

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ultomiris 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 30 ml:n injektioampulli sisältää 300 mg ravulitsumabia, joka on valmistettu kiinanhamsterin munasarjan (CHO) soluviljelmässä yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Laimentamisen jälkeen infusoitavan liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

*Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:*  
Natrium (5 mmol injektioampullia kohden)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti).  
Kirkas tai läpikuultava, hieman valkeahko liuos, jonka pH-arvo on 7,0.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Ultomiris on tarkoitettu aikuisten paroksysmaalisen nokturnaalisen hemoglobiinurian (PNH) hoitoon:

- hemolyysipotilailla, joilla on hyvin aktiiviseen sairauteen viittaavia kliinisiä oireita
- potilailla, jotka ovat kliiniseltä tilaltaan vakaita saatuaan hoitoa ekulitsumabilla vähintään viimeisten 6 kuukauden ajan (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Ravulitsumabia saa antaa vain terveydenhuollon ammattilainen veritautien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

#### Annostus

##### *PNH:ta sairastavat aikuispotilaat*

Suosittelun annostusohjelma aikuisille ( $\geq 18$ -vuotiaille) PNH-potilaille käsittää latausannoksen ja ylläpitoannoksia, jotka annetaan infuusiona laskimoon. Annosten suuruus määräytyy potilaan painon mukaan, taulukon 1 mukaisesti. Ylläpitoannokset annetaan 8 viikon välein. Ensimmäinen ylläpitoannos annetaan 2 viikkoa latausannoksen jälkeen. Annoksen antoajankohta voi silloin tällöin poiketa enintään  $\pm 7$  vuorokautta aikataulun mukaisesta infusointipäivästä (lukuun ottamatta ensimmäistä ravulitsumabin ylläpitoannosta), mutta sitä seuraava annos on annettava alkuperäisen aikataulun mukaisesti.

Potilaille, jotka vaihtavat ekulitsumabista ravulitsumabiin, ravulitsumabin latausannos tulee antaa 2 viikkoa viimeisen ekulitsumabi-infuusion jälkeen, minkä jälkeen ylläpitoannokset annetaan 8 viikon välein, alkaen 2 viikkoa latausannoksen jälkeen taulukon 1 mukaisesti.

**Taulukko 1: Painoon perustuva ravulitsumabin annostus**

Painoalue (kg)	Latausannos (mg)	Ylläpitoannos (mg)
≥40, <60	2 400	3 000
≥60, <100	2 700	3 300
≥100	3 000	3 600

Ravulitsumabia ei ole tutkittu PNH-potilailla, jotka painavat alle 40 kg.

PNH on krooninen sairaus, ja ravulitsumabihoitoa on suositeltavaa jatkaa potilaan eliniän ajan, jollei ravulitsumabihoito lopettaminen ole kliinisesti aiheellista (ks. kohta 4.4).

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat (>65 vuotta)*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille PNH-potilaille. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että iäkkäiden potilaiden hoito vaatisi erityisiä varotoimia, joskin ravulitsumabin käytöstä iäkkäille potilaille on niukasti kokemusta.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen säätäminen ei ole tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Ravulitsumabin turvallisuutta ja tehoa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei ole tutkittu. Farmakokineettiset tiedot kuitenkin viittaavat siihen, ettei annoksen säätäminen ole tarpeen maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

#### *Pediatriset potilaat*

Ravulitsumabin turvallisuutta ja tehoa PNH:ta sairastavien 0-<18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Vain infuusiona laskimoon.

Ultomiris on laimennettava 5 mg/ml:n lopulliseen pitoisuuteen.

Tämä lääkevalmiste on annettava 0,2 µm:n suuruisen suodattimen läpi, eikä sitä saa antaa nopeana infuusiona eikä boluksena laskimoon.

Ultomiris-valmiste on laimennettava, ennen kuin se annetaan vähintään 1,7–2,4 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon. Infuusion minimikesto riippuu potilaan painosta; ks. taulukko 2 alla.

**Taulukko 2: Annoksen antonopeus**

Painoalue (kg) <sup>a</sup>	Latausannos (mg)	Infuusion minimikesto minuutteina (tunteina)	Ylläpitoannos (mg)	Infuusion minimikesto minuutteina (tunteina)
≥40, <60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,4)
≥60, <100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

<sup>a</sup> Paino hoidon aikana.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on hoitamaton *Neisseria meningitidis* -infektio hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 4.4).
- Potilaat, joilla ei ole voimassa olevaa rokotesuojaa *Neisseria meningitidis* -infektiota vastaan, elleivät he saa profylaktista hoitoa asianmukaisilla antibiooteilla siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa (ks. kohta 4.4).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Jäljitettävyys

Annettavan valmisteiden nimi ja eränumero on kirjattava selkeästi biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi.

#### Vakava meningokokki-infektio

Vaikutusmekanisminsa vuoksi ravulitsumabi lisää potilaan alttiutta meningokokki-infektioille/-sepsikselle (*Neisseria meningitidis*). Minkä tahansa seroryhmän aiheuttamia meningokokki-infektioita saattaa esiintyä. Tämän infektioriskin pienentämiseksi kaikki potilaat on rokotettava meningokokki-infektioita vastaan vähintään 2 viikkoa ennen ravulitsumabihoitoa aloittamista, ellei ravulitsumabihoito viivästyttämiseen liittyvä riski ole suurempi kuin meningokokki-infektion riski. Jos potilaan ravulitsumabihoito aloitetaan ennen kuin meningokokki-infektion saamisesta on kulunut 2 viikkoa, potilaan on saatava asianmukaista profylaktista antibioottihoitoa siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa. Yleisesti patogeenisten seroryhmien aiheuttamien meningokokki-infektioiden ehkäisemiseksi suositellaan rokotusta seroryhmiä A, C, Y, W135 ja B vastaan, mikäli saatavilla. Potilaat on rokotettava tai uudelleen rokotettava voimassa olevien kansallisten rokotussuositusten mukaisesti. Jos potilaan hoito vaihdetaan ekulitsumabista, lääkärin tulee varmistaa, että potilaalla on kansallisten rokotussuositusten mukainen voimassa oleva rokotesuoja meningokokki-infektiota vastaan.

Rokotus ei välttämättä riitä ehkäisemään meningokokki-infektiota. Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset suositukset tulee huomioida. Vakavia meningokokki-infektio/-sepsistapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa ravulitsumabilla. Vakavia tai kuolemaan johtaneita meningokokki-infektio/-sepsistapauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa muilla komplementin estäjillä. Kaikkia potilaita on seurattava meningokokki-infektion ja -sepsiksen varhaisten merkkien varalta, ja infektiota epäiltäessä potilas on tutkittava välittömästi ja hoito asianmukaisilla antibiooteilla aloitettava. Potilaille tulee kertoa näistä merkeistä ja oireista, ja heitä on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon välittömästi jos niitä esiintyy. Lääkärien tulee antaa potilaille potilasesite ja potilaskortti.

#### Immunisaatio

Rokotus saattaa tehostaa komplementin aktivoitumista edelleen. Tällöin komplementtivälitteisiä tauteja mukaan lukien PNH:ta sairastavien potilaiden perussairausten merkit ja oireet, kuten hemolyysi, saattavat lisääntyä. Tämän vuoksi potilaita tulee suositellun rokotuksen jälkeen seurata huolellisesti sairautensa oireiden varalta.

#### Muut systeemiset infektiot

Ravulitsumabi-hoito on annettava varoen potilaille, joilla on aktiivisia systeemisiä infektioita. Ravulitsumabi estää komplementin terminaalisen osan aktivaation, minkä vuoksi potilaat saattavat olla tavallista alttiimpia *Neisseria*-bakteerilajien ja kapselillisten bakteerien aiheuttamille infektioille. Vakavia *Neisseria*-bakteerilajien (muiden kuin *Neisseria meningitidis* -lajin) aiheuttamia infektioita,

mukaan lukien disseminoituneita gonokokki-infektioita, on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa muilla komplementin terminaalisen osan estäjillä.

Potilaita on informoitava pakkausselosteen sisältämistä tiedoista mahdollisten vakavien infektioiden ja niiden merkkien ja oireiden tunnistamisen parantamiseksi. Lääkärien tulee neuvoa potilaita tippurin ehkäisyssä.

### Infuusioreaktiot

Ravulitsumabin anto saattaa aiheuttaa infuusioreaktioita. Kliinisissä tutkimuksissa osalla PNH-potilaista esiintyi lieviä, ohimeneviä infuusioreaktioita (esim. alaselkääkipua ja verenpaineen laskua). Infuusioreaktion tapauksessa ravulitsumabi-infuusio on keskeytettävä ja potilaalle on annettava asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa, jos potilaalla esiintyy epävakaan kardiovaskulaarisen tilan tai hengityselinten toiminnan heikentymisen merkkejä.

### Hoidon lopettaminen

Jos PNH-potilaan ravulitsumabihoito lopetetaan, potilasta on seurattava huolellisesti vakavan intravaskulaarisen hemolyysin merkkien ja oireiden varalta, joita ovat LDH (laktaattidehydrogenaasi) -pitoisuuden kohoaminen ja äkillinen PNH-kloonin koon tai hemoglobiiniarvon pientyminen sekä esimerkiksi seuraavien oireiden uusiutuminen: väsymys, hemoglobinuria, vatsakipu, hengenahdistus, vakava verisuonitapahtuma (mukaan lukien tromboosi), nielemishäiriö tai erektiohäiriö. Potilaita, jotka lopettavat ravulitsumabihoiton, tulee seurata vähintään 16 viikon ajan hemolyysin ja muiden reaktioiden havaitsemiseksi. Jos hemolyysin merkkejä ja oireita, mukaan lukien LDH-pitoisuuden kohoamista, ilmaantuu lopettamisen jälkeen, ravulitsumabihoiton uudelleen aloittamista tulee harkita.

### Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä laimennettuna 2,65 g natriumia per 720 ml enimmäisannoksella, joka vastaa 133 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Krooninen laskimonsisäinen hoito ihmisen immunoglobuliinilla (IVIg-hoito) saattaa häiritä endosomaalisen neonataalisen Fc-reseptorin (FcRn) aikaansaamaa ravulitsumabin kaltaisiin monoklonaalisiin vasta-aineisiin kohdistuvaa kierrätysmekanismia ja siten pienentää ravulitsumabin pitoisuutta seerumissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 8 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja ravulitsumabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa eläinkokeissa ei käytetty ravulitsumabia (ks. kohta 5.3).

Lisääntymistoksisuustutkimukset tehtiin hiirillä käyttämällä hiiren korvikemolekyyliä BB5.1, jonka avulla arvioitiin C5-proteiinin eston vaikutusta sukupuolielimiin. Näissä tutkimuksissa ei havaittu erityisiä testattavaan aineeseen liittyviä toksisuuksia. Ihmisen IgG:n tiedetään läpäisevän ihmisen veri-istukkaesteen, joten on mahdollista, että ravulitsumabilla on komplementin terminaalista osaa estävä vaikutus sikiön verenkierrossa.

Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3).

Ravulitsumabin käyttöä raskaana oleville naisille voidaan harkita hyöty-riskiarvion jälkeen.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö ravulitsumabi ihmisen rintamaitoon. Hiirillä tehdyissä ei-kliinisissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin hiiren korvikemolekyyliä BB5.1, ei havaittu haittavaikutuksia hoitoa saaneiden emojen imettämissä poikasissa.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

Koska monet lääkevalmisteet ja immunoglobuliinit erittyvät ihmisen rintamaitoon, ja koska vakavia haittavaikutuksia imeväisille ei voida poissulkea, rintaruokinta on lopetettava ravulitsumabihoidon ajaksi ja 8 kuukaudeksi hoidon päättymisen jälkeen.

### Hedelmällisyys

Ravulitsumabilla ei ole tehty erityisiä hedelmällisyyttä koskevia konventionaalisia tutkimuksia. Hiirillä tehdyissä konventionaalisissa lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa, joissa käytettiin hiiren korvikemolekyyliä BB5.1, hoitoa saaneilla naarailla ja uroksilla ei havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ultomiris-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät lääkehaittavaikutukset ovat ylähengitystieinfektio (hyvin yleinen), nenänielutulehdus (hyvin yleinen) ja päänsärky (hyvin yleinen). Vakavimmat haittavaikutukset klinisiin tutkimuksiin osallistuneilla potilailla ovat meningokokki-infektio ja meningokokkisepsis (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 3 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokkien ja seuraavien yleisyysluokkien mukaan: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on kussakin yleisyysluokassa esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 3: Haittavaikutukset**

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>
<b>Infektiot</b>	Ylähengitystieinfektio Nenänielutulehdus	Meningokokki-infektio*
<b>Hermosto</b>	Päänsärky	Huimaus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		Oksentelu Pahoinvointi Ripuli Vatsakipu Dyspepsia
<b>Iho ja ihonalainen kudokset</b>		Ihottuma Kutina

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )	Yleinen ( $\geq 1/100, < 1/10$ )
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu Nivelkipu Lihaskipu Lihaskouristukset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Kuume Influenssan kaltainen sairaus Väsymys Vilunväristykset Voimattomuus

\*Meningokokki-infektio käsittää suositellut termit (Preferred Terms) meningokokki-infektio ja meningokokkisepsis

### Valittujen haittavaikutusten kuvaus

#### *Meningokokki-infektio/-sepsis*

Rokotus pienentää meningokokki-infektioiden riskiä, muttei poista riskiä kokonaan. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneista 261:stä PNH-potilaasta kolmelle kehittyi vakava meningokokki-infektio/-sepsis ravulitsumabihoiton aikana; kaikki kolme oli rokotettu. Kaikki kolme potilasta toipui ravulitsumabihoitoa jatkaessaan. Ks. kohdasta 4.4 tietoja meningokokki-infektiosta ja sen ehkäisystä sekä epäillyn meningokokki-infektion hoidosta. Meningokokki-infektiot ravulitsumabihoitoa saaneilla potilailla ilmenivät meningokokkisepsiksenä. Potilaille tulee kertoa meningokokkisepsiksen merkeistä ja oireista, ja heitä on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon välittömästi jos niitä esiintyy.

#### *Immunogeenisuus*

Hoito millä tahansa terapeuttisella proteiinilla saattaa aiheuttaa immuunireaktion. PNH-potilailla tehdyissä tutkimuksissa (N = 261) havaittiin vain yksi (0,38 %) tapaus, jossa potilaalle kehittyi hoidon aikana lääkevasta-aine ravulitsumabilille. Tämä lääkevasta-aine oli ohimenevä ja titteriltään pieni, eikä se korreloitunut kliinisen vasteen tai haittatapahtumien kanssa.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu tähän mennessä.

Jos potilas saa yliannoksen, infuusio on keskeytettävä välittömästi ja potilasta on seurattava huolellisesti.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, selektiiviset immunosuppressantit, ATC-koodi: L04AA43

#### Vaikutusmekanismi

Ravulitsumabi on monoklonaalinen IgG<sub>2/4K</sub>-vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti komplementtiproteiiniin C5, estäen sitä pilkkoutumasta C5a:ksi (proinflammatorinen anafylatoksiini)

ja C5b:ksi (solukalvoa tuhoavan komplementtikompleksin terminaalisen osan [C5b-9] käynnistävä alayksikkö) ja estäen siten C5b-9:ää muodostumasta. Ravulitsumabi säilyttää komplementin aktivaation varhaiset komponentit, jotka ovat välttämättömiä mikro-organismien opsonisaatiolle ja immuunikompleksien poistamiselle.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Faasin 3 tutkimuksissa ravulitsumabihoidolla havaittiin sekä komplementin estäjiä aiemmin saamattomilla että ekulitsumabia aiemmin saaneilla PNH-potilailla olevan välitön ja täydellinen seerumin vapaata C5-proteiinia estävä vaikutus (pitoisuus <0,5 µg/ml) ensimmäisen infuusion päättymiseen mennessä, ja tämä vaikutus säilyi koko 26-viikkoisen hoitojakson ajan kaikilla potilailla. Alle 0,5 µg/ml:n vapaan C5-proteiinin pitoisuus korreloitiin maksimaalisen intravaskulaarisen hemolyysin hallinnan ja täydellisen komplementin terminaalisen osan eston kanssa.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Ravulitsumabin turvallisuutta ja tehoa PNH-potilailla arvioitiin kahdessa avoimessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa faasin 3 tutkimuksessa:

- tutkimuksessa, johon osallistui aikuisia PNH-potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa komplementin estäjillä,
- tutkimuksessa, johon osallistui PNH-potilaita, jotka olivat kliiniseltä tilaltaan vakaita saatuaan ekulitsumabihoitoa vähintään edellisten 6 kuukauden ajan.

Ravulitsumabia annettiin kohdassa 4.2 kuvatun suositellun annostusohjelman mukaisesti (4 ravulitsumabi-infuusiota 26 viikon aikana) ja ekulitsumabia ekulitsumabin suositellun annostusohjelman mukaisesti eli 600 mg kerran viikossa ensimmäisten 4 viikon ajan ja sen jälkeen 900 mg 2 viikon välein (15 infuusiota 26 viikon aikana).

Potilaat rokotettiin meningokokki-infektiota vastaan ennen ravulitsumabi- tai ekulitsumabihoiton aloittamista tai aloittamisen yhteydessä, tai heille annettiin profylaktista hoitoa asianmukaisilla antibiooteilla siihen saakka, kunnes rokotuksesta oli kulunut 2 viikkoa.

Demografiset ja lähtötilanteen ominaisuudet ravulitsumabi- ja ekulitsumabihoitoryhmien välillä eivät eronneet merkittävästi toisistaan kummassakaan faasin 3 tutkimuksessa. Edellisten 12 kuukauden aikana saatujen verensiirtojen lukumäärä oli samankaltainen ravulitsumabi- ja ekulitsumabihoitoryhmien välillä kummassakin faasin 3 tutkimuksessa.

### *Tutkimus PNH-potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa komplementin estäjillä*

Tutkimus komplementin estäjiä aiemmin saamattomilla potilailla oli 26 viikon pituinen, avoin, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu faasin 3 monikeskustutkimus, johon osallistui 246 potilasta. Tutkimukseen otettiin potilaita, joiden sairaus oli hyvin aktiivinen, määritelmänä lähtötilanteen LDH-pitoisuus  $\geq 1,5 \times$  viitealueen yläraja seulonnassa ja vähintään yksi seuraavista PNH:n merkeistä tai oireista 3 kuukauden kuluessa seulonnasta: väsymys, hemoglobiuria, vatsakipu, hengenahdistus, anemia (hemoglobiini <100 g/l), vakava verisuonitapahtuma (mukaan lukien tromboosi), nielemishäiriö tai erektiohäiriö, tai aiempi punasolusiirto PNH:n vuoksi.

Yli 80 % potilaista kummassakin hoitoryhmässä oli saanut verensiirron tutkimuksen alkamista edeltävien 12 kuukauden aikana. Suurin osa potilaista tutkimuksessa komplementin estäjiä aiemmin saamattomista potilaista oli erittäin hemolyyttisiä lähtötilanteessa; 86,2 %:lla mukaan otetuista potilaista LDH-pitoisuus oli  $\geq 3 \times$  viitealueen yläraja. LDH-pitoisuus on suora intravaskulaarisen hemolyysin mittari PNH:ssa.

Taulukossa 4 on esitetty komplementin estäjiä aiemmin saamattomilla potilailla tehtyyn tutkimukseen otettujen PNH:ta sairastavien potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet, joissa ei havaittu selviä kliinisesti merkittäviä eroja hoitoryhmien välillä.



**Taulukko 4: Lähtötilanteen ominaisuudet komplementin estäjiä aiemmin saamattomilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa**

Muuttuja	Tunnusluku	Ravulitsumabi (N = 125)	Ekulitsumabi (N = 121)
Ikä (vuotta) PNH-diagnoosin yhteydessä	Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani Min., maks.	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Ikä (vuotta) tutkimuksen ensimmäisen infuusion yhteydessä	Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani Min., maks.	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Sukupuoli (n, %)	Mies Nainen	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Hoitoa edeltävä LDH-pitoisuus	Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Potilaat, jotka saivat punasolusiirron ensimmäistä annosta edeltävien 12 kuukauden aikana	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Siirrettyjen punasoluyksiköiden lukumäärä ensimmäistä annosta edeltävien 12 kuukauden aikana	Yhteensä Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
PNH-punasolukloonin koko	Mediaani	33,6	34,2
PNH-granulosyyttikloonin koko	Mediaani	93,8	92,4
Potilaat, joilla oli PNH:hon liittyviä sairaustiloja <sup>a</sup> ennen tietoon perustuvaa suostumusta	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematuria tai hemoglobiuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastinen anemia		41 (32,8)	38 (31,4)
Munuaisten vajaatoiminta		19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplastinen oireyhtymä		7 (5,6)	6 (5,0)
Raskauskomplikaatio		3 (2,4)	4 (3,3)
Muu <sup>b</sup>		27 (21,6)	13 (10,7)

<sup>a</sup> Potilaskertomuksen perusteella.

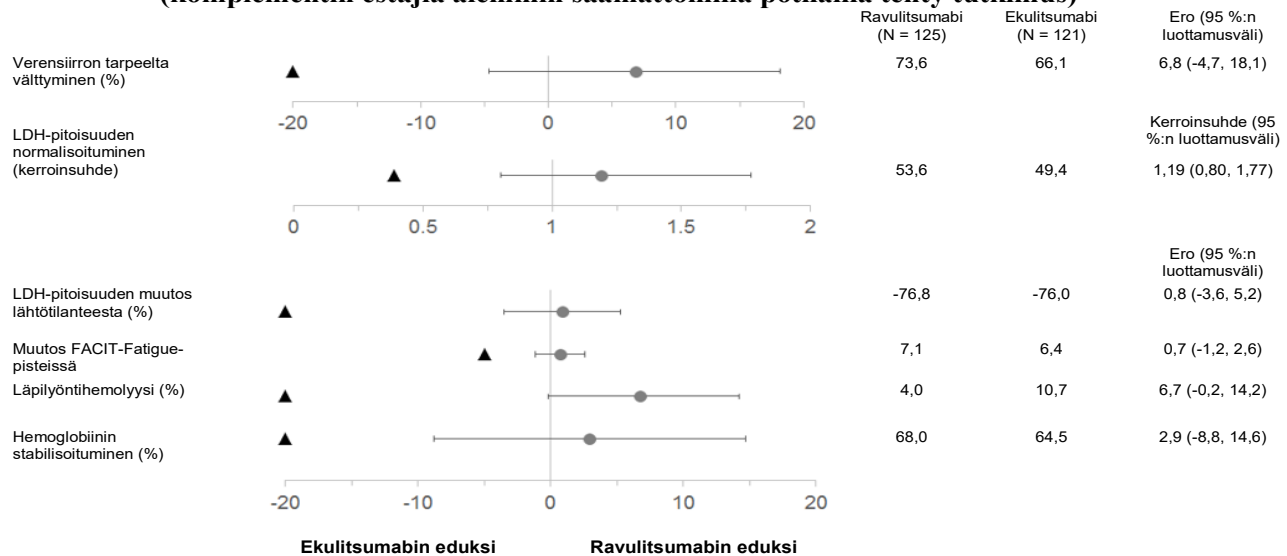
<sup>b</sup> Raportointilomakkeessa olevaan ”Muu”-kategoriaan kuului trombosytopenia, krooninen munuaissairaus, pansytopenia ja useita muita sairaustiloja.

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat verensiirron tarpeelta välttyminen sekä hemolyyysi, joka mitattiin suoraan LDH-pitoisuuden normalisoitumisena (LDH-pitoisuus  $\leq 1 \times$  viitealueen yläraja, joka on 246 U/l). Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat LDH-pitoisuuden prosenttimuutos lähtötilanteesta, elämänlaadun muutos (väsymystä mittaavissa FACIT-Fatigue-pisteissä), niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi läpilyöntihemolyyysiä, ja niiden potilaiden osuus, joiden hemoglobiini stabilisoitui.

Ravulitsumabi oli vertailukelpoinen ekulitsumabiin nähden molempien ensisijaisten päätetapahtumien, eli punasolusiirron tarpeelta välttymisen tutkimussuunnitelmassa määriteltyjen suositusten mukaisesti

ja LDH-pitoisuuden normalisoitumisen päivästä 29 päivään 183, suhteen sekä kaikkien neljän tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman suhteen (kuva 1).

**Kuva 1: Ensisijaisten ja toissijaisten päätetapahtumien analyysi – koko analyysijoukko (komplementin estäjiä aiemmin saamattomilla potilailla tehty tutkimus)**



Huom: Mustat kolmiot osoittavat vertailukelpoisuusmarginaalit ja harmaat pisteet piste-estimaatit.  
Huom: LDH = laktaattidehydrogenaasi.

Tutkimus PNH-potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa eculitsumabilla

Tutkimus eculitsumabia aiemmin saaneilla potilailla oli 26 viikon pituinen, avoin, satunnaistettu, aktiivikontrolloitu faasin 3 monikeskustutkimus, johon osallistui 195 PNH-potilasta, jotka olivat kliiniseltä tilaltaan vakaita (LDH-pitoisuus  $\leq 1,5 \times$  viitealueen yläraja) saatuaan hoitoa eculitsumabilla vähintään edellisten 6 kuukauden ajan.

PNH-sairauskertomus oli samankaltainen ravulitsumabi- ja eculitsumabihoitoryhmien välillä. Edellisten 12 kuukauden aikana saatujen verensiirtojen lukumäärä oli samankaltainen ravulitsumabi- ja eculitsumabihoitoryhmien välillä, ja yli 87 % potilaista kummassakin hoitoryhmässä ei ollut saanut verensiirtoa tutkimuksen alkamista edeltävien 12 kuukauden aikana. Keskimääräinen PNH-punasolukloonin koko oli 60,05 %, keskimääräinen PNH-granulosyyttikloonin koko oli 83,30 % ja keskimääräinen PNH-monosyyttikloonin koko oli 85,86 %.

Taulukossa 5 on esitetty eculitsumabia aiemmin saaneilla potilailla tehtyyn tutkimukseen otettujen PNH-potilaiden lähtötilanteen ominaisuudet, joissa ei havaittu selviä kliinisesti merkittäviä eroja hoitoryhmien välillä.

**Taulukko 5: Lähtötilanteen ominaisuudet ekulitsumabia aiemmin saaneilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa**

Muuttuja	Tunnusluku	Ravulitsumabi (N = 97)	Ekulitsumabi (N = 98)
Ikä (vuotta) PNH-diagnoosin yhteydessä	Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani Min., maks.	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Ikä (vuotta) tutkimuksen ensimmäisen infuusion yhteydessä	Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani Min., maks.	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Sukupuoli (n, %)	Mies Nainen	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Hoitoa edeltävä LDH-pitoisuus	Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Potilaat, jotka saivat punasolujen/kokoveren siirtoja ensimmäistä annosta edeltävien 12 kuukauden aikana	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Siirrettyjen punasolu-/kokoveriyksiköiden lukumäärä ensimmäistä annosta edeltävien 12 kuukauden aikana	Yhteensä Keskiarvo (keskihajonta) Mediaani	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Potilaat, joilla oli PNH:hon liittyviä sairaustiloja <sup>a</sup> ennen tietoon perustuvaa suostumusta	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemia		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematuria tai hemoglobinuria		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastinen anemia		34 (35,1)	39 (39,8)
Munuaisten vajaatoiminta		11 (11,3)	7 (7,1)
Myelodysplastinen oireyhtymä		3 (3,1)	6 (6,1)
Raskauskomplikaatio		4 (4,1)	9 (9,2)
Muu <sup>a</sup>		14 (14,4)	14 (14,3)

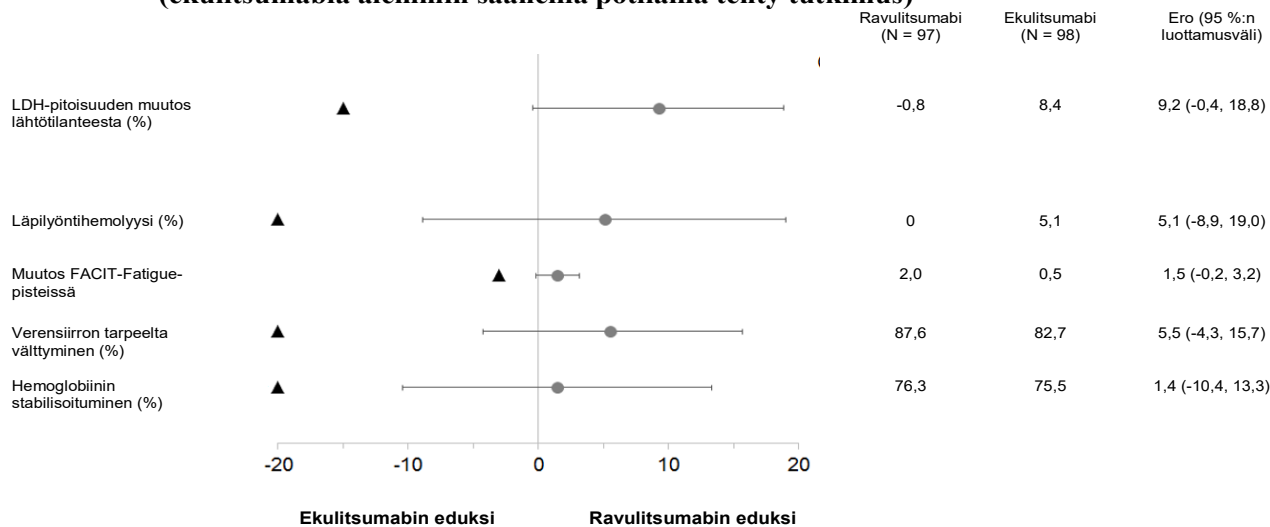
<sup>a</sup> Potilaskertomuksen perusteella.

<sup>b</sup> Raportointilomakkeessa olevaan ”Muu”-kategoriaan kuului neutropenia, krooninen munuaissairaus, trombosytopenia ja useita muita sairaustiloja.

Ensisijainen päätetapahtuma oli hemolyysi, joka mitattiin LDH-pitoisuuden prosenttimuutoksena lähtötilanteesta. Toissijaiset päätetapahtumat olivat niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi läpilyöntihemolyysiä, elämänlaadun muutos (väsymystä mittaavissa FACIT-Fatigue-pisteissä), verensiirron tarpeelta välttyminen ja niiden potilaiden osuus, joiden hemoglobiini stabilisoitui.

Ravulitsumabi oli vertailukelpoinen ekulitsumabiin nähden ensisijaisen päätetapahtuman, eli LDH-pitoisuuden prosenttimuutoksen lähtötilanteesta päivään 183, suhteen sekä kaikkien neljän tärkeimmän toissijaisen päätetapahtuman suhteen (kuva 2).

**Kuva 2: Ensisijaisten ja toissijaisten päätapahtumien analyysi – koko analyysijoukko (ekulitsumabia aiemmin saaneilla potilailla tehty tutkimus)**



Huom: Mustat kolmiot osoittavat vertailukelpoisuusmarginaalit ja harmaat pisteet piste-estimaatit. LDH = laktaattidehydrogenaasi.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ultomiris-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa paroksysmaalisen nokturnaalisen hemoglobiinurian hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Koska ravulitsumabi annetaan infuusiona laskimoon liuoksen muodossa, annetun annoksen biologisen hyötyosuuden katsotaan olevan 100 %. Suurimman havaittavan pitoisuuden saavuttamiseen kuluvan ajan ( $t_{max}$ ) odotetaan olevan kulunut infuusion päättyessä tai pian sen jälkeen. Terapeuttinen vakaan tilan lääkepitoisuus saavutetaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

### Jakautuminen

Keskimääräinen (keskihajonta) vakaan tilan jakautumistilavuus PNH-potilailla, tutkitulla painoon perustuvalla annostuksella oli 5,34 (0,92) l.

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Monoklonaalisena immunoglobuliini G (IgG) -vasta-aineena ravulitsumabin odotetaan metaboloituvan samalla tavalla kuin mikä tahansa endogeeninen IgG-vasta-aine (hajoamalla pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisten reittien kautta), ja myös eliminoituvan samalla tavalla. Ravulitsumabi koostuu ainoastaan luonnollisesti esiintyvistä aminohapoista, ja sillä ei ole tunnettuja aktiivisia metaboliitteja. Ravulitsumabin keskimääräinen (keskihajonta) terminaalinen eliminaation puoliintumisaika PNH-potilailla on 49,7 (8,9) vuorokautta ja keskimääräinen (keskihajonta) puhdistuma 0,003 (0,001) l/h.

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkitulla annosvälillä ja annostusohjelmalla ravulitsumabin farmakokinetiikka muuttui suhteessa annokseen ja oli ajan suhteen lineaarista.

## Erityisryhmät

### *Paino*

Enemmän painavien PNH-potilaiden seerumin ravulitsumabipitoisuuden mediaani oli pienempi kuin saman annoksen saaneilla vähemmän painavilla potilailla. Painoon perustuvat annostussuosituksot on esitetty kohdassa 4.2 olevassa taulukossa 1.

Muodollisia tutkimuksia sukupuolen, rodun, iän (iäkkäät potilaat) tai maksan tai munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksesta ravulitsumabin farmakokinetiikkaan ei tehty.

Populaatiofarmakokineettisessä arvioinnissa sukupuolen, iän, rodun ja maksan tai munuaisten vajaatoiminnan ei kuitenkaan havaittu vaikuttavan ravulitsumabin farmakokinetiikkaan terveillä vapaaehtoisilla eikä PNH-potilailla, eikä annostuksen säätämistä näin ollen pidetä tarpeellisena.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Lisääntymistoksisuutta arvioivissa eläinkokeissa ei käytetty ravulitsumabia, vaan komplementtia estävää hiiren korvikevasta-ainetta BB5.1, jota annettiin hiirille. Näissä tutkimuksissa ei havaittu selviä hoitoon liittyviä vaikutuksia tai haittavaikutuksia. Kun emot altistettiin vasta-aineelle organogeneesin aikana, suuremman vasta-aineannoksen (noin neljä kertaa ihmisen suurin suositeltu ravulitsumabiannos kehonpainojen vertailun perusteella) saaneiden emojen synnyttämien 230 jälkeläisen joukossa havaittiin kaksi verkkokalvon dysplasiatapausta ja yksi napatyvätapaus. Altistus ei kuitenkaan lisännyt sikiöiden menetyksiä tai vastasyntyneiden poikasten kuolemia.

Eläinkokeita ravulitsumabin mahdollisen genotoksisuuden ja karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty.

Tulokset hiirillä tehdyistä konventionaalisista tutkimuksista, joissa käytettiin hiiren korvikemolekyyliä BB5.1, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Natriumkloridi  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Laimentamiseen saa käyttää laimentimena ainoastaan 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

Lääkevalmiste on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Laimennetun valmisteen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on kuitenkin osoitettu olevan enintään 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa ja enintään 6 tuntia huoneenlämmössä.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C)

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

30 ml steriiliä konsentraattia injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa ja sinetti.

Pakkauskoko: yksi injektiopullo.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot ovat kertakäyttöisiä.

Ultomiris on laimennettava 5 mg/ml:n lopulliseen pitoisuuteen.

Aseptista tekniikkaa on käytettävä.

Ultomiris valmistellaan seuraavasti:

1. Laimennettavien injektiopullojen lukumäärä perustuu potilaan painoon ja potilaalle määrättyyn annokseen (ks. kohta 4.2).
2. Injektiopullot tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen laimentamista; liuoksessa ei saa näkyä hiukkasia tai merkkejä saostumisesta. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia tai merkkejä saostumisesta.
3. Laskettu määrä lääkevalmistetta vedetään asianmukaisesta määrästä injektiopulloja ja laimennetaan infuusiopussissa käyttämällä laimentimena 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä. Ks. annosten antamisen viitetaulukot jäljempänä. Valmiste on sekoitettava varovasti. Infuusiopussia ei saa ravistaa.
4. Laimentamisen jälkeen infusoitavan liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.
5. Liuos tulee käyttää heti laimentamisen jälkeen, ellei sitä ole säilytetty 2–8 °C:n lämpötilassa. Jos liuosta on säilytetty 2–8 °C:n lämpötilassa, anna laimennetun liuoksen lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen antoa. Älä anna nopeana infuusiona tai boluksena laskimoon. Ks. infuusioiden minimikestot annosten antamisen viitetaulukoista jäljempänä. Infuusiota on annettava 0,2 µm:n suuruisen suodattimen läpi.
6. Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti laimentamisen jälkeen, säilytysaika ei saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa tai 6 tuntia huoneenlämmössä odotettu infuusioaika mukaan luettuna.

**Taulukko 6: Latausannoksen antamisen viitetaulukko**

Painoalue (kg) <sup>a</sup>	Latausannos (mg)	Ultomiris-valmisteen määrä (ml)	NaCl-laimentimen määrä <sup>b</sup> (ml)	Kokonais-määrä (ml)
≥40, <60	2 400	240	240	480
≥60, <100	2 700	270	270	540
≥100	3 000	300	300	600

<sup>a</sup> Paino hoidon aikana.

<sup>b</sup> Ultomiris-valmisteen saa laimentaa ainoastaan 0,9-prosenttisellä (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä.

**Taulukko 7: Ylläpitoannosten antamisen viitetaulukko**

<b>Painoalue (kg)<sup>a</sup></b>	<b>Ylläpitoannos (mg)</b>	<b>Ultomiris-valmisteen määrä (ml)</b>	<b>NaCl-laimentimen määrä<sup>b</sup> (ml)</b>	<b>Kokonais-määrä (ml)</b>
≥40, <60	3 000	300	300	600
≥60, <100	3 300	330	330	660
≥100	3 600	360	360	720

<sup>a</sup> Paino hoidon aikana.

<sup>b</sup> Ultomiris-valmisteen saa laimentaa ainoastaan 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1371/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02. heinäkuu 2019

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**



**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc.  
6051 George Watts Hill Drive  
Research Triangle Park, North Carolina 27709  
YHDYSVALLAT

Patheon Biologics LLC  
4766 La Guardia Drive  
St. Louis, Missouri 63134  
YHDYSVALLAT

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company  
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Road North  
Dublin 15  
IRLANTI

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**  
Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

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

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Ultomiris-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenmaassa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutus- ja kontrolloidun jakelun ohjelman sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutus- ja kontrolloidun jakelun ohjelman tarkoitus on kouluttaa ja neuvoa terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita Ultomiris-valmistetta koskevien valittujen haittavaikutusten tunnistamiseen, huolelliseen seurantaan ja/tai asianmukaiseen hoitoon liittyen.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikissa jäsenmaissa, joissa Ultomiris on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla, joiden odotetaan määräävän, jakelevan tai käyttävän Ultomiris-valmistetta, on käytettävissään tai heille toimitetaan seuraava, ammatillisten elinten kautta jaettava koulutuspaketti:

- lääkäreille tarkoitettu koulutusaineisto
- potilaille tarkoitettu tietopaketti.

**Lääkäreille tarkoitettun koulutusaineiston** tulee sisältää:

- valmisteyhteenvedo
- opas terveydenhuollon ammattilaisille.
- **Oppaan terveydenhuollon ammattilaisille** tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:
  - hoidon lopettamisen jälkeinen meningokokki-infektion ja vakavan hemolyysin riski PNH-potilailla, immunogeenisuus, vakavat infektiot, maligniteetit ja hematologiset poikkeavuudet, käyttö raskaana oleville ja imettäville naisille
  - ravulitsumabihoito lisää *N. meningitidis* -infektioiden riskiä
  - kaikkia potilaita on seurattava *N. meningitidis* -infektion merkkien varalta
  - potilaat on rokotettava *N. meningitidis* -infektiota vastaan kaksi viikkoa ennen ravulitsumabin saamista ja/tai heille on annettava antibiootteja profylaktisena hoitona
  - immunogeenisuuden riski ja ohjeet seurantaan infuusion jälkeen
  - vasta-aineiden kehittymisen riski ravulitsumabia vastaan
  - kliinisiä tietoja raskaudenaikaisesta altistuksesta ei ole saatavissa. Ravulitsumabia saa antaa raskaana olevalle naiselle vain, jos se on selvästi tarpeen. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kahdeksan kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Imettäminen on lopetettava hoidon ajaksi ja kahdeksaksi kuukaudeksi hoidon päättymisen jälkeen.
  - vakavan hemolyysin riski ravulitsumabihoiton lopettamisen ja annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen sekä vakavan hemolyysin kriteerit, tarpeellinen seuranta

hoidon jälkeen ja hoitosuositus

- tarve selittää seuraavat tiedot potilaille ja varmistaa, että he ovat ne ymmärtäneet:
  - ravulitsumabihoitoon liittyvät riskit (mukaan lukien mahdollinen vakavien infektioiden, maligniteettien ja hematologisten poikkeavuuksien riski)
  - meningokokki-infektion merkit ja oireet sekä toimenpiteet näiden ilmaantuessa
  - potilasopas ja sen sisältö
  - turvallisuustietoa sisältävän potilaskortin pitäminen aina mukana ja ravulitsumabihoidosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
  - edellytetyt hoitoa edeltävät rokotukset / profylaktisena hoitona annettava antibioottilääkitys
  - PNH-rekisteriin liittyminen.
- tiedot PNH-rekisteristä ja siitä, miten potilas liitetään rekisteriin.

**Potilaille tarkoitettun tietopaketin** tule sisältää:

- pakkausseloste
- potilasopas
- potilaskortti.
- **Potilasoppaan** tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:
  - hoidon lopettamisen jälkeinen meningokokki-infektion ja vakavan hemolyysin riski PNH-potilailla, immunogeenisuus, vakavat infektiot, maligniteetit ja hematologiset poikkeavuudet, käyttö raskaana oleville ja imettäville naisille
  - ravulitsumabihoito lisää *N. meningitidis* -infektioiden riskiä
  - meningokokki-infektion merkit ja oireet ja tarve hakeutua kiireellisesti lääkärinhoitoon
  - turvallisuustietoa sisältävä potilaskortti ja sen pitäminen aina mukana sekä ravulitsumabihoidosta kertominen aina terveydenhuollon ammattilaisen vastaanotolla käytäessä
  - ennen ravulitsumabihoitoa annettavan meningokokkirokotuksen ja/tai profylaktisena hoitona annettavan antibioottilääkityksen tärkeys
  - immunogeenisuuden riski, anafylaksia mukaan lukien, ravulitsumabin käytön yhteydessä sekä kliinisen seurannan tarve infuusion jälkeen
  - naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja kahdeksan kuukautta hoidon päättymisen jälkeen, ja imettäminen on lopetettava hoidon ajaksi sekä kahdeksaksi kuukaudeksi hoidon päättymisen jälkeen
  - vakavan hemolyysin riski ravulitsumabihoiton lopettamisen / annon myöhempään ajankohtaan siirtämisen jälkeen, vakavan hemolyysin merkit ja oireet sekä suositus ottaa yhteyttä hoidon määränneeseen lääkäriin ennen ravulitsumabin käytön lopettamista / antoajankohdan siirtämistä myöhemmäksi
  - muiden kuin *Neisseria*-bakteerien aiheuttamien vakavien infektioiden, maligniteettien ja hematologisten poikkeavuuksien mahdolliset riskit ravulitsumabihoitoa saavilla PNH-

potilailla

- PNH-rekisteriin liittyminen.
- **Potilaskortin** tulee sisältää seuraavat keskeiset asiat:
  - meningokokki-infektion merkit ja oireet
  - kehoitus hakeutua heti lääkärinhoitoon, jos edellä mainittuja oireita ilmaantuu
  - maininta siitä, että potilas saa ravulitsumabihoitoa
  - yhteystiedot, joiden kautta terveydenhuollon ammattilainen saa lisätietoja.

Myyntiluvan haltijan on lähetettävä ravulitsumabia määrääville/jakaville lääkäreille ja apteekkeille vuosittain muistutus, jotta nämä tarkistavat, tarvitsevatko heidän ravulitsumabihoitoa saavat potilaansa (uusinta)rokotuksen *Neisseria meningitidis* -infektiota vastaan.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikissa jäsenmaissa, joissa Ultomiris on markkinoilla, on käytössä järjestelmä, jonka avulla Ultomiris-valmisteen jakelua voidaan kontrolloida tiukemmin kuin tavanomaisten riskinminimointitoimien avulla. Seuraavat vaatimukset on täytettävä ennen valmisteen jakelua:

- Kirjallinen vahvistus toimitettu siitä, että potilas on rokotettu kaikkia *N. meningitidis* -bakteerin seroryhmiä vastaan, joille rokote on saatavissa, ja/tai potilaalle on annettu profylaktista antibioottihoitoa kansallisten rokotussuosittelujen mukaisesti.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

## **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

### **Kotelon etiketti**

#### **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ultomiris 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
ravulitsumabi

#### **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 30 ml:n injektiopullo sisältää 300 mg ravulitsumabia.

0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä laimentamisen jälkeen liuoksen lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml.

#### **3. LUETTELO APUAINEISTA**

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidihydraatti, natriumkloridi, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.  
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

#### **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
1 injektiopullo

#### **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon, laimentamisen jälkeen.

#### **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

#### **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

#### **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

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

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/19/1371/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**

**Kertakäyttöinen tyyppi I lasia oleva injektiopullo**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ultomiris 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
ravulitsumabi  
Laskimoon laimentamisen jälkeen

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

30 ml  
5 mg/ml laimentamisen jälkeen

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Ultomiris 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ravulitsumabi

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

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

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

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ultomiris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ultomiris-valmistetta
3. Miten Ultomiris-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ultomiris-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### 1. Mitä Ultomiris on ja mihin sitä käytetään

#### Mitä Ultomiris on

Ultomiris on lääke, jonka sisältämä vaikuttava aine on ravulitsumabi, ja se kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeryhmään. Monoklonaaliset vasta-aineet kiinnittyvät tiettyyn kohteeseen elimistössä. Ravulitsumabi on kehitetty kiinnittymään komplementtiproteiiniin C5, joka on osa komplementtijärjestelmäksi kutsuttua elimistön puolustusjärjestelmää.

#### Mihin Ultomiris-valmistetta käytetään

Ultomiris-valmistetta käytetään kohtauksittaiseksi yölliseksi hemoglobiinivirtsaisuudeksi eli paroksysmaaliseksi nokturnaaliseksi hemoglobinuriaksi (PNH:ksi) kutsutun veritaudin hoitoon aikuisille potilaille. PNH-potilailla komplementtijärjestelmä on yliaktiivinen ja hyökkää punasoluja vastaan, mikä voi johtaa alhaiseen punasolumäärään (anemiaan) ja aiheuttaa väsymystä, toimintakyvyn heikkenemistä, kipua, vatsakipua, tummavirtsaisuutta, hengenahdistusta, nielemisvaikeuksia, erektiovaikeuksia ja verihyytymien muodostumista. Kiinnittymällä C5-proteiiniin ja estämällä sen toimintaa tämä lääke voi estää komplementtiproteiineja hyökkäämästä punasoluja vastaan ja siten ehkäistä sairauden oireita.

### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Ultomiris-valmistetta

#### Älä käytä Ultomiris-valmistetta

- jos olet allerginen ravulitsumabille, hiirituotteista peräisin oleville proteiineille, muille monoklonaalisille vasta-aineille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinua ei ole rokotettu meningokokki-infektiota vastaan
- jos sinulla on meningokokki-infektio.

## **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Ultomiris-valmistetta.

### **Meningokokki-infektion ja muiden *Neisseria*-infektioiden oireet**

Koska lääke estää komplementtijärjestelmää, joka on osa elimistön infektiota torjuvaa immuunipuolustusta, Ultomiris-valmisteen käyttö lisää *Neisseria meningitidis* -bakteerin aiheuttamien meningokokki-infektioiden riskiä. Nämä vaikeat infektiot kohdistuvat aivokalvoon, ja ne saattavat levitä kaikkialle vereen ja elimistöön (sepsis).

Käännä lääkärin puoleen ennen Ultomiris-hoidon aloittamista, jotta sinut voidaan rokottaa *Neisseria meningitidis* -infektiota vastaan vähintään 2 viikkoa ennen hoidon aloittamista. Jos sinua ei voida rokottaa 2 viikkoa etukäteen, lääkäri määrää sinulle antibiootteja infektorisikin pienentämiseksi, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa. Varmista, että tämänhetkinen meningokokkirokotuksesi on voimassa. Huomioi lisäksi, että rokotus ei välttämättä aina estä tällaista infektiota. Lääkäri voi kansallisten suositusten perusteella katsoa, että infektion ehkäisemiseksi on tarpeen käyttää myös muita menetelmiä.

### Meningokokki-infektion oireet

Meningokokki-infektion nopea tunnistaminen ja hoitaminen on tärkeää Ultomiris-hoitoa saavilla potilailla. Tämän vuoksi sinulle annetaan potilaskortiksi kutsuttu kortti, joka sinun tulee pitää jatkuvasti mukana. Kortissa luetellaan meningokokki-infektion/meningokokkisepsiksen varoittavat merkit ja oireet.

Jos havaitset mitä tahansa seuraavista oireista, kerro niistä välittömästi lääkärille:

- päänsärky, johon liittyy pahoinvointia tai oksentelua
- päänsärky, johon liittyy kuumetta
- päänsärky, johon liittyy niskan tai selän jäykkyyttä
- kuume
- kuume, johon liittyy ihottumaa
- sekavuus
- lihassärky ja influenssan kaltaiset oireet
- silmien valoherkkyys.

### Meningokokki-infektion hoito matkalla

Jos matkustat alueelle, jossa et voi ottaa yhteyttä lääkäriin tai et tilapäisesti voi hakeutua lääkäriin hoitoon, lääkäri saattaa ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä määrätä sinulle *Neisseria meningitidis* -infektion hoitoon käytettäviä antibiootteja, jotka otat mukaasi. Jos havaitset mitä tahansa edellä kuvatuista oireista, ota antibioottikuuri lääkemääräyksen mukaisesti. Hakeudu lääkäriin mahdollisimman pian silloinkin, jos tunnet olosi paremmaksi antibioottien ottamisen jälkeen.

## **Infektiot**

Kerro lääkärille ennen Ultomiris-hoidon aloittamista, jos sinulla on jokin infektio.

## **Infuusioreaktiot**

Ultomiris-valmisteen annon yhteydessä sinulla saattaa esiintyä infuusiosta ("tiputuksesta") johtuvia reaktioita, kuten päänsärkyä, alaselkäkipua ja infuusioon liittyvää kipua.

## **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, koska tietoja sen turvallisuudesta ja tehokkuudesta tässä ikäryhmässä ei ole saatavilla.

## **Muut lääkevalmisteet ja Ultomiris**

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

## Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Lääkkeen vaikutuksia syntymättömään lapseen ei tunneta. Siksi naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 8 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

### Raskaus ja imetys

Ultomiris-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja eivät käytä ehkäisyä. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **Ultomiris sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) laskimoon annettavalla natriumkloridi-injektionesteellä laimennettuna 2,65 g natriumia (ruokasuolan pääasiallinen ainesosa) per 720 ml enimmäisannoksella. Tämä vastaa 133 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä tulee huomioida, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

## **3. Miten Ultomiris-valmistetta käytetään**

Vähintään 2 viikkoa ennen Ultomiris-hoidon aloittamista lääkäri antaa sinulle rokotteen meningokokki-infektioita vastaan, jos et ole saanut sitä aiemmin tai jos rokotuksesi ei ole enää voimassa. Jos sinua ei voida rokottaa vähintään 2 viikkoa ennen Ultomiris-hoidon aloittamista, lääkäri määrää sinulle antibiootteja infektoriskin pienentämiseksi siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut 2 viikkoa.

### **Lääkkeen oikea käyttö**

Ultomiris annetaan infuusiona ("tiputuksena") laskimoon. Infuusio kestää noin 2 tuntia.

Lääkäri laskee annoksesi suuruuden kehonpainosi perusteella, taulukon 1 mukaisesti. Ensimmäistä annostasi kutsutaan latausannokseksi. Kun latausannoksestasi on kulunut 2 viikkoa, sinulle annetaan Ultomiris-valmisteen ylläpitoannos, joka toistetaan tämän jälkeen 8 viikon välein.

Jos sait aiemmin hoitoa Soliris-nimisellä PNH-lääkkeellä, latausannos tulee antaa 2 viikkoa viimeisen Soliris-infuusion jälkeen.

### **Taulukko 1: Painoon perustuva Ultomiris-valmisteen annostus**

Painoalue (kg)	Latausannos (mg)	Ylläpitoannos (mg)
40 – alle 60	2 400	3 000
60 – alle 100	2 700	3 300
Yli 100	3 000	3 600

### **Jos saat enemmän Ultomiris-valmistettä kuin sinun pitäisi**

Jos epäilet, että sinulle on vahingossa annettu määrättyä Ultomiris-annosta suurempi annos, käänny lääkärin puoleen.

### **Jos unohtat mennä hoitokäynnille saamaan Ultomiris-valmistettä**

Jos olet unohtanut mennä hoitokäynnille, ota heti yhteys lääkäriin ja lue alla oleva kohta "Jos lopetat Ultomiris-valmisteen käytön".

### **Jos lopetat Ultomiris-valmisteen käytön**

Jos keskeytät tai lopetat Ultomiris-hoidon, PNH-oireet saattavat uusiutua entistä voimakkaampina. Lääkäri keskustelee mahdollisista haittavaikutuksista ja riskeistä kanssasi ja seuraa sinua huolellisesti vähintään 16 viikon ajan.

Ultomiris-hoidon keskeyttämisen tai lopettamisen riskeihin kuuluu punasolujen tuhoutuminen, mikä saattaa aiheuttaa:

- punasolumäärän voimakkaan laskun (anemian)
- sekavuutta tai muutoksen vireystilassasi
- rintakipua tai rasitusrintakipua,
- seerumin kreatiniinipitoisuuden nousun (merkki munuaisongelmista) tai
- verihyytymätukoksen (tromboosin).

Jos sinulla esiintyy jokin näistä oireista, ota yhteys lääkäriin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lääkäri keskustelee mahdollisista haittavaikutuksista kanssasi ja selittää Ultomiris-hoidon riskit ja hyödyt ennen hoitoa.

Vakavin haittavaikutus oli meningokokki-infektio/meningokokkisepsis.

Jos havaitset mitä tahansa meningokokki-infektion oireita (ks. meningokokki-infektion oireet kohdassa 2), kerro niistä välittömästi lääkärille.

Jos et ole varma, mitä jokin alla luetelluista haittavaikutuksista tarkoittaa, pyydä lääkäriä selittämään se sinulle.

**Hyvin yleiset** (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- päänsärky
- ylähengitystieinfektio
- flunssa (nuhakuume).

**Yleiset** (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- huimaus
- oksentelu, pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, ruoansulatushäiriö
- ihottuma, ihon kutina
- selkäkipu, nivelkipu, lihaskipu ja -kouristukset
- kuume, influenssan kaltainen sairaus, vilunväristykset, väsymyksen tunne (uupumus, voimattomuus)
- meningokokki-infektio, meningokokkisepsis.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## 5. Ultomiris-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Lääke tulee käyttää heti 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä laimentamisen jälkeen, tai 24 tunnin kuluessa säilytettäessä jääkaapissa tai 6 tunnin kuluessa säilytettäessä huoneenlämmössä.

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

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Ultomiris sisältää

- Vaikuttava aine on ravulitsumabi (300 mg 30 ml:n injektio­pullo­ssa eli 10 mg/ml).
  - Muut aineet ovat:
    - natriumdivetyfosfaattidihydraatti
    - dinatriumfosfaattidihydraatti
    - natriumkloridi
    - polysorbaatti 80
- Liuo­tin: injektio­ne­stei­siin käytettävä vesi

Tämä lääke sisältää natriumia (ks. kohta 2, ”Ultomiris sisältää natriumia”).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkaus­koko (-koot)

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

Ultomiris on kirkas tai läpikuultava, hieman valkeahko liuos, jossa ei näy käytännössä lainkaan hiukkasia.

### Myyntiluvan haltija

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

### Valmistaja

Alexion Pharma International Operations  
Unlimited Company  
Alexion Dublin Manufacturing Facility  
College Business and Technology Park  
Blanchardstown Rd North  
Dublin 15 R925  
Irlanti

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.



Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

## Käyttöohjeet hoitoalan ammattilaisille Ultomiris-valmisteen käsittely

### 1- Miten Ultomiris toimitetaan?

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

### 2- Ennen antamista

Laimentaminen tulee tehdä hyvän käytännön mukaisesti ja etenkin aseptisuus huomioon ottaen. Vain asianmukaisen koulutuksen saanut terveydenhuollon ammattilainen saa valmistella Ultomiris-valmisteen antoa varten aseptista tekniikkaa käyttäen.

- Tarkista Ultomiris-liuos silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta.
- Vedä tarvittava määrä Ultomiris-valmistetta injektiopullosta (injektiopulloista) steriiliä neulaa käyttäen.
- Siirrä suositeltu annos infuusiopussiin.
- Laimenna Ultomiris 5 mg/ml:n lopulliseen pitoisuuteen (alkuperäinen pitoisuus jaettuna 2:lla) lisäämällä oikea määrä 0,9-prosenttista (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionestettä infuusiopussiin alla olevan taulukon ohjeiden mukaisesti.

**Taulukko 1: Latausannoksen antamisen viitetaulukko**

Painoalue (kg) <sup>a</sup>	Latausannos (mg)	Ultomiris-valmisteen määrä (ml)	NaCl-laimentimen määrä <sup>b</sup> (ml)	Kokonaismäärä (ml)	Infuusion minimikesto Minuuttia (tuntia)
≥40, <60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
≥60, <100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

<sup>a</sup> Paino hoidon aikana.

<sup>b</sup> Ultomiris-valmisteen saa laimentaa ainoastaan 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä.

**Taulukko 2: Ylläpitoannosten antamisen viitetaulukko**

Painoalue (kg) <sup>a</sup>	Ylläpitoannos (mg)	Ultomiris-valmisteen määrä (ml)	NaCl-laimentimen määrä <sup>b</sup> (ml)	Kokonaismäärä (ml)	Infuusion minimikesto Minuuttia (tuntia)
≥40, <60	3 000	300	300	600	140 (2,4)
≥60, <100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

<sup>a</sup> Paino hoidon aikana.

<sup>b</sup> Ultomiris-valmisteen saa laimentaa ainoastaan 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridi-injektionesteellä.

- Kääntelee Ultomiris-liuoksen sisältävää infuusionestepussia varovasti, jotta lääkevalmiste ja laimennin sekoittuvat hyvin. Ultomiris-liuosta ei saa ravistaa.
- Laimennetun liuoksen tulee antaa lämmitä huoneenlämpöiseksi (18–25 °C) ennen antoa altistamalla se ympäristön ilmalle noin 30 minuutin ajaksi.
- Laimennettua liuosta ei saa lämmittää mikroaaltouunissa eikä mitään muuta lämmönlähdettä kuin ympäröivää huoneenlämpöä hyödyntäen.
- Hävitä käyttämätön injektiopulloon jäänyt lääkevalmiste, sillä se ei sisällä säilöntäaineita.
- Liuos tulee käyttää heti laimentamisen jälkeen. Infuusiota on annettava 0,2 µm:n suuruisen suodattimen läpi.
- Jos lääkevalmistetta ei käytetä heti laimentamisen jälkeen, säilytysaika ei saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa tai 6 tuntia huoneenlämmössä odotettu infuusioaika mukaan luettuna.

### 3- Antaminen

- Älä anna Ultomiris-valmistetta nopeana infuusiona tai boluksena laskimoon.
- Ultomiris-valmisteen saa antaa vain infuusiona laskimoon.

- Laimennettu Ultomiris-liuos tulee antaa noin 2 tunnin kestoisena infuusiona laskimoon ruiskutyypistä pumppua tai infuusiopumppua käyttäen. Laimennettua Ultomiris-liuosta ei tarvitse suojata valolta potilaalle annon aikana.

Potilasta tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Jos Ultomiris-valmisteen annon aikana ilmaantuu haittavaikutuksia, infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

#### **4- Erityiset käsittelyä ja säilytystä koskevat tiedot**

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

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. hyväksymisensä hakijalle.