mg ravulizumab.  
(100 mg/ml)

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning er den endelige koncentration af opløsningen 50 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Hjælpestoffer

Dinatriumphosphatheptahydrat (E 339), natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E 339), polysorbat 80 (E 433), arginin, saccharose og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1371/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Hætteglas af type I-glas til engangsbrug 1.100 mg/11 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ultomiris 1.100 mg/11 ml sterilt koncentrat.  
ravulizumab  
(100 mg/ml)  
i.v. efter fortynding.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Etiket på æske 300 mg/3 ml

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ravulizumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas med 3 ml indeholder 300 mg ravulizumab.  
(100 mg/ml)

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvæske, opløsning er den endelige koncentration af opløsningen 50 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**Hjælpestoffer

Dinatriumphosphatheptahydrat (E 339), natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (E 339), polysorbat 80 (E 433), arginin, saccharose og vand til injektionsvæsker.

Læs indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

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

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
Frankrig

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1371/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

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

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Hætteglas af type I-glas til engangsbrug 300 mg/3 ml****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ultomiris 300 mg/3 ml sterilt koncentrat  
ravulizumab  
(100 mg/ml)  
i.v. efter fortynding.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Læs indlægssedlen inden brug.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER****6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Ultomiris 1.100 mg/11 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning ravulizumab

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Virkning

Ultomiris er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof ravulizumab, og det tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer, som binder sig til et specifikt mål i kroppen. Ravulizumab er beregnet til at binde sig til C5-komplementproteinet, som er en del af kroppens forsvarssystem, kaldet ”komplementsystemet”.

##### Anvendelse

Ultomiris anvendes til at behandle voksne patienter og børnepatienter på 10 kg og derover med en sygdom, der kaldes paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), herunder patienter, der ikke er blevet behandlet med komplementhæmmer, og patienter, som har fået eculizumab i mindst de sidste 6 måneder. Hos patienter med PNH er komplementsystemet overaktivt og angriber de røde blodlegemer, hvilket kan føre til et lavt antal blodlegemer (anæmi), træthed, problemer med at fungere, smerter, mavesmerter, mørk urin, stakåndethed, synkebesvær, rejsningsproblemer og blodpropper. Ved at binde sig til og blokere C5-komplementproteinet, kan dette lægemiddel forhindre, at komplementproteinerne angriber de røde blodlegemer, og dermed kontrollere symptomerne på sygdommen.

Ultomiris anvendes også til at behandle voksne patienter og børnepatienter på 10 kg og derover for en sygdom, der påvirker blodsystemet og nyrerne, og som hedder atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS), herunder patienter, der ikke er blevet behandlet med komplementhæmmer, og patienter, som har fået eculizumab i mindst 3 måneder. Hos patienter med aHUS kan deres nyrer og blodkar, herunder blodplader, blive betændte, hvilket kan medføre lave blodtal (trombocytopeni og blodmangel), nedsat eller manglende nyrefunktion, blodpropper, træthed og funktionsnedsættelse. Ultomiris kan blokere kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne sårbare blodkar og dermed kontrollere sygdommens symptomer, herunder nyreskade.

Ultomiris anvendes også til at behandle voksne patienter med en bestemt type sygdom, der påvirker musklerne og kaldes generaliseret myasthenia gravis (gMG). Hos patienter med gMG kan deres muskler blive angrebet og beskadiget af immunsystemet, hvilket kan føre til udtalt muskelsvaghed, nedsat syn og mobilitet, kortåndethed, ekstrem træthed, aspirationsrisiko og markant reduktion i

dagligdags aktiviteter. Ultomiris kan blokere kroppens inflammatoriske respons og dens evne til at angribe og ødelægge dens egne muskler til forbedring af muskelkontraktion, hvilket derved reducerer symptomer på sygdommen og sygdommens påvirkning af de dagligdags aktiviteter. Ultomiris er specifikt indiceret til patienter, der fortsat har symptomer på trods af behandling med andre terapier.

Ultomiris anvendes også til at behandle voksne patienter med en sygdom i centralnervesystemet, der hovedsageligt berører synsnerverne og rygmærken, og som kaldes neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD). Hos patienter med NMOSD angribes og beskadiges synsnerverne og rygmærken af et forkert fungerende immunsystem, hvilket kan medføre synstab på det ene eller begge øjne, kraftsløshed eller bevægelseshæmning i benene eller armene, smertefulde spasmer, følelsesløshed, problemer med blære- og tarmfunktion og markante vanskeligheder ved aktiviteter i hverdagen. Ultomiris kan blokere kroppens unormale immunrespons og dets evne til at angribe og ødelægge kroppens egen synsnerve og rygmærke, hvilket mindsker risikoen for tilbagefald eller anfald af NMOSD.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ultomiris**

### **Brug ikke Ultomiris**

- hvis du er allergisk over for ravulizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ultomiris (angivet i punkt 6).
- hvis du ikke er blevet vaccineret mod meningokokinfektion.
- hvis du har en meningokokinfektion.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger Ultomiris.

### **Symptomer på meningokok- og andre *Neisseria*-infektioner**

Da lægemidlet blokerer komplementsystemet, som er en del af kroppens forsvar mod infektion, øger brugen af Ultomiris din risiko for en meningokokinfektion (som skyldes *Neisseria meningitidis*). Det er en svær infektion i hjernebinderne, som kan forårsage betændelse i hjernen (encefalitis), og som kan sprede sig i hele kroppen og i blodet (sepsis).

Kontakt lægen, før du starter med Ultomiris, for at sikre, at du får en vaccination mod *Neisseria meningitidis* mindst 2 uger før, du begynder behandlingen. Hvis du ikke kan vaccineres 2 uger før, vil lægen udskrive en recept på antibiotika for at nedsætte infektionsrisikoen indtil 2 uger efter, at du er blevet vaccineret. Sørg for, at din nuværende meningokokvaccination stadig dækker. Du skal også være opmærksom på, at vaccinationen måske ikke altid forebygger denne infektionstype. I overensstemmelse med nationale anbefalinger kan lægen anse det for nødvendigt, at der iværksættes ekstra foranstaltninger for at undgå en infektion.

### Symptomer på meningokokinfektion

Da det er vigtigt hurtigt at identificere og behandle en meningokokinfektion hos patienter, der får Ultomiris, vil du få et patientkort, som du hele tiden skal have på dig, med en liste over relevante tegn og symptomer på meningokokinfektion/sepsis/encefalitis.

Hvis du får et eller flere af følgende symptomer, skal du straks informere lægen:

- hovedpine med kvalme eller opkastning
- hovedpine og feber
- hovedpine med stiv nakke eller stiv ryg
- feber
- feber og udslæt
- forvirring
- muskelsmerter med influenzalignende symptomer
- lysfølsomme øjne

## Behandling mod meningokokinfektion på rejser

Hvis du rejser til et sted, hvor du ikke kan kontakte lægen eller i perioder ikke kan få medicinsk behandling, kan lægen udskrive en recept på et antibiotikum mod *Neisseria meningitidis*, som du kan tage med dig. Hvis du oplever et eller flere af de symptomer, som er beskrevet ovenfor, skal du tage den ordinerede antibiotikakur. Du skal stadig huske at tage til lægen hurtigst muligt, selv hvis du får det bedre, efter du har taget antibiotikummet.

### **Infektioner**

Før du begynder med Ultomiris, skal du fortælle det til lægen, hvis du har en eller flere infektioner.

### **Infusionsrelaterede reaktioner**

Når Ultomiris gives, kan du opleve reaktioner mod infusionen (droppet) (infusionsreaktion), såsom hovedpine, smerter i lænden og infusionsrelaterede smerter. Nogle patienter kan få allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, en alvorlig allergisk reaktion, som giver vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed).

### **Børn og unge**

Patienter under 18 år skal vaccineres mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner.

### **Ældre**

Der er ikke behov for specielle forholdsregler ved behandling af patienter i alderen fra 65 år og derover, om end erfaring med Ultomiris til ældre patienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniske studier er begrænset.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Ultomiris**

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

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

#### Kvinder i den fødedygtige alder

Lægemidlets virkning på det ufødte barn er ikke kendt. Derfor bør kvinder, som kan blive gravide, bruge sikker prævention i løbet af behandlingen og i 8 måneder efter behandlingen.

#### Graviditet/amning

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

Ultomiris bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender sikker prævention.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Ultomiris indeholder natrium**

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,18 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 72 ml ved maksimal dosis. Dette svarer til 9,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Du bør tage hensyn til dette, hvis du er på en saltfattig diæt.

### **Ultomiris indeholder polysorbat**

Dette lægemiddel indeholder 5,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas svarende til 0,53 mg/kg. Polysorbater kan give allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

### 3. Sådan skal du bruge Ultomiris

Mindst 2 uger før du starter behandlingen med Ultomiris, vil lægen give dig en vaccine mod meningokokinfektioner, hvis du ikke tidligere har fået en sådan, eller hvis din vaccination er for gammel. Hvis du ikke kan blive vaccineret mindst 2 uger før, du starter behandlingen med Ultomiris, vil lægen ordinere antibiotika for at nedsætte risikoen for infektion indtil 2 uger efter, du er blevet vaccineret. Hvis dit barn er under 18 år, vil din læge give en vaccine (hvis det ikke allerede er gjort) mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner ifølge de nationale anbefalinger om vaccination for den enkelte aldersgruppe.

#### Anvisninger i korrekt brug

Lægen vil beregne din dosis Ultomiris baseret på din legemsvægt som vist i tabel 1. Den første dosis kaldes støddosis. 2 uger efter, du har fået din støddosis, vil du få en vedligeholdelsesdosis af Ultomiris, som vil blive gentaget en gang hver 8. uge for patienter, der vejer over 20 kg, og hver 4. uge for patienter, der vejer mindre end 20 kg.

Hvis du tidligere har fået et andet lægemiddel mod PNH, aHUS, gMG eller NMOSD kaldet eculizumab, skal støddosis gives 2 uger efter den sidste infusion med eculizumab.

**Tabel 1: Ultomiris vægtbaseret doseringsprogram**

| Legemsvægtinterval (kg)      | Støddosis (mg) | Vedligeholdelsesdosis (mg) |
|------------------------------|----------------|----------------------------|
| 10 til under 20 <sup>a</sup> | 600            | 600                        |
| 20 til under 30 <sup>a</sup> | 900            | 2.100                      |
| 30 til under 40 <sup>a</sup> | 1.200          | 2.700                      |
| 40 til under 60              | 2.400          | 3.000                      |
| 60 til under 100             | 2.700          | 3.300                      |
| over 100                     | 3.000          | 3.600                      |

<sup>a</sup> Kun for patienter med PNH og aHUS.

Ultomiris gives ved infusion (drop) i en vene. Infusionen vil tage omkring 45 minutter.

#### Hvis du har fået for meget Ultomiris

Hvis du har mistanke om, at du ved et uheld har fået en højere dosis af Ultomiris end ordineret, skal du kontakte lægen med henblik på rådgivning.

#### Hvis du har glemt en aftale, hvor du skulle have haft Ultomiris

Hvis du har glemt en aftale, skal du straks kontakte lægen for rådgivning og se punktet nedenfor ”Hvis du holder op med at bruge Ultomiris”.

#### Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod PNH

Hvis du afbryder eller stopper behandlingen med Ultomiris, kan det få dine PNH-symptomer til at komme tilbage med en større sværhedsgrad. Lægen vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare dine risici. Lægen vil ønske at overvåge dig nøje i mindst 16 uger.

Risiciene ved at stoppe Ultomiris omfatter en øget nedbrydning af dine røde blodlegemer, hvilket kan forårsage:

- En stigning i niveauet af lactatdehydrogenase (LDH), en laboratoriemarkør for nedbrydningen af røde blodlegemer,
- Et betydeligt fald i dit antal af røde blodlegemer (anæmi),
- Mørk urin,
- Træthed,
- Mavesmerter,
- Kortåndethed,
- Synkebesvær,
- Impotens (erektile dysfunktion),
- Forvirring eller ændret opmærksomhedsniveau,

- Brystsmerter eller angina,
- En forhøjelse i niveauet af serum-kreatinin (problemer med nyrerne) eller
- Blodprop (trombose).

Hvis du har et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

#### **Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod aHUS**

Hvis din behandling med Ultomiris afbrydes eller ophører helt, kan dine symptomer på aHUS vende tilbage. Din læge vil tale med dig om de mulige bivirkninger og forklare risikoen. Din læge vil overvåge dig tæt.

Risikoen ved at ophøre med Ultomiris omfatter en stigning i skader på de små blodkar, og det kan forårsage:

- Et betydeligt fald i blodplader (trombocytopeni),
- En betydelig stigning i ødelæggelse af dine røde blodlegemer,
- En stigning i niveauet af lactatdehydrogenase (LDH), en laboratoriemarkør for nedbrydningen af røde blodlegemer,
- Nedsat urinproduktion (problemer med nyrerne),
- En stigning i niveauet af serum-kreatinin (problemer med nyrerne),
- Forvirring eller ændret opmærksomhedsniveau,
- Forandringer i dit syn,
- Brystsmerter eller angina,
- Kortåndethed,
- Mavesmerter, diarre eller
- Blodprop (trombose).

Hvis du har et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

#### **Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod gMG**

Hvis din behandling med Ultomiris afbrydes eller stoppes, kan det medføre, at du får dine gMG-symptomer. Tal med lægen, før du stopper med Ultomiris. Din læge vil tale med dig om mulige bivirkninger og risici. Din læge vil endvidere overvåge dig tæt.

#### **Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod NMOSD**

Hvis din behandling med Ultomiris afbrydes eller stoppes, kan det medføre, at du får tilbagefald af NMOSD. Tal med lægen, før du stopper med Ultomiris. Din læge vil tale med dig om mulige bivirkninger og risici. Din læge vil endvidere overvåge dig tæt.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Lægen vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare risiciene og fordelene ved Ultomiris for dig før din behandling.

### **Alvorlige bivirkninger**

Den mest alvorlige bivirkning er meningokokinfektion, herunder meningokoksepsis og meningokok-encefalitis.

Hvis du oplever et eller flere af symptomerne på meningokokinfektion (se punkt 2 ”Symptomer på meningokokinfektion”), skal du straks fortælle det til lægen.

### **Andre bivirkninger**

Hvis du er i tvivl om, hvad de nedenstående bivirkninger er, skal du bede lægen om at forklare dem for dig.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- diarré, kvalme, mavesmerter
- feber, træthed (udmattelse)
- infektion af de øvre luftveje
- forkølelse (nasofaryngitis)
- rygsmerter, ledsmerter (artragi)
- urinvejsinfektion

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- opkastning, ubehag i maven efter måltider (dyspepsi)
- nældefeber, udslæt, kløende hud (pruritus)
- muskelsmerter (myalgi) og muskelspasmer
- influenzalignende sygdom, kulderystelser, svaghed (asteni)
- infusionsrelateret reaktion
- allergisk reaktion (overfølsomhed)

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- meningokokinfektion
- alvorlig allergisk reaktion, som giver vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed (anafylaktisk reaktion)
- dissemineret gonokokinfektion

### Indberetning af bivirkninger

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

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning skal lægemidlet bruges straks eller inden for 24 timer, hvis det er i køleskab, eller inden for 4 timer ved stuetemperatur.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Ultomiris indeholder:

- Aktivt stof: ravulizumab. Hvert hætteglas med opløsning indeholder 1.100 mg ravulizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumphosphat-heptahydrat (E 339), natriumdihydrogenphosphat-monohydrat (E 339), polysorbat 80 (E 433), arginin, saccharose, vand til injektionsvæsker.

Dette lægemiddel indeholder natrium og polysorbat 80 (se punkt 2 ”Ultomiris indeholder natrium” og ”Ultomiris indeholder polysorbat”).

### Udseende og pakningsstørrelser

Ultomiris fås som et koncentrat til injektionsvæske, opløsning (11 ml i et hætteglas – pakningsstørrelse på 1).

Ultomiris er en gennemsigtig, klar til gullig opløsning, der er så godt som fri for partikler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
Frankrig

### Fremstiller

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin, D15 15 R925  
Irland

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth A91 P9KD  
IRELAND

Almac Pharma Services Limited  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Armagh BT63 5QD  
Storbritannien

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

#### **Malta**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tlf.: +46 (0) 8 557 727 50

**Deutschland**

Alexion Pharma Germany GmbH  
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

Alexion Pharma Spain, S.L.U  
Tel: +34 93 272 30 05

**France**

Alexion Pharma France SAS  
Tél: +33 1 47 32 36 21

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

Alexion Europe SAS  
Tel: 1 800 882 840

**Ísland**

Alexion Pharma Nordics AB  
Sími: +46 (0) 8 557 727 50

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Alexion Europe SAS  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

Alexion Pharma Netherlands B.V.  
Tel: +32 (0) 2 548 36 67

**Norge**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tlf: +46 (0) 8 557 727 50

**Österreich**

Alexion Pharma Austria GmbH  
Tel: +41 44 457 40 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal  
Tel: +34 93 272 30 05

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

Alexion Pharma Nordics AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 557 727 50

**Sverige**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tel: +46 (0) 8 557 727 50

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

**Brugsanvisning til sundhedspersoner**  
**Håndtering af Ultomiris 1.100 mg/11 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

### 1- Sådan leveres Ultomiris

Hvert hætteglas med Ultomiris indeholder 1.100 mg aktivt stof i en 11 ml lægemiddelopløsning.

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

### 2- Før administration

Fortynding skal udføres i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især hvad angår aseptiske teknikker.

Ultomiris skal klargøres til administration af kvalificerede sundhedspersoner ved anvendelse af aseptisk teknik.

- Ultomiris-opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning.
- Træk den påkrævede mængde Ultomiris op fra hætteglasset/hætteglassene med en steril sprøjte.
- Overfør den anbefalede dosis til en infusionspose.
- Fortynd Ultomiris til en endelig koncentration på 50 mg/ml (indledende koncentration delt med 2) ved at tilsætte den passende mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til infusionen i henhold til anvisningerne anført i tabellen nedenfor.

**Tabel 1: Referencetabel for administration af støddosis**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Støddosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|----------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>            | 600            | 6                      | 6                                                   | 12                  | 45 (0,8)                                    |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>            | 900            | 9                      | 9                                                   | 18                  | 35 (0,6)                                    |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>            | 1.200          | 12                     | 12                                                  | 24                  | 31 (0,5)                                    |
| ≥ 40 til < 60                         | 2.400          | 24                     | 24                                                  | 48                  | 45 (0,8)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 2.700          | 27                     | 27                                                  | 54                  | 35 (0,6)                                    |
| ≥ 100                                 | 3.000          | 30                     | 30                                                  | 60                  | 25 (0,4)                                    |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikationer.

**Tabel 2: Referencetabel for administration af vedligeholdelsesdosis**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Vedligeholdelsesdosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>            | 600                        | 6                      | 6                                                   | 12                  | 45 (0,8)                                    |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>            | 2.100                      | 21                     | 21                                                  | 42                  | 75 (1,3)                                    |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>            | 2.700                      | 27                     | 27                                                  | 54                  | 65 (1,1)                                    |
| ≥ 40 til < 60                         | 3.000                      | 30                     | 30                                                  | 60                  | 55 (0,9)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 3.300                      | 33                     | 33                                                  | 66                  | 40 (0,7)                                    |
| ≥ 100                                 | 3.600                      | 36                     | 36                                                  | 72                  | 30 (0,5)                                    |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikationer.

**Tabel 3: Referencetabel for administration af supplerende dosis**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                         | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  | 15 (0,25)                                   |
|                                       | 1.200                  | 12                     | 12                                                  | 24                  | 25 (0,42)                                   |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  | 30 (0,5)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  | 12 (0,20)                                   |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  | 22 (0,36)                                   |
|                                       | 1.800                  | 18                     | 18                                                  | 36                  | 25 (0,42)                                   |
| ≥ 100                                 | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  | 10 (0,17)                                   |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  | 15 (0,25)                                   |
|                                       | 1.800                  | 18                     | 18                                                  | 36                  | 17 (0,28)                                   |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

- Infusionsposen med den fortyndede Ultomiris-opløsning rystes forsigtigt for at sikre, at lægemidlet og fortyndingsmidlet blandes grundigt. Ultomiris må ikke omrystes.
- Den fortyndede opløsning skal have tid til at nå stuetemperatur (18 °C – 25 °C) før administration ved eksponering for omgivende luft i ca. 30 minutter.
- Den fortyndede opløsning må ikke opvarmes i en mikrobølgeovn eller med andre varmekilder end den omgivende rumtemperatur.
- Eventuel ubrugt opløsning i hætteglasset skal bortskaffes.
- Den klargjorte opløsning skal administreres straks efter fortynding. Infusionen skal administreres via et 0,2 µm filter. Efter administration af Ultomiris skal hele slangen gennemsykles med 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske (Sodium Chloride Injection, USP).
- Hvis lægemidlet ikke anvendes straks efter fortynding, må opbevaringstiderne ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved stuetemperatur under hensyntagen til den forventede infusionstid.

### 3- Administration

- Ultomiris må ikke administreres som en hurtig intravenøs injektion eller bolusinjektion.
- Ultomiris må kun administreres via en intravenøs infusion.
- Den fortyndede opløsning af Ultomiris skal administreres som en intravenøs infusion over ca. 45 min ved brug af en pumpe af sprøjtetypen eller en infusionspumpe. Det er ikke nødvendigt at beskytte den fortyndede opløsning af Ultomiris mod lys under administration til patienten.

Patienten skal overvåges i en time efter infusionen. Hvis der opstår en bivirkning under administrationen af Ultomiris, kan infusionshastigheden sænkes eller infusionen stoppes efter lægens vurdering.

### 4- Særlig håndtering og opbevaring

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

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

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

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning ravulizumab

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

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

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Virkning

Ultomiris er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof ravulizumab, og det tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes monoklonale antistoffer, som binder sig til et specifikt mål i kroppen. Ravulizumab er beregnet til at binde sig til C5-komplementproteinet, som er en del af kroppens forsvarssystem, kaldet ”komplementsystemet”.

##### Anvendelse

Ultomiris anvendes til at behandle voksne patienter og børnepatienter på 10 kg og derover med en sygdom, der kaldes paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), herunder patienter, der ikke er blevet behandlet med komplementhæmmer, og patienter, som har fået eculizumab i mindst de sidste 6 måneder. Hos patienter med PNH er komplementsystemet overaktivt og angriber de røde blodlegemer, hvilket kan føre til et lavt antal blodlegemer (anæmi), træthed, problemer med at fungere, smerter, mavesmerter, mørk urin, stakåndethed, synkebesvær, rejsningsproblemer og blodpropper. Ved at binde sig til og blokere C5-komplementproteinet, kan dette lægemiddel forhindre, at komplementproteinerne angriber de røde blodlegemer, og dermed kontrollere symptomerne på sygdommen.

Ultomiris anvendes også til at behandle voksne patienter og børnepatienter på 10 kg og derover for en sygdom, der påvirker blodsystemet og nyrerne, og som hedder atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom (aHUS), herunder patienter, der ikke er blevet behandlet med komplementhæmmer, og patienter, som har fået eculizumab i mindst 3 måneder. Hos patienter med aHUS kan deres nyrer og blodkar, herunder blodplader, blive betændte, hvilket kan medføre lave blodtal (trombocytopeni og blodmangel), nedsat eller manglende nyrefunktion, blodpropper, træthed og funktionsnedsættelse. Ultomiris kan blokere kroppens betændelsesreaktion og dens evne til at angribe og ødelægge sine egne sårbare blodkar og dermed kontrollere sygdommens symptomer, herunder nyreskade.

Ultomiris anvendes også til at behandle voksne patienter med en bestemt type sygdom, der påvirker musklerne og kaldes generaliseret myasthenia gravis (gMG). Hos patienter med gMG kan deres muskler blive angrebet og beskadiget af immunsystemet, hvilket kan føre til udtalt muskelsvaghed,

nedsat syn og mobilitet, kortåndethed, ekstrem træthed, aspirationsrisiko og markant reduktion i dagligdags aktiviteter. Ultomiris kan blokere kroppens inflammatoriske respons og dens evne til at angribe og ødelægge dens egne muskler til forbedring af muskelkontraktion, hvilket derved reducerer symptomer på sygdommen og sygdommens påvirkning af de dagligdags aktiviteter. Ultomiris er specifikt indiceret til patienter, der fortsat har symptomer på trods af behandling med andre terapier.

Ultomiris anvendes også til at behandle voksne patienter med en sygdom i centralnervesystemet, der hovedsageligt berører synsnerverne og rygmarven, og som kaldes neuromyelitis optica spektrumforstyrrelse (NMOSD). Hos patienter med NMOSD angribes og beskadiges synsnerverne og rygmarven af et forkert fungerende immunsystem, hvilket kan medføre synstab på det ene eller begge øjne, kraftsløshed eller bevægelseshæmning i benene eller armene, smertefulde spasmer, følelsesløshed, problemer med blære- og tarmfunktion og markante vanskeligheder ved aktiviteter i hverdagen. Ultomiris kan blokere kroppens unormale immunrespons og dets evne til at angribe og ødelægge kroppens egen synsnerve og rygmarv, hvilket mindsker risikoen for tilbagefald eller anfald af NMOSD.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Ultomiris**

### **Brug ikke Ultomiris**

- hvis du er allergisk over for ravulizumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ultomiris (angivet i punkt 6).
- hvis du ikke er blevet vaccineret mod meningokokinfektion.
- hvis du har en meningokokinfektion.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du bruger Ultomiris.

### **Symptomer på meningokok- og andre *Neisseria*-infektioner**

Da lægemidlet blokerer komplementsystemet, som er en del af kroppens forsvar mod infektion, øger brugen af Ultomiris din risiko for en meningokokinfektion (som skyldes *Neisseria meningitidis*). Det er en svær infektion i hjernebinderne, som kan forårsage betændelse i hjernen (encefalitis), og som kan sprede sig i hele kroppen og i blodet (sepsis).

Kontakt lægen, før du starter med Ultomiris, for at sikre, at du får en vaccination mod *Neisseria meningitidis* mindst 2 uger før, du begynder behandlingen. Hvis du ikke kan vaccineres 2 uger før, vil lægen udskrive en recept på antibiotika for at nedsætte infektionsrisikoen indtil 2 uger efter, at du er blevet vaccineret. Sørg for, at din nuværende meningokokvaccination stadig dækker. Du skal også være opmærksom på, at vaccinationen måske ikke altid forebygger denne infektionstype. I overensstemmelse med nationale anbefalinger kan lægen anse det for nødvendigt, at der iværksættes ekstra foranstaltninger for at undgå en infektion.

### Symptomer på meningokokinfektion

Da det er vigtigt hurtigt at identificere og behandle en meningokokinfektion hos patienter, der får Ultomiris, vil du få et patientkort, som du hele tiden skal have på dig, med en liste over relevante tegn og symptomer på meningokokinfektion/sepsis/encefalitis.

Hvis du får et eller flere af følgende symptomer, skal du straks informere lægen:

- hovedpine med kvalme eller opkastning
- hovedpine og feber
- hovedpine med stiv nakke eller stiv ryg
- feber
- feber og udslæt
- forvirring
- muskelsmerter med influenzalignende symptomer

- lysfølsomme øjne

### Behandling mod meningokokinfektion på rejser

Hvis du rejser til et sted, hvor du ikke kan kontakte lægen eller i perioder ikke kan få medicinsk behandling, kan lægen udskrive en recept på et antibiotikum mod *Neisseria meningitidis*, som du kan tage med dig. Hvis du oplever et eller flere af de symptomer, som er beskrevet ovenfor, skal du tage den ordinerede antibiotikakur. Du skal stadig huske at tage til lægen hurtigst muligt, selv hvis du får det bedre, efter du har taget antibiotikummet.

### **Infektioner**

Før du begynder med Ultomiris, skal du fortælle det til lægen, hvis du har en eller flere infektioner.

### **Infusionsrelaterede reaktioner**

Når Ultomiris gives, kan du opleve reaktioner mod infusionen (droppet) (infusionsreaktion), såsom hovedpine, smerter i lænden og infusionsrelaterede smerter. Nogle patienter kan få allergiske reaktioner eller overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, en alvorlig allergisk reaktion, som giver vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed).

### **Børn og unge**

Patienter under 18 år skal vaccineres mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner.

### **Ældre**

Der er ikke behov for specielle forholdsregler ved behandling af patienter i alderen fra 65 år og derover, om end erfaring med Ultomiris til ældre patienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniske studier er begrænset.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Ultomiris**

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

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

#### Kvinder i den fødedygtige alder

Lægemidlets virkning på det ufødte barn er ikke kendt. Derfor bør kvinder, som kan blive gravide, bruge sikker prævention i løbet af behandlingen og i 8 måneder efter behandlingen.

#### Graviditet/amning

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

Ultomiris bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender sikker prævention.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

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

### **Ultomiris indeholder natrium**

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, indeholder dette lægemiddel 0,18 g natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. 72 ml ved maksimal dosis. Dette svarer til 9,1 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Du bør tage hensyn til dette, hvis du er på en saltfattig diæt.

### **Ultomiris indeholder polysorbat**

Dette lægemiddel indeholder 1,5 mg polysorbat 80 pr. hætteglas svarende til 0,53 mg/kg. Polysorbater kan give allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du har nogen kendte allergier.

### 3. Sådan skal du bruge Ultomiris

Mindst 2 uger før du starter behandlingen med Ultomiris, vil lægen give dig en vaccine mod meningokokinfektioner, hvis du ikke tidligere har fået en sådan, eller hvis din vaccination er for gammel. Hvis du ikke kan blive vaccineret mindst 2 uger før, du starter behandlingen med Ultomiris, vil lægen ordinere antibiotika for at nedsætte risikoen for infektion indtil 2 uger efter, du er blevet vaccineret. Hvis dit barn er under 18 år, vil din læge give en vaccine (hvis det ikke allerede er gjort) mod *Haemophilus influenzae* og pneumokokinfektioner ifølge de nationale anbefalinger om vaccination for den enkelte aldersgruppe.

#### Anvisninger i korrekt brug

Lægen vil beregne din dosis Ultomiris baseret på din legemsvægt som vist i tabel 1. Den første dosis kaldes støddosis. 2 uger efter, du har fået din støddosis, vil du få en vedligeholdelsesdosis af Ultomiris, som vil blive gentaget en gang hver 8. uge for patienter, der vejer over 20 kg, og hver 4. uge for patienter, der vejer mindre end 20 kg.

Hvis du tidligere har fået et andet lægemiddel mod PNH, aHUS, gMG eller NMOSD kaldet eculizumab, skal støddosis gives 2 uger efter den sidste infusion med eculizumab.

**Tabel 1: Ultomiris vægtbaseret doseringsprogram**

| Legemsvægtinterval (kg)      | Støddosis (mg) | Vedligeholdelsesdosis (mg) |
|------------------------------|----------------|----------------------------|
| 10 til under 20 <sup>a</sup> | 600            | 600                        |
| 20 til under 30 <sup>a</sup> | 900            | 2.100                      |
| 30 til under 40 <sup>a</sup> | 1.200          | 2.700                      |
| 40 til under 60              | 2.400          | 3.000                      |
| 60 til under 100             | 2.700          | 3.300                      |
| over 100                     | 3.000          | 3.600                      |

<sup>a</sup> Kun for patienter med PNH og aHUS.

Ultomiris gives ved infusion (drop) i en vene. Infusionen vil tage omkring 45 minutter.

#### Hvis du har fået for meget Ultomiris

Hvis du har mistanke om, at du ved et uheld har fået en højere dosis af Ultomiris end ordineret, skal du kontakte lægen med henblik på rådgivning.

#### Hvis du har glemt en aftale, hvor du skulle have haft Ultomiris

Hvis du har glemt en aftale, skal du straks kontakte lægen for rådgivning og se punktet nedenfor "Hvis du holder op med at bruge Ultomiris".

#### Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod PNH

Hvis du afbryder eller stopper behandlingen med Ultomiris, kan det få dine PNH-symptomer til at komme tilbage med en større sværhedsgrad. Lægen vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare dine risici. Lægen vil ønske at overvåge dig nøje i mindst 16 uger.

Risiciene ved at stoppe Ultomiris omfatter en øget nedbrydning af dine røde blodlegemer, hvilket kan forårsage:

- En stigning i niveauet af lactatdehydrogenase (LDH), en laboratoriemarkør for nedbrydningen af røde blodlegemer,
- Et betydeligt fald i dit antal af røde blodlegemer (anæmi),
- Mørk urin,
- Træthed,
- Mavesmerter,
- Kortåndethed,
- Synkebesvær,

- Impotens (erektile dysfunktion),
- Forvirring eller ændret opmærksomhedsniveau,
- Brystmerter eller angina,
- En forhøjelse i niveauet af serum-kreatinin (problemer med nyrerne) eller
- Blodprop (trombose).

Hvis du har et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

#### **Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod aHUS**

Hvis din behandling med Ultomiris afbrydes eller ophører helt, kan dine symptomer på aHUS vende tilbage. Din læge vil tale med dig om de mulige bivirkninger og forklare risikoen. Din læge vil overvåge dig tæt.

Risikoen ved at ophøre med Ultomiris omfatter en stigning i skader på de små blodkar, og det kan forårsage:

- Et betydeligt fald i blodplader (trombocytopeni),
- En betydelig stigning i ødelæggelse af dine røde blodlegemer,
- En stigning i niveauet af lactatdehydrogenase (LDH), en laboratoriemarkør for nedbrydningen af røde blodlegemer,
- Nedsat urinproduktion (problemer med nyrerne),
- En stigning i niveauet af serum-kreatinin (problemer med nyrerne),
- Forvirring eller ændret opmærksomhedsniveau,
- Forandringer i dit syn,
- Brystmerter eller angina,
- Kortåndethed,
- Mavesmerter, diarré eller
- Blodprop (trombose).

Hvis du har et eller flere af disse symptomer, skal du kontakte lægen.

#### **Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod gMG**

Hvis din behandling med Ultomiris afbrydes eller stoppes, kan det medføre, at du får dine gMG-symptomer. Tal med lægen, før du stopper med Ultomiris. Din læge vil tale med dig om mulige bivirkninger og risici. Din læge vil endvidere overvåge dig tæt.

#### **Hvis du holder op med at bruge Ultomiris mod NMOSD**

Hvis din behandling med Ultomiris afbrydes eller stoppes, kan det medføre, at du får tilbagefald af NMOSD. Tal med lægen, før du stopper med Ultomiris. Din læge vil tale med dig om mulige bivirkninger og risici. Din læge vil endvidere overvåge dig tæt.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Lægen vil diskutere de mulige bivirkninger med dig og forklare risiciene og fordelene ved Ultomiris for dig før din behandling.

### **Alvorlige bivirkninger**

Den mest alvorlige bivirkning er meningokokinfektion, herunder meningokoksepsis og meningokok-encefalitis.

Hvis du oplever et eller flere af symptomerne på meningokokinfektion (se punkt 2 ”Symptomer på meningokokinfektion”), skal du straks fortælle det til lægen.

## **Andre bivirkninger**

Hvis du er i tvivl om, hvad de nedenstående bivirkninger er, skal du bede lægen om at forklare dem for dig.

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- diarré, kvalme, mavesmerter
- feber, træthed (udmattelse)
- infektion af de øvre luftveje
- forkølelse (nasofaryngitis)
- rygsmerter, ledsmerter (artralgi)
- urinvejsinfektion

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- opkastning, ubehag i maven efter måltider (dyspepsi)
- nældefeber, udslæt, kløende hud (pruritus)
- muskelsmerter (myalgi) og muskelspasmer
- influenzalignende sygdom, kulderystelser, svaghed (asteni)
- infusionsrelateret reaktion
- allergisk reaktion (overfølsomhed)

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- meningokokinfektion
- alvorlig allergisk reaktion, som giver vejrtrækningsbesvær eller svimmelhed (anafylaktisk reaktion)
- dissemineret gonokokinfektion

## **Indberetning af bivirkninger**

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

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C–8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter fortynding med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning skal lægemidlet bruges straks eller inden for 24 timer, hvis det er i køleskab, eller inden for 4 timer ved stuetemperatur.

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

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Ultomiris indeholder:

- Aktivt stof: ravulizumab. Hvert hætteglas med opløsning indeholder 300 mg ravulizumab.
- Øvrige indholdsstoffer: dinatriumphosphat-heptahydrat (E 339), natriumdihydrogenphosphat-monohydrat (E 339), polysorbat 80 (E 433), arginin, saccharose, vand til injektionsvæsker.

Dette lægemiddel indeholder natrium og polysorbat 80 (se punkt 2 ”Ultomiris indeholder natrium” og ”Ultomiris indeholder polysorbat”).

### Udseende og pakningsstørrelser

Ultomiris fås som et koncentrat til injektionsvæske, opløsning (3 ml i et hætteglas – pakningsstørrelse på 1).

Ultomiris er en gennemsigtig, klar til gullig opløsning, der er så godt som fri for partikler.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Alexion Europe SAS  
103-105, rue Anatole France  
92300 Levallois-Perret  
Frankrig

### Fremstiller

Alexion Pharma International Operations Limited  
Alexion Dublin Manufacturing Facility  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15, D15 R925  
Irland

Almac Pharma Services (Ireland) Limited  
Finnabair Industrial Estate  
Dundalk  
Co. Louth A91 P9KD  
IRELAND

Almac Pharma Services Limited  
22 Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Armagh BT63 5QD  
Storbritannien

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Alexion Pharma Belgium  
Tél/Tel: +32 0 800 200 31

#### **Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tlf.: +46 (0) 8 557 727 50

**Deutschland**

Alexion Pharma Germany GmbH  
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

Alexion Pharma Spain, S.L.U  
Tel: +34 93 272 30 05

**France**

Alexion Pharma France SAS  
Tél: +33 1 47 32 36 21

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

Alexion Europe SAS  
Tel: 1 800 882 840

**Ísland**

Alexion Pharma Nordics AB  
Sími: +46 (0) 8 557 727 50

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Alexion Europe SAS  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

Alexion Pharma Netherlands B.V.  
Tel: +32 (0) 2 548 36 67

**Norge**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tlf: +46 (0) 8 557 727 50

**Österreich**

Alexion Pharma Austria GmbH  
Tel: +41 44 457 40 00

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal  
Tel: +34 93 272 30 05

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

Alexion Pharma Nordics AB  
Puh/Tel: +46 (0) 8 557 727 50

**Sverige**

Alexion Pharma Nordics AB  
Tel: +46 (0) 8 557 727 50

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

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

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner

### **Brugsanvisning for sundhedspersoner**

#### **Håndtering af Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning**

#### **1- Sådan leveres Ultomiris**

Hvert hætteglas med Ultomiris indeholder 300 mg aktivt stof i en 3 ml lægemiddelopløsning.

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

#### **2- Før administration**

Fortynding skal udføres i overensstemmelse med reglerne for god praksis, især hvad angår aseptiske teknikker.

Ultomiris skal klargøres til administration af kvalificerede sundhedspersoner ved anvendelse af aseptisk teknik.

- Ultomiris-opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning.
- Træk den påkrævede mængde Ultomiris op fra hætteglasset/hætteglassene med en steril sprøjte.
- Overfør den anbefalede dosis til en infusionspose.
- Fortynd Ultomiris til en endelig koncentration på 50 mg/ml (indledende koncentration delt med 2) ved at tilsætte den passende mængde natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning til infusionen i henhold til anvisningerne anført i tabellen nedenfor.

**Tabel 1: Referencetabel for administration af støddosis**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Støddosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|----------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>            | 600            | 6                      | 6                                                   | 12                  | 45 (0,8)                                    |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>            | 900            | 9                      | 9                                                   | 18                  | 35 (0,6)                                    |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>            | 1.200          | 12                     | 12                                                  | 24                  | 31 (0,5)                                    |
| ≥ 40 til < 60                         | 2.400          | 24                     | 24                                                  | 48                  | 45 (0,8)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 2.700          | 27                     | 27                                                  | 54                  | 35 (0,6)                                    |
| ≥ 100                                 | 3.000          | 30                     | 30                                                  | 60                  | 25 (0,4)                                    |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikationer.

**Tabel 2: Referencetabel for administration af vedligeholdelsesdosis**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Vedligeholdelsesdosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>            | 600                        | 6                      | 6                                                   | 12                  | 45 (0,8)                                    |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>            | 2.100                      | 21                     | 21                                                  | 42                  | 75 (1,3)                                    |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>            | 2.700                      | 27                     | 27                                                  | 54                  | 65 (1,1)                                    |
| ≥ 40 til < 60                         | 3.000                      | 30                     | 30                                                  | 60                  | 55 (0,9)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 3.300                      | 33                     | 33                                                  | 66                  | 40 (0,7)                                    |
| ≥ 100                                 | 3.600                      | 36                     | 36                                                  | 72                  | 30 (0,5)                                    |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikationer.

**Tabel 3: Referencetabel for administration af supplerende dosis**

| Legemsvægt-interval (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dosis (mg) | Ultomiris-volumen (ml) | Volumen af NaCl-fortyndingsmiddel <sup>b</sup> (ml) | Totalt volumen (ml) | Korteste infusionsvarighed minutter (timer) |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                         | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  | 15 (0,25)                                   |
|                                       | 1.200                  | 12                     | 12                                                  | 24                  | 25 (0,42)                                   |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  | 30 (0,5)                                    |
| ≥ 60 til < 100                        | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  | 12 (0,20)                                   |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  | 22 (0,36)                                   |
|                                       | 1.800                  | 18                     | 18                                                  | 36                  | 25 (0,42)                                   |
| ≥ 100                                 | 600                    | 6                      | 6                                                   | 12                  | 10 (0,17)                                   |
|                                       | 1.500                  | 15                     | 15                                                  | 30                  | 15 (0,25)                                   |
|                                       | 1.800                  | 18                     | 18                                                  | 36                  | 17 (0,28)                                   |

<sup>a</sup> Legemsvægt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris må kun fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

- Infusionsposen med den fortyndede Ultomiris-opløsning rystes forsigtigt for at sikre, at lægemidlet og fortyndingsmidlet blandes grundigt. Ultomiris må ikke omrystes.
- Den fortyndede opløsning skal have tid til at nå stuetemperatur (18 °C – 25 °C) før administration ved eksponering for omgivende luft i ca. 30 minutter.
- Den fortyndede opløsning må ikke opvarmes i en mikrobølgeovn eller med andre varmekilder end den omgivende rumtemperatur.
- Eventuel ubrugt opløsning i hætteglasset skal bortskaffes.
- Den klargjorte opløsning skal administreres straks efter fortynding. Infusionen skal administreres via et 0,2 µm filter. Efter administration af Ultomiris skal hele slangen gennemsykles med 0,9 % natriumchloridinjektionsvæske (Sodium Chloride Injection, USP).
- Hvis lægemidlet ikke anvendes straks efter fortynding, må opbevaringstiderne ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved stuetemperatur under hensyntagen til den forventede infusionstid.

### 3- Administration

- Ultomiris må ikke administreres som en hurtig intravenøs injektion eller bolusinjektion.
- Ultomiris må kun administreres via en intravenøs infusion.
- Den fortyndede opløsning af Ultomiris skal administreres som en intravenøs infusion over ca. 45 min ved brug af en pumpe af sprøjtetypen eller en infusionspumpe. Det er ikke nødvendigt at beskytte den fortyndede opløsning af Ultomiris mod lys under administration til patienten.

Patienten skal overvåges i en time efter infusionen. Hvis der opstår en bivirkning under administrationen af Ultomiris, kan infusionshastigheden sænkes eller infusionen stoppes efter lægens vurdering.

### 4- Særlig håndtering og opbevaring

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

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

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