

BILAGAI
PRODUKTRESUMÉ

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ultomiris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 300 mg ravulizumab, producerad i CHO-celler (cellinje från äggstockar hos kinesisk hamster) med rekombinant DNA-teknik.

Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 5 mg/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Natrium (5 mmol per injektionsflaska)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat).
Klar till genomskinlig, något vitaktig lösning med pH 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ultomiris är avsett för behandling av vuxna patienter med paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH):

- hos patienter med hemolys med kliniska symtom som tyder på hög sjukdomsaktivitet
- hos patienter som är kliniskt stabila efter att ha behandlats med eculizumab under minst de senaste 6 månaderna (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Ravulizumab måste administreras av hälso- och sjukvårdspersonal och under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla patienter med hematologiska sjukdomar.

Dosering

Vuxna patienter med PNH

Rekommenderad doseringsregim för vuxna patienter (≥ 18 år) med PNH utgörs av en laddningsdos följt av underhållsdosering, administrerad genom intravenös infusion. Doseringen baseras på patientens kroppsvikt, så som visas i tabell 1. Underhållsdoser ska ges var åttonde vecka, med början 2 veckor efter laddningsdosen. Doseringsschemat kan vid enstaka tillfällen få variera med ± 7 dagar för den schemalagda infusionsdagen (utom för den första underhållsdosen av ravulizumab) men den påföljande dosen ska ges i enlighet med det ursprungliga schemat.

För patienter som går över från eculizumab till ravulizumab ska laddningsdosen av ravulizumab ges 2 veckor efter den sista infusionen av eculizumab, varefter underhållsdoser ges var åttonde vecka, med början 2 veckor efter laddningsdosen, så som visas i tabell 1.

Tabell 1: Viktbaserad doseringsregim för ravulizumab

Kroppsviktsintervall (kg)	Laddningsdos (mg)	Underhållsdos (mg)
≥ 40 till < 60	2 400	3 000
≥ 60 till < 100	2 700	3 300
≥ 100	3 000	3 600

Ravulizumab har inte studerats hos PNH-patienter som väger mindre än 40 kg.

PNH är en kronisk sjukdom och behandling med ravulizumab bör fortsätta under patientens hela livstid, såvida inte utsättning av ravulizumab är kliniskt indicerad (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre population (> 65 år)

Ingen dosjustering krävs för patienter med PNH som är 65 år och äldre. Det finns ingen evidens som tyder på att några särskilda försiktighetsåtgärder krävs för behandling av en geriatrisk population även om erfarenheten av ravulizumab till äldre patienter är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Säkerhet och effekt för ravulizumab har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion. Farmakokinetiska data tyder emellertid på att inga dosjusteringar krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ravulizumab för barn med PNH i åldern 0 till < 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Endast för intravenös infusion.

Ultomiris måste spädas till en slutlig koncentration på 5 mg/ml.

Läkemedlet måste administreras genom ett filter på 0,2 µm och ska inte ges som en intravenös stöddos eller bolusinjektion.

Ultomiris måste spädas innan det administreras via intravenös infusion under minst 1,7 till 2,4 timmar beroende på kroppsvikt, se tabell 2 nedan.

Tabell 2: Dosadministreringshastighet

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)	Underhållsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 40 till < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,4)
≥ 60 till < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^aKroppsvikt vid tiden för behandling.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med ej utläkt *Neisseria meningitidis*-infektion vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4).

- Patienter som för närvarande inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis* såvida de inte får profylaktisk behandling med lämpliga antibiotika fram till 2 veckor efter vaccination (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten för biologiska läkemedel ska namn och batchnummer för det administrerade läkemedlet registreras tydligt.

Allvarlig meningokockinfektion

På grund av dess verkningsmekanism ökar användningen av ravulizumab patientens känslighet för meningokockinfektion/sepsis (*Neisseria meningitidis*). Meningokocksjukdom orsakad av vilken serogrupp som helst kan uppstå. För att minska denna risk för infektion måste alla patienter vaccineras mot meningokockinfektioner minst två veckor före insättning av ravulizumab såvida inte risken med att fördröja ravulizumabbehandlingen överväger risken för att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som inleder behandling med ravulizumab mindre än 2 veckor efter att ha fått meningokockvaccin måste behandlas med lämpliga profylaktiska antibiotika fram till 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y, W135 och B där de är tillgängliga, rekommenderas för att förebygga de allmänna patogena serogrupperna av meningokocker. Patienter måste vaccineras eller omvaccineras i enlighet med gällande nationella riktlinjer för vaccinering. Om patienten överförs från behandling med eculizumab, ska läkare verifiera att meningokockvaccinationen är aktuell i enlighet med nationella riktlinjer för vaccinering.

Det finns risk att vaccinering inte räcker för att förhindra meningokockinfektion. Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer angående lämplig användning av antibakteriella medel. Fall av allvarliga meningokockinfektioner/sepsis har rapporterats hos patienter som behandlats med ravulizumab. Fall av allvarliga eller dödliga meningokockinfektioner/sepsis har rapporterats för patienter som behandlats med andra terminala komplementhämmare. Alla patienter ska övervakas avseende tidiga tecken på meningokockinfektion och sepsis, utvärderas omedelbart om infektion misstänks, och behandlas med lämpliga antibiotika. Patienter ska informeras om dessa tecken och symtom och åtgärder ska vidtas för att omedelbart söka medicinsk vård. Läkare ska förse patienter med en patientinformationsbroschyr och ett patientsäkerhetskort.

Immunisering

Vaccination kan aktivera komplement ytterligare. Som en följd kan patienter med komplementmedierade sjukdomar, däribland PNH, få ökade tecken och symtom på sin bakomliggande sjukdom, såsom hemolys. Därför ska patienter övervakas noga avseende sjukdomssymtom efter rekommenderad vaccination.

Övriga systemiska infektioner

Ravulizumabbehandling ska ges med försiktighet till patienter med aktiva systemiska infektioner. Ravulizumab blockerar terminal komplementaktivering; därför kan patienter ha ökad känslighet för infektioner orsakade av *Neisseria*-arter och inkapslade bakterier. Allvarliga infektioner med *Neisseria*-arter (andra än *Neisseria meningitidis*), inklusive disseminerade gonokockinfektioner, har rapporterats hos patienter som behandlats med andra terminala komplementhämmare. Patienter ska förse med information från bipacksedeln för att öka deras medvetenhet om potentiella allvarliga infektioner samt tecken och symtom på sådana infektioner. Läkare ska informera patienterna om gonorréprevention.

Infusionsreaktioner

Administrering av ravulizumab kan leda till infusionsreaktioner. I kliniska studier fick några patienter med PNH infusionsreaktioner som var lindriga och övergående (t.ex. smärta i ländryggen och blodtrycksfall). Vid en infusionsreaktion ska infusionen med ravulizumab avbrytas och lämpliga stödjande åtgärder sättas in om tecken på kardiovaskulär instabilitet eller respiratorisk nedsättning uppkommer.

Behandlingsutsättning

Om patienter med PNH avslutar behandlingen med ravulizumab, ska de övervakas noga avseende tecken och symtom på allvarlig intravaskulär hemolys, vilket identifieras med förhöjda nivåer av LDH (laktatdehydrogenas) tillsammans med plötslig sänkning av PNH-klonstorlek eller hemoglobin, eller återkomst av symtom som utmattning, hemoglobinuri, buksmärta, andfäddhet (dyspné), större vaskulär händelse (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion. En patient som avslutar behandlingen med ravulizumab ska övervakas i minst 16 veckor avseende hemolys och andra reaktioner. Om tecken och symtom på hemolys uppkommer efter utsättning, inklusive förhöjt LDH, bör man överväga en omstart av behandlingen med ravulizumab.

Natriuminnehåll

När detta läkemedel är spätt med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion innehåller det 2,65 g natrium per 720 ml vid maximal dos, vilket motsvarar 133 % av WHO:s rekommenderade maximala dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Kronisk behandling med intravenöst humant immunglobulin (IVIg) kan störa den endosomala neonatala Fc-receptorns (FcRn) recycling-mekanism för monoklonala antikroppar såsom ravulizumab och därmed sänka ravulizumabs serumkoncentrationer.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och i upp till 8 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användning av ravulizumab till gravida kvinnor. Icke-kliniska studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med ravulizumab (se avsnitt 5.3). Studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har utförts på möss med användning av den murina surrogatmolekylen BB5.1, där man bedömde effekten av C5-blockad på reproduktionssystemet. Inga specifika reproduktionstoxiciteter relaterade till testprodukten kunde identifieras i dessa studier. Det är känt att humant IgG passerar den humana placentabariären, och därmed kan ravulizumab potentiellt orsaka terminal komplementhämning i fostercirkulationen. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

För gravida kvinnor kan användningen av ravulizumab övervägas efter en bedömning av risker och nytta.

Amning

Det är okänt om ravulizumab utsöndras i bröstmjölk. Icke-kliniska studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter som utfördes på möss med den murina surrogatmolekylen BB5.1 identifierade inga skadliga effekter på avkomma till följd av konsumtion av mjölk från behandlade honor.

En risk för spädbarn kan inte uteslutas.

Eftersom många läkemedel och immunglobuliner utsöndras i modersmjölk, och på grund av risken för allvarliga skadliga reaktioner hos ammade spädbarn, ska amning avbrytas under behandling med ravulizumab och i upp till 8 månader efter behandling.

Fertilitet

Ingen specifik icke-klinisk studie av fertilitet har utförts med ravulizumab.

Icke-kliniska studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter som utfördes på möss med en murin surrogatmolekyl (BB5.1) identifierade inga skadliga effekter på fertiliteten hos de behandlade honorna och hanarna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste läkemedelsbiverkningarna är övre luftvägsinfektion (mycket vanliga), nasofaryngit (mycket vanliga) och huvudvärk (mycket vanliga). De allvarligaste biverkningarna hos patienter i kliniska studier är meningokockinfektion och meningokocksepsis (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

I tabell 3 anges biverkningarna som observerats i kliniska studier.

Biverkningar listas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC) och frekvens, med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion, Nasofaryngit	Meningokockinfektion*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel
Magtarmkanalen		Kräkning, Illamående, Diarré, Buksmärta, Dyspepsi
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, Klåda

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, Artralgi, Myalgi, Muskelkramper
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, Influensaliknande sjukdomsbesvär, Trötthet, Frossa, Asteni

* Meningokockinfektion inkluderar de rekommenderade termerna meningokockinfektion och meningokocksepsis

Beskrivning av utvalda biverkningar

Meningokockinfektion/sepsis

Vaccination minskar, men eliminerar inte, risken för meningokockinfektioner. I kliniska studier fick 3 av 261 PNH-patienter allvarliga meningokockinfektioner/sepsis medan de behandlades med ravulizumab; alla 3 hade vaccinerats. Alla 3 tillfrisknade under fortsatt behandling med ravulizumab. Se avsnitt 4.4 för information om prevention och behandling av misstänkt meningokockinfektion. Meningokockinfektioner hos patienter som behandlas med ravulizumab visade sig som meningokocksepsis. Patienter ska informeras om tecknen och symtomen på meningokocksepsis och uppmanas att söka medicinsk vård omedelbart.

Immungenicitet

Behandling med ett terapeutiskt protein kan inducera ett immunsvär. I studier på PNH-patienter (N = 261) har endast 1 (0,38 %) fall med utveckling av behandlingsutlöst antikropp mot läkemedlet rapporterats med ravulizumab. Denna läkemedelsantikropp var av övergående natur med låg titer och hade inget samband med kliniskt svar eller biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Inget fall av överdosering har rapporterats hittills.

Om en patient får en överdos ska infusionen avbrytas omedelbart och patienten ska övervakas noga.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel, ATC-kod: L04AA43

Verkningsmekanism

Ravulizumab är en monoklonal antikropp, IgG_{2/4K}, som specifikt binder till komplementproteinet C5, och därmed hämmar dess klyvning till C5a (proinflammatoriskt anafylatoxin) och C5b (den initierande subenheten hos det terminala komplementkomplexet [C5b-9]) och förhindrar genereringen

av C5b-9. Ravulizumab bevarar de tidiga komponenterna för komplementaktivering som är väsentliga för opsonisering av mikroorganismer och clearance av immunkomplex.

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med ravulizumab observerades, hos både komplementinhibitornaiva patienter och eculizumaberfarna patienter med PNH i fas 3-studier, omedelbar och fullständig hämning av fritt C5 i serum (koncentrationen på $< 0,5 \mu\text{g/ml}$) efter den första infusionen, och detta kvarstod under hela behandlingsperioden på 26 veckor hos alla patienter.

Fria C5-nivåer lägre än $0,5 \mu\text{g/ml}$ korrelerade med maximal intravaskulär hemolyskontroll och fullständig terminal komplementhämning.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för ravulizumab hos patienter med PNH bedömdes i två öppna, randomiserade, aktivt kontrollerade fas 3-studier:

- en studie med vuxna komplementinhibitornaiva patienter med PNH som var naiva för behandling med komplementinhibitor
- en studie på eculizumaberfarna patienter med PNH som var kliniskt stabila efter att ha behandlats med eculizumab under åtminstone de föregående 6 månaderna.

Ravulizumab doserades i enlighet med den rekommenderade dosering som beskrivs i avsnitt 4.2 (4 infusioner av ravulizumab under 26 veckor) medan eculizumab administrerades i enlighet med den godkända dosregimen för eculizumab på 600 mg varje vecka under de första 4 veckorna och 900 mg varannan vecka (15 infusioner under 26 veckor).

Patienter vaccinerades mot meningokockinfektion före eller vid tiden för insättning av behandling med ravulizumab eller eculizumab, eller fick profylaktisk behandling med lämpliga antibiotika fram till 2 veckor efter vaccination.

Det fanns inga skillnader värda att notera i demografi eller baslinjekarakteristika mellan ravulizumab- och eculizumabbehandlingsgrupperna i någon av fas 3-studierna. Tolv månaderstransfusionshistoriken var likartad mellan ravulizumab- och eculizumabbehandlingsgrupperna inom var och en av fas 3-studierna.

Studie på komplementinhibitornaiva patienter med PNH

Studien på komplementinhibitornaiva patienter var en 26-veckors, multicenter, öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad fas 3-studie som utfördes på 246 patienter som var naiva för behandling med komplementinhibitor innan de skrevs in i studien. Lämpliga patienter för att delta i denna studie behövde påvisa hög sjukdomsaktivitet, definierad som LDH-nivå $\geq 1,5 \times$ övre normalgränsen (ULN) vid screening tillsammans med förekomst av 1 eller flera av följande PNH-relaterade tecken eller symptom inom 3 månader före screening: trötthet, hemoglobinuri, buksmärta, andfäddhet (dyspné), anemi (hemoglobin $< 10 \text{ g/dl}$), större vaskulär händelse i anamnesen (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion; eller tidigare transfusion av packade röda blodceller (pRBC) på grund av PNH.

Över 80 % av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade fått en transfusion inom 12 månader före inskrivningen i studien. Majoriteten av populationen i studien på komplementinhibitornaiva patienter var högggradigt hemolytiska vid baslinjen; 86,2 % av de rekryterade patienterna uppvisade förhöjt LDH $\geq 3 \times$ ULN, vilket är ett direkt mått på intravaskulär hemolys, vid PNH.

I tabell 4 presenteras baslinjekarakteristika för PNH-patienterna som rekryterats till studien på komplementinhibitornaiva patienter, där inga uppenbara kliniskt betydelsefulla skillnader observerades mellan behandlingsarmarna.

Tabell 4: Baslinjekarakteristika i studien på komplementinhibitorernaiva patienter

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Ålder (år) vid PNH-diagnos	Medelvärde (SD)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Medianvärde	34,0	36,5
	Min.; max.	15; 81	13; 82
Ålder (år) vid första infusion i studien	Medelvärde (SD)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Medianvärde	43,0	45,0
	Min.; max.	18; 83	18; 86
Kön (n, %)	Man	65 (52,0)	69 (57,0)
	Kvinna	60 (48,0)	52 (43,0)
LDH-nivåer före behandling	Medelvärde (SD)	1 633,5 (778,75)	1 578,3 (727,06)
	Medianvärde	1 513,5	1 445,0
Antal patienter med transfusioner av packade röda blodceller (pRBC) inom 12 månader före första dos	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Enheter av pRBC som transfunderats inom 12 månader före första dos	Totalt	925	861
	Medelvärde (SD)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Medianvärde	6,0	6,0
Total PNH RBC-klonstorlek	Medianvärde	33,6	34,2
Total PNH granulocytklonstorlek	Medianvärde	93,8	92,4
Patienter med en PNH-sjukdom ^a före informerat samtycke Anemi Hematuri eller hemoglobinuri Aplastisk anemi Njursvikt Myelodysplastiskt syndrom Graviditetskomplikation Övrigt ^b	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
		103 (82,4)	105 (86,8)
		81 (64,8)	75 (62,0)
		41 (32,8)	38 (31,4)
		19 (15,2)	11 (9,1)
		7 (5,6)	6 (5,0)
		3 (2,4)	4 (3,3)
		27 (21,6)	13 (10,7)

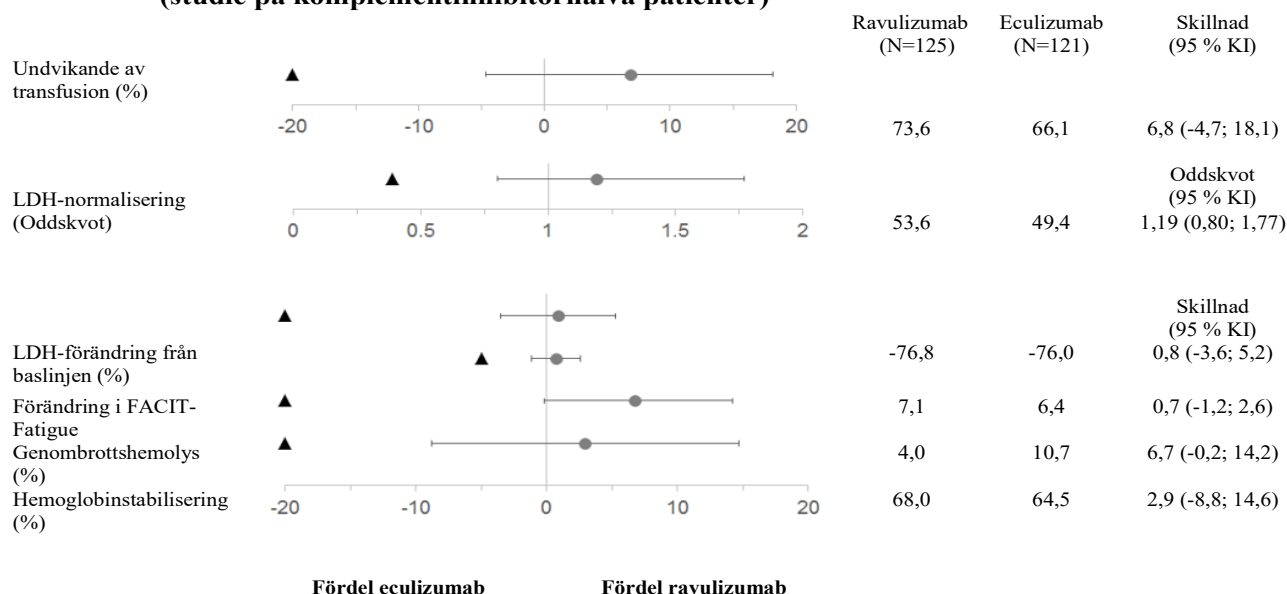
^a Baserat på anamnes.

^b "Övrigt" så som specificeras i fallrapportsformulär inkluderade trombocytopeni, kronisk njursjukdom och pancytopeni, liksom ett antal andra sjukdomar.

De co-primära effektmått var undvikande av transfusion, och hemolys mätt direkt som normalisering av LDH-nivåer (LDH-nivåer på $\leq 1 \times$ ULN, ULN för LDH är 246 E/l). Viktiga sekundära effektmått innefattade den procentuella förändringen från baslinjen i LDH-nivåer, förändring av livskvalitet (FACIT-Fatigue), andelen patienter med genombrotts-hemolys och andelen patienter med stabiliserat hemoglobin.

Ravulizumab var non-inferior jämfört med eculizumab för båda de co-primära effektmått, undvikande av pRBC-transfusion enligt protokollspecificerade riktlinjer och LDH-normalisering från dag 29 till dag 183, samt för samtliga 4 viktiga sekundära effektmått (figur 1).

Figur 1: Analys av co-primära och sekundära effektmått – fullständig analysuppsättning (studie på komplementinhibitornaiva patienter)



Notera: Den svarta triangeln anger marginalerna för noninferioritet, och de grå punkterna anger punktuppskattningar

Notera: LDH = laktatdehydrogenas, KI = konfidensintervall.

Studie på PNH-patienter som tidigare behandlats med eculizumab

Studien på eculizumaberfarna patienter var en 26-veckors, multicenter, öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad fas 3-studie som utfördes på 195 patienter med PNH som var kliniskt stabila ($LDH \leq 1,5 \times ULN$) efter att ha behandlats med eculizumab under minst de senaste 6 månaderna.

PNH-anamnesen var likartad mellan ravulizumab- och eculizumabbehandlingsgrupperna.

Tolv månaderstransfusionshistoriken var likartad mellan ravulizumab- och eculizumabbehandlingsgrupperna och över 87 % av patienterna i båda behandlingsgrupperna hade inte fått någon transfusion inom 12 månader före studieinträdet. Genomsnittlig total PNH RBC-klonstorlek var 60,05 %, genomsnittlig total PNH granulocytklonstorlek var 83,30 % och genomsnittlig total PNH monocytklonstorlek var 85,86 %.

I tabell 5 presenteras baslinjekarakteristika för PNH-patienterna som rekryterats till studien på eculizumaberfarna patienter, där inga uppenbara kliniskt betydelsefulla skillnader observerades mellan behandlingsarmarna.

Tabell 5: Baslinjekarakteristika i studien på eculizumaberfarna patienter

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Ålder (år) vid PNH-diagnos	Medelvärde (SD)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Medianvärde	32,0	35,0
	Min.; max.	6; 73	11; 74
Ålder (år) vid första infusion i studien	Medelvärde (SD)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Medianvärde	45,0	49,0
	Min.; max.	18; 79	23; 77
Kön (n, %)	Man	50 (51,5)	48 (49,0)
	Kvinna	47 (48,5)	50 (51,0)
LDH-nivåer före behandling	Medelvärde (SD)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Medianvärde	224,0	234,0
Antal patienter med pRBC/helblodstransfusioner inom 12 månader före första dos	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Enheter av pRBC/helblod som transfunderats inom 12 månader före första dos	Totalt	103	50
	Medelvärde (SD)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Medianvärde	4,0	2,5
Patienter med något PNH-tillstånd ^a före informerat samtycke Anemi Hematuri eller hemoglobinuri Aplastisk anemi Njursvikt Myelodysplastiskt syndrom Graviditetskomplikation Övrigt ^a	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
		64 (66,0)	67 (68,4)
		47 (48,5)	48 (49,0)
		34 (35,1)	39 (39,8)
		11 (11,3)	7 (7,1)
		3 (3,1)	6 (6,1)
		4 (4,1)	9 (9,2)
		14 (14,4)	14 (14,3)

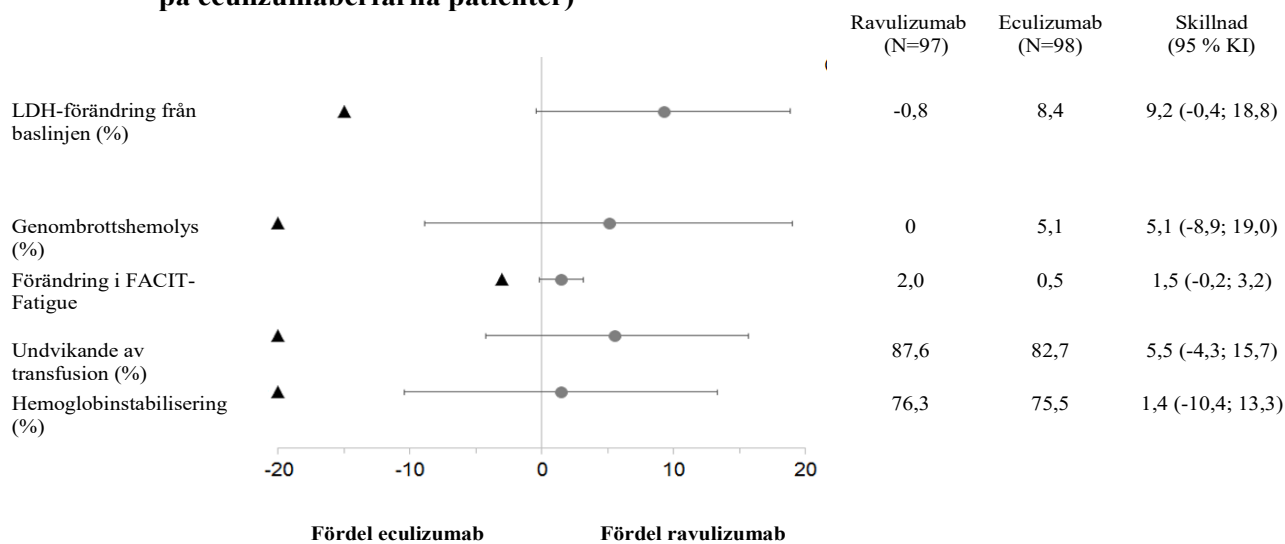
^a Baserat på anamnes.

^b Kategorin ”Övrigt” inkluderade neutropeni, njurdysfunktion och trombopeni, liksom ett antal andra tillstånd.

Det primära effektmåttet var hemolys uppmätt med procentuell LDH-förändring från baslinjen. Sekundära effektmått inkluderade andelen patienter med genombrotts-hemolys, livskvalitet (FACIT-Fatigue), undvikande av transfusion (TA) och andelen patienter med stabiliserat hemoglobin.

Ravulizumab var non-inferior jämfört med eculizumab för det primära effektmåttet, procentuell LDH-förändring från baslinjen till dag 183, och för samtliga 4 viktiga sekundära effektmått (figur 2).

Figur 2: Analys av primära och sekundära effektmått – fullständig analysuppsättning (studie på eculizumaberfarna patienter)



Notera: Den svarta triangeln anger marginalerna för noninferioritet, och grå punkt anger punktuppskattningar.

Notera: LDH = laktatdehydrogenas, KI = konfidensintervall.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ultomiris för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för paroxysmal nattlig hemoglobinuri (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Eftersom administreringsvägen för ravulizumab är intravenös infusion och doseringsformen är en lösning, anses 100 % av den administrerade dosen biotillgänglig. Tiden till maximal observerad koncentration (t_{max}) väntas vara vid slutet av infusionen (end of infusion, EOI) eller strax efter EOI. Terapeutiska steady state-läkemedelskoncentrationer uppnås efter den första dosen.

Distribution

Den genomsnittliga (standardavvikelse [SD]) volymen för distribution vid steady state för patienter med PNH på den studerade viktbaserade dosregimen var 5,34 (0,92) l.

Metabolism och eliminering

Eftersom ravulizumab är en immunoglobulin gamma (IgG) monoklonal antikropp, väntas dess metabolisering ske på samma sätt som för all endogen IgG (nedbrytning till små peptider och aminosyror via katabola förlopp), och är föremål för likartad eliminering. Ravulizumab innehåller endast naturligt förekommande aminosyror och har inga kända aktiva metaboliter. Medelvärdena (SD) för terminal elimineringshalveringstid och clearance för ravulizumab hos patienter med PNH är 49,7 (8,9) dagar respektive 0,003 (0,001) l/h.

Linjäritet/icke-linjäritet

Över det studerade dos- och regimintervallet uppvisade ravulizumab dosproportionell och tidslinjär farmakokinetik (PK).

Särskilda populationer

Vikt

När samma dos gavs hade tyngre patienter med PNH lägre medianvärde för serumkoncentrationer av ravulizumab jämfört med lättare patienter. Viktbaserad dosering föreslås i avsnitt 4.2, tabell 1.

Ingen formell studie av effekten av kön, etnicitet, ålder (geriatrisk) eller nedsatt lever- eller njurfunktion på farmakokinetiken för ravulizumab har utförts. Baserat på populations-PK-bedömning identifierades dock ingen påverkan av kön, ålder, etnicitet eller nedsatt lever- eller njurfunktion på ravulizumab-PK hos studerade friska frivilliga försökspersoner och PNH-patienter, varför ingen dosjustering anses nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Studier av reproduktionstoxikologiska effekter på djur har inte utförts med ravulizumab, men utfördes på möss med en murin surrogatkomplementinhibitorisk antikropp, BB5.1. Inga tydliga behandlingsrelaterade effekter eller biverkningar observerades i studierna av reproduktionstoxikologiska effekter med murint surrogat på möss. När moderdjuret exponerades för antikroppen under organogenes, observerades två fall av retinal dysplasi och ett fall av navelbråck bland 230 avkommor till moderdjur som exponerats för den högre antikropps-dosen (ca 4 ggr den maximala rekommenderade humana ravulizumab-dosen, baserat på en kroppsviktsjämförelse); exponeringen ökade dock inte fosterförlust eller neonatala dödsfall.

Inga djurstudier har utförts för att utvärdera den gentoxiska och karcinogena potentialen för ravulizumab.

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier med en murin surrogatmolekyl, BB5.1, på möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdivätefosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Vid spädning får endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska användas som spädningsvätska.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter spädning ska läkemedlet användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet för den spädda produkten har dock påvisats i upp till 24 timmar vid 2 °C-8 °C och upp till 6 timmar vid rumstemperatur.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

30 ml sterilt koncentrat i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp och en försegling.

Förpackningsstorlek med en injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Ultomiris måste spädas till en slutlig koncentration på 5 mg/ml.

Aseptisk teknik måste användas.

Bered Ultomiris på följande sätt:

1. Antalet injektionsflaskor som ska spädas bestäms utifrån den enskilda patientens vikt och den förskrivna dosen, se avsnitt 4.2.
2. Före spädning ska lösningen i injektionsflaskorna inspekteras visuellt; lösningen ska vara fri från partiklar och fällning. Använd inte om det syns partiklar eller fällning.
3. Den beräknade läkemedelsvolymen dras upp från lämpligt antal injektionsflaskor och späds i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska som spädningsvätska. Se administreringsreferenstabellerna nedan. Produkten ska blandas försiktigt. Den får inte skakas.
4. Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 5 mg/ml.
5. Den beredda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning såvida den inte förvarats vid 2-8 °C. Om den förvarats vid 2-8 °C ska den spädda lösningen anta rumstemperatur före administrering. Den får inte administreras som en intravenös stöddos eller bolusinjektion. Se administreringsreferenstabellerna nedan för minsta infusionsduration. Infusionen måste administreras genom ett filter på 0,2 µm.
6. Om läkemedlet inte används omedelbart efter spädning, får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C eller 6 timmar vid rumstemperatur, inräknat den förväntade infusionstiden.

Tabell 6: Administreringsreferenstabell för laddningsdos

Kroppsvikts-intervall (kg) ^a	Laddnings-dos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädnings-vätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 40 till < 60	2 400	240	240	480
≥ 60 till < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

^b Ultomiris får endast spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska.

Tabell 7: Administreringsreferenstabell för underhållsdos

Kroppsvikts-intervall (kg) ^a	Underhålls-dos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 40 till < 60	3 000	300	300	600
≥ 60 till < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

^b Ultomiris får endast spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1371/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 juli 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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

• **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in:

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

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Före lansering av Ultomiris i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens om innehållet och formatet på utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet, inklusive kommunikationsmedel, distribueringsätt samt andra aspekter av programmet, med nationell behörig myndighet.

Utbildningsprogrammet och det kontrollerade distributionsprogrammet syftar till utbildning och instruering av hälso- och sjukvårdspersonal/patienter om spårning, noggrann övervakning och/eller korrekt hantering av valda säkerhetsproblem förknippade med Ultomiris.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Ultomiris marknadsförs säkerställa att all hälso- och sjukvårdspersonal och alla patienter som förväntas förskriva, expediera och använda Ultomiris har tillgång till/tillhandahålls följande utbildningspaket som ska delas ut via professionella organ:

- utbildningsmaterial för läkare
- informationspaket för patienter.

Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla:

- Produktresumén
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal.
- **Riktlinjerna för hälso- och sjukvårdspersonal** ska innehålla följande huvudbudskap:
 - Att hantera riskerna för meningokockinfektion, allvarlig hemolys efter utsättande av läkemedel hos PNH-patienter, immunogenicitet, allvarliga infektioner, maligniteter och hematologiska abnormiteter, samt användning hos gravida och ammande kvinnor.
 - Behandling med ravulizumab ökar risken för infektioner orsakade av *N. meningitidis*.
 - Alla patienter måste övervakas med avseende på tecken på meningokockinfektion.
 - Kravet att patienter ska vara vaccinerade mot *N. meningitidis* två veckor innan insättande av ravulizumab och/eller behandlas med antibiotikaproylax.
 - Risken för immunogenicitet och rådgivning om övervakning efter infusion.
 - Risken för att utveckla antikroppar mot ravulizumab.
 - Kliniska data om exponering vid graviditeter saknas. Ravulizumab ska endast ges till gravida kvinnor om det är absolut nödvändigt. Gravida och fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under och upp till åtta månader efter behandlingen. Amning ska avbrytas under och upp till åtta månader efter behandlingen.
 - Risken för svår hemolys efter utsättande av ravulizumabbehandling och uppskjuten dosering, dess kriterier, kraven på övervakning efter behandlingen och föreslagen

hantering.

- Behovet att förklara följande för patienter och försäkra sig om att de förstått:
 - riskerna med behandling med ravulizumab (inklusive de potentiella riskerna för allvarliga infektioner, maligniteter och hematologiska abnormiteter)
 - tecken och symtom på meningokockinfektion och vad man ska göra
 - informationsbroschyrer till patienter och innehållet i dessa
 - behovet av att alltid bära med sig patientsäkerhetskortet och att tala om för all vårdpersonal att man behandlas med ravulizumab
 - kravet på vaccinationer/antibiotikaprofylax innan behandling påbörjas
 - deltagande i PNH-registret
- Detaljerna kring PNH-registret och hur man inkluderar patienter i dessa.

Informationspaket för patienten ska innehålla:

- Bipacksedel
- En patientvägledning
- Ett patientsäkerhetskort
- **Patientvägledningen** ska innehålla följande huvudbudskap:
 - Att hantera riskerna för meningokockinfektion, allvarlig hemolys efter utsättning av läkemedel hos PNH-patienter, immunogenicitet, allvarliga infektioner, maligniteter och hematologiska abnormiteter, samt användning hos gravida och ammande kvinnor.
 - Behandling med ravulizumab ökar risken för infektioner orsakade av *N. meningitidis*.
 - Tecken och symtom på meningokockinfektion och behovet av att omedelbart söka medicinsk vård.
 - Patientsäkerhetskortet och behovet att bära med sig detta och berätta för all vårdpersonal som man kommer i kontakt med att man behandlas med ravulizumab.
 - Vikten av att vaccineras mot meningokockinfektion innan behandling påbörjas, och/eller att behandlas med antibiotikaprofylax.
 - Risken för immunogenicitet med ravulizumab, inklusive anafylaxi, och behovet av medicinsk övervakning efter infusionen.
 - Behovet av en effektiv preventivmetod hos gravida och fertila kvinnor under och upp till åtta månader efter behandlingen och att amning ska avbrytas under och upp till åtta månader efter behandling.
 - Risk för svår hemolys efter avslutad behandling/uppskjutande av ravulizumabdosering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av ravulizumab.
 - Potentiella risker för allvarliga infektioner orsakade av andra arter än *Neisseria*, maligniteter och hemolytiska abnormiteter hos PNH-patienter som behandlas med ravulizumab.
 - Deltagande i PNH-registret.
- **Patientsäkerhetskortet** ska innehålla följande huvudbudskap:
 - Tecken och symtom på meningokockinfektion.
 - Uppmaning att omedelbart söka medicinsk vård om ovanstående uppträder.
 - Information om att patienten behandlas med ravulizumab.

- Information om vart hälso- och sjukvårdspersonal kan vända sig för att få ytterligare upplysningar.

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där Ultomiris marknadsförs säkerställa att ett system finns som syftar till att kontrollera distributionen av Ultomiris utöver de rutinmässiga riskminimeringsåtgärderna. Följande krav måste uppfyllas innan läkemedlet expedieras:

- En skriftlig bekräftelse av att patienten vaccinerats mot alla tillgängliga serotyper av *N. meningitidis* och/eller har fått antibiotikabehandling som profylax enligt nationella vaccinationsriktlinjer ska skickas in.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartonetikett

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ultomiris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning
ravulizumab

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

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 300 mg ravulizumab.

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, är den slutliga koncentrationen av lösningen 5 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1371/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska för engångsbruk av typ I-glas

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ultomiris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.
ravulizumab
För intravenös användning efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30 ml
5 mg/ml efter spädning

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ultomiris 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning ravulizumab

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

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Ultomiris är och vad det används för

Vad Ultomiris är

Ultomiris är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen ravulizumab och tillhör en läkemedelsklass som kallas monoklonala antikroppar som binds till ett specifikt mål i kroppen. Ravulizumab har utformats för att binda till C5-komplementproteinet, som är en del av kroppens försvarssystem som kallas ”komplementsystemet”.

Vad Ultomiris används för

Ultomiris används för att behandla vuxna patienter med en sjukdom som kallas paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH). Hos patienter med PNH är komplementsystemet överaktivt och angriper de röda blodkropparna, vilket kan leda till lågt antal blodkroppar (anemi), trötthet, svårighet att fungera, smärta, buksmärta, mörk urin, andfåddhet, sväljsvårigheter, erektil dysfunktion och blodproppar. Genom att fästa vid och blockera C5-proteinet, kan detta läkemedel förhindra att komplementproteinerna angriper de röda blodkropparna och kan därmed kontrollera symtomen på sjukdomen.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ultomiris

Använd inte Ultomiris:

- om du är allergisk mot ravulizumab, proteiner som kommer från musprodukter, andra monoklonala antikroppar eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion
- om du har meningokockinfektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ultomiris.

Symtom på infektioner med meningokocker och andra typer av *Neisseria*

Eftersom läkemedlet blockerar komplementsystemet, som är en del av kroppens försvar mot infektioner, ökar användning av Ultomiris risken för att du ska få en meningokockinfektion orsakad av *Neisseria meningitidis*. Detta är svåra infektioner som drabbar hjärnhinnorna och kan sprida sig i blodet och kroppen (sepsis [blodförgiftning]).

Tala med din läkare innan du börjar med Ultomiris för att försäkra dig om att du vaccineras mot *Neisseria meningitidis* minst 2 veckor innan behandlingen börjar. Om du inte kan vaccineras 2 veckor i förväg kommer din läkare att ordinera antibiotika för att minska risken för infektion tills 2 veckor efter vaccinationen. Försäkra dig om att din nuvarande meningokockvaccination är aktuell. Du bör även känna till att vaccination inte alltid förhindrar denna typ av infektion. I enlighet med nationella rekommendationer kanske din läkare anser att du behöver ytterligare åtgärder för att förhindra infektion.

Symtom på meningokockinfektion

Eftersom det är viktigt att snabbt identifiera och behandla meningokockinfektion hos patienter som får Ultomiris, kommer du att få ett ”patientsäkerhetskort” som du alltid ska ha med dig. På kortet anges relevanta tecken och symtom på meningokockinfektion/sepsis.

Om du får något av följande symtom måste du omedelbart informera din läkare:

- huvudvärk med illamående eller kräkning
- huvudvärk och feber
- huvudvärk med stel nacke eller stel rygg
- feber
- feber och hudutslag
- förvirring
- muskelvärk med influensaliknande symtom
- ljuskänsliga ögon

Behandling för meningokockinfektion under resa

Om du är på resa i en region där du inte kan kontakta din läkare eller tillfälligt inte kan få medicinsk behandling, kan din läkare skriva ut antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du kan ta med dig. Om du får något av symtomen som beskrivs ovan ska du ta antibiotikakuren enligt ordination. Du måste tänka på att fortfarande söka läkare snarast möjligt, även om du mår bättre efter att ha tagit antibiotikan.

Infektioner

Informera din läkare innan du får Ultomiris om du har några infektioner.

Infusionsreaktioner

När Ultomiris ges kan du få infusionsreaktioner (reaktioner på droppet) såsom huvudvärk, ländryggsmärta och infusionsrelaterad smärta.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel får inte ges till barn under 18 år eftersom inga data om dess säkerhet och effekt i denna grupp är tillgängliga.

Andra läkemedel och Ultomiris

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

Graviditet, amning och fertilitet

Fertila kvinnor

Läkemedlets effekter på ett ofött barn är inte kända. Fertila kvinnor ska därför använda effektiv preventivmetod under behandling och i upp till 8 månader efter avslutad behandling.

Graviditet/amning

Ultomiris rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Ultomiris innehåller natrium

När detta läkemedel är spätt med natriumklorid (0,9 %) lösning för injektion för intravenös administrering, innehåller det 2,65 g natrium (huvudkomponent i koksalt/bordssalt) i 720 ml vid maximal dos. Detta motsvarar 133 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna. Detta bör beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

3. Hur du använder Ultomiris

Minst 2 veckor innan du börjar behandlas med Ultomiris kommer din läkare att ge dig ett vaccin mot meningokockinfektioner, om du inte redan har fått detta eller om vaccinationen inte längre skyddar. Om du inte kan vaccineras minst 2 veckor innan du börjar behandlas med Ultomiris, kommer din läkare att förskriva antibiotika för att minska risken för infektion fram till 2 veckor efter att du har vaccinerats.

Anvisningar för korrekt användning

Ultomiris ges via infusion (dropp) i en ven. Infusionen tar cirka 2 timmar.

Din läkare räknar ut din dos baserat på din kroppsvikt, så som visas i tabell 1. Din första dos kallas laddningsdos. Två veckor efter att du fått din laddningsdos kommer du att få en underhållsdos av Ultomiris som sedan upprepas en gång var åttonde vecka.

Om du tidigare har fått ett annat läkemedel för PNH som kallas Soliris, ska laddningsdosen ges 2 veckor efter den sista Soliris-infusionen.

Tabell 1: Viktbaserad doseringsregim för Ultomiris

Kroppsviktintervall (kg)	Laddningsdos (mg)	Underhållsdos (mg)
40 till mindre än 60	2 400	3 000
60 till mindre än 100	2 700	3 300
över 100	3 000	3 600

Om du har fått mer Ultomiris än du borde

Om du misstänker att du har fått en högre dos av Ultomiris än den som ordinerats, ska du kontakta din läkare för att få råd.

Om du glömmer ett besök där du skulle få Ultomiris

Om du glömmer ett besök, kontakta din läkare omedelbart för att få råd och se avsnittet nedan ”Om du slutar att använda Ultomiris”.

Om du slutar att använda Ultomiris

Om du avbryter eller avslutar behandlingen med Ultomiris kan dina PNH-symtom återkomma och vara allvarligare. Din läkare diskuterar de möjliga biverkningarna med dig och förklarar riskerna. Din läkare kommer att vilja följa dig noga i minst 16 veckor.

Riskerna med att stoppa Ultomiris innefattar en ökad nedbrytning av dina röda blodkroppar, vilket kan ge upphov till:

- en väsentlig sänkning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- förvirring eller en förändrad uppmärksamhet

- bröstsmärta eller kärlekskramp
- en ökning av kreatininnivån i serum (problem med njurarna)
- trombos (blodpropp).

Kontakta din läkare om du får något av dessa symtom.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Din läkare diskuterar de möjliga biverkningarna med dig och förklarar riskerna och nyttan med Ultomiris innan din behandling inleds.

Den allvarligaste biverkningen är meningokockinfektion/sepsis.

Om du får något av symtomen på meningokockinfektion (se avsnitt 2 Symtom på meningokockinfektion), måste du omedelbart informera din läkare.

Om du är osäker på vad som menas med nedanstående biverkningar ska du be läkaren förklara dem för dig.

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

- huvudvärk
- övre luftvägsinfektion
- förkylning (nasofaryngit).

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

- yrsel
- kräkning, illamående, diarré, buksmärta, matsmältningsbesvär
- hudutslag, klåda i huden
- ryggsmärta, ledvärk (artragi), muskelsmärta (myalgi) och muskelkramper
- feber (pyrexia), influensaliknande sjukdomsbesvär, frossa, trötthetskänsla (asteni)
- meningokockinfektion, meningokocksepsis.

Rapportering av biverkningar

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

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ultomiris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, ska läkemedlet användas omedelbart, eller inom 24 timmar om det förvaras i kylskåp eller inom 6 timmar vid rumstemperatur.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ravulizumab (300 mg/30 ml i en injektionsflaska motsvarande 10 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är:
 - natriumdivätefosfatdihydrat
 - dinatriumfosfatdihydrat
 - natriumklorid
 - polysorbat 80.Vätska: vatten för injektionsvätskor

Detta läkemedel innehåller natrium (se avsnitt 2 ”Ultomiris innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ultomiris finns som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (30 ml i en injektionsflaska – 1 i varje förpackning).

Ultomiris är en klar till genomskinlig, något vitaktig lösning, som är praktiskt taget fri från partiklar.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning för hälso- och sjukvårdspersonal Hantering av Ultomiris

1- Hur levereras Ultomiris?

En injektionsflaska med Ultomiris innehåller 300 mg aktiv substans i 30 ml läkemedelslösning.

2- Före administrering

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

Ultomiris ska beredas för administrering av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal som använder aseptisk teknik.

- Kontrollera Ultomiris-lösningen visuellt avseende partiklar och missfärgning.
- Dra upp önskad mängd Ultomiris från injektionsflaskan/flaskorna med en steril spruta.
- Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.
- Späd Ultomiris till en slutlig koncentration på 5 mg/ml (ursprungskoncentrationen dividerat med 2) genom att tillsätta lämplig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska till infusionen enligt anvisningarna i tabellen nedan.

Tabell 1: Referenstabell för administrering av laddningsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Ultomirisvolym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid Minuter (timmar)
≥ 40 till < 60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 till < 100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling

^b Ultomiris får endast spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion

Tabell 2: Referenstabell för administrering av underhållsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Underhållsdos (mg)	Ultomirisvolym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid Minuter (timmar)
≥ 40 till < 60	3 000	300	300	600	140 (2,4)
≥ 60 till < 100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling

^b Ultomiris får endast spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion

- Blanda infusionspåsen varsamt med den spädda Ultomiris-lösningen för att säkerställa att läkemedlet och spädningsvätskan blandas noga. Ultomiris får inte skakas.
- Den spädda lösningen ska uppnå rumstemperatur (18 °C–25 °C) före administrering genom att exponeras för omgivningsluft i ungefär 30 minuter.
- Den spädda lösningen får inte värmas i en mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla än den rådande rumstemperaturen.
- Kassera eventuella rester i injektionsflaskan, eftersom läkemedlet inte innehåller något konserveringsmedel.
- Den beredda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning. Infusionen måste administreras genom ett filter på 0,2 µm.
- Om läkemedlet inte används omedelbart efter spädning, får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 6 timmar i rumstemperatur, inräknat den förväntade infusionstiden.

3- Administrering

- Administrera inte Ultomiris som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.
- Ultomiris ska endast administreras via intravenös infusion.

- Den spädda Ultomiris-lösningen ska administreras via intravenös infusion under cirka 2 timmar med en sprutpump eller en infusionspump. Det är inte nödvändigt att skydda den spädda Ultomiris-lösningen mot ljus under administrering till patienten. Patienten ska följas i en timme efter infusion. Om en biverkning uppkommer under administreringen av Ultomiris ska infusionen saktas ned eller stoppas enligt läkarens bedömning.

4- Särskild hantering och förvaring

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP” Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.