

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ultomiris 300 mg/3 ml innrennslisþykkni, lausn

Ultomiris 1.100 mg/11 ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Ultomiris er lyfjaform ravulizumabs, sem framleitt er í rækt frumna úr eggjastökkum kínerskra hamstra með DNA raðbrigðatækni.

Ultomiris 300 mg/3 ml innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með 3 ml inniheldur 300 mg af ravulizumabi (100 mg/ml).

Eftir þynningu er lokastyrkleiki lausnarinnar sem gefinn er með innrennsli 50 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Natríum (4,6 mg í 3 ml hettuglasi), pólýsorbit 80 (1,5 mg í hverju hettuglasi)

Ultomiris 1.100 mg/11 ml innrennslisþykkni, lausn

Hvert hettuglas með 11 ml inniheldur 1.100 mg af ravulizumabi (100 mg/ml).

Eftir þynningu er lokastyrkleiki lausnarinnar sem gefinn er með innrennsli 50 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Natríum (16,8 mg í 11 ml hettuglasi), pólýsorbit 80 (5,5 mg í hverju hettuglasi)

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni)

Gegnsæ, tær eða gulleit lausn með sýrustigi (pH) 7,4 og osmósúþéttni upp á u.þ.b. 250-350 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Næturbloðrauðamiga sem kemur í köstum (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [PNH])

Ultomiris er ætlað fullorðnum sjúklingum og börnum sem eru 10 kg eða meira að þyngd til meðferðar á PNH:

- hjá sjúklingum með blóðrauðalos ásamt klínískum einkennum sem benda til mikillar sjúkdómsvirkni
- hjá sjúklingum sem eru í klínísku jafnvægi eftir að hafa fengið meðferð með eculizumabi í að minnsta kosti síðastliðna 6 mánuði.

Ódæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni (atypical haemolytic uremic syndrome [aHUS])

Ultomiris er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem eru 10 kg eða meira að þyngd og eru með aHUS og hafa ekki fengið komplement-hemil eða eculizumab í a.m.k. 3 mánuði og hafa vísbendingar um svörun við eculizumabi.

Útbreitt vöðvaslensfár (generalised myasthenia gravis [gMG])

Ultomiris er ætlað sem viðbót við hefðbundna meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með gMG sem hafa mótefni gegn asetýlkólínviðtaka (AChR).

Sjóntaugar- og mænubólguvilli (neuromyelitis optica spectrum disorder [NMOSD])

Ultomiris er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með NMOSD sem hafa mótefni gegn aquaporin-4 (AQP4) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður verður að gefa ravulizumab og það verður að vera undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með blóð-, nýrna-, tauga- og vöðva- eða tauga- og bólgusjúkdóma.

Íhuga má að gefa innrennslið á heimili sjúklinga sem hafa þolað vel innrennsli á heilbrigðisstofnuninni. Ákvörðun um að gefa sjúklingi innrennslið á heimili hans skal tekin samkvæmt mati og ráðleggingum meðferðarlæknisins. Heilbrigðisstarfsmaður með viðurkennd réttindi á að sjá um að gefa innrennslið á heimili sjúklings.

Skammtar

Fullorðnir sjúklingar með PNH, aHUS, gMG eða NMOSD

Ráðlögð meðferðaráætlun samanstendur af hleðsluskammti sem fylgt er eftir með viðhaldsskammti, gefnum með innrennsli í bláæð. Skammtarnir sem á að gefa byggjast á líkamsþyngd sjúklings, eins og sýnt er í töflu 1. Hjá fullorðnum sjúklingum (≥ 18 ára) á að gefa viðhaldsskammta með 8 vikna millibili, þann fyrsta 2 vikum eftir að hleðsluskammtur er gefinn.

Það er í lagi að víkja einstöku sinnum frá skammtaáætluninni um ± 7 daga frá áætluðum innrennslisdegi (nema þegar um fyrsta viðhaldsskammtinn af ravulizumabi er að ræða), en gefa skal skammtinn eftir það samkvæmt upprunalegri áætlun.

Tafla 1: Ravulizumab skammtaáætlun á grundvelli líkamsþyngdar fyrir fullorðna sjúklinga sem vega 40 kg eða meira

Líkamsþyngd á bilinu (kg)	Hleðsluskammtur (mg)	Viðhaldsskammtur (mg)*	Skammtabil
≥ 40 til < 60	2400	3000	Á 8 vikna fresti
≥ 60 til < 100	2700	3300	Á 8 vikna fresti
≥ 100	3000	3600	Á 8 vikna fresti

*Fyrsti viðhaldsskammtur er gefinn 2 vikum eftir hleðsluskammt

Leiðbeiningar um hvernig hefja skal meðferð hjá sjúklingum sem hafa ekki áður fengið meðferð með komplement-hemlum eða eru að skipta af eculizumabi, eru sýndar í töflu 2.

Tafla 2: Leiðbeiningar um upphaf meðferðar með ravulizumabi

Sjúklingar	Hleðsluskammtur af ravulizumabi á grundvelli líkamsþyngdar	Tímasetning fyrsta viðhaldsskammts af ravulizumabi á grundvelli líkamsþyngdar
Eru ekki á meðferð með ravulizumabi eða eculizumabi	Við upphaf meðferðar	2 vikum eftir hleðsluskammt af ravulizumabi
Eru á meðferð með eculizumabi	Þegar gefa á næsta skammt af eculizumabi skv. skammtaáætlun	2 vikum eftir hleðsluskammt af ravulizumabi

Börn með PNH eða aHUS

Börn sem vega ≥ 40 kg

Þessir sjúklingar skulu fá meðferð samkvæmt skammtaráðleggingum fyrir fullorðna (sjá töflu 1).

Börn sem vega ≥ 10 kg til < 40 kg

Skammtar og skammtabil á grundvelli líkamspýngdar fyrir börn ≥ 10 kg til < 40 kg koma fram í töflu 3.

Þegar sjúklingar eru að skipta af eculizumabi yfir í ravulizumab skal gefa hleðsluskammtinn af ravulizumabi 2 vikum eftir síðustu eculizumab innrennslisgjöf og síðan eru viðhaldsskammtar gefnir samkvæmt skammtaáætlun á grundvelli líkamspýngdar eins og sýnt er í töflu 3, sá fyrsti 2 vikum eftir að hleðsluskammtur er gefinn.

Tafla 3: Ravulizumab skammtaáætlun á grundvelli líkamspýngdar fyrir börn með PNH eða aHUS undir 40 kg

Líkamspýngd á bilinu (kg)	Hleðsluskammtur (mg)	Viðhaldsskammtur (mg)*	Skammtabil
≥ 10 til < 20	600	600	Á 4 vikna fresti
≥ 20 til < 30	900	2100	Á 8 vikna fresti
≥ 30 til < 40	1200	2700	Á 8 vikna fresti

* Fyrsti viðhaldsskammtur er gefinn 2 vikum eftir hleðsluskammt

Ravulizumab hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með PNH sem vega minna en 30 kg. Ráðlögð skömmtun hjá þessum sjúklingum er byggð á skömmtun sem notuð er hjá börnum með aHUS, á grundvelli fyrirbyggjandi gagna um lyfjahvörf/lyfhrif (PK/PD) hjá sjúklingum með aHUS og PNH sem fengu meðferð með ravulizumabi.

PNH er langvinnur sjúkdómur og mælt er með áframhaldandi ævilangri meðferð með ravulizumabi, nema klínísk ábending fyrir því að hætta meðferð með ravulizumabi sé til staðar (sjá kafla 4.4).

Þegar um aHUS er að ræða skal meðferð með ravulizumabi til að draga úr einkennum segaöræðakvilla (thrombotic microangiopathy [TMA]) standa yfir í að lágmarki 6 mánuði, eftir það skal ákvarða lengd meðferðar fyrir hvern sjúkling fyrir sig. Sjúklingar sem eru í meiri hættu á endurkomu TMA samkvæmt mati meðferðaraðila (eða klínískri ábendingu) gætu þurft langvinna meðferð (sjá kafla 4.4).

Hjá fullorðnum sjúklingum með gMG eða NMOSD hefur meðferð með ravulizumabi eingöngu verið rannsökuð þegar um langvinna lyfjagjöf hefur verið að ræða (sjá kafla 4.4).

Ravulizumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með gMG af flokki V samkvæmt MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America).

Viðbótarskammtur eftir meðferð með plasmaskiptum (plasma exchange [PE]), plasmatöku (plasmapheresis [PP]) eða gjöf ónæmisglóbúlíns í bláæð (intravenous immunoglobulin [IVIg])
Sýnt hefur verið fram á að plasmaskipti (PE), plasmataka (PP) og gjöf ónæmisglóbúlíns í bláæð (IVIg) draga úr þéttni ravulizumabs í sermi. Gefa þarf viðbótarskammt af ravulizumabi við meðferð með PE, PP eða IVIg (tafla 4).

Tafla 4: Viðbótarskammtur af ravulizumabi eftir PP, PE eða IVIg

Líkamspýngd á bilinu (kg)	Síðasti skammtur af ravulizumabi (mg)	Viðbótarskammtur (mg) eftir hvert inngrip með PE eða PP	Viðbótarskammtur (mg) eftir að lotu með IVIg er lokið
≥ 40 til < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 til < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	

Líkamsþyngd á bilinu (kg)	Síðasti skammtur af ravulizumabi (mg)	Viðbótarskammtur (mg) eftir hvert inngrip með PE eða PP	Viðbótarskammtur (mg) eftir að lotu með IVIg er lokið
Tímasetning viðbótarskammts af ravulizumabi		Innan 4 klukkustunda eftir hvert PE eða PP inngrip	Innan 4 klukkustunda eftir að IVIg lotu lýkur

Skammstafanir: IVIg = ónæmisglóbúlín í bláæð, kg = kílógrömm, PE = plasmaskípti, PP = plasmataka

Sérstakir hópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með PNH, aHUS, gMG eða NMOSD sem eru 65 ára og eldri. Ekkert bendir til þess að sérstakra varúðarráðstafana sé þörf við meðferð aldraðra – þó að reynsla af notkun ravulizumabs í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með PNH, aHUS eða NMOSD sé takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Öryggi og verkun ravulizumabs hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi, en hins vegar benda lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar til þess að ekki sé þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ravulizumabs hjá börnum með PNH eða aHUS sem eru minna en 10 kg að þyngd.

Fyrirliggjandi upplýsingum er lýst í kafla 4.8 en ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ravulizumabs hjá börnum með gMG eða NMOSD. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Eingöngu til innrennslisgjafar í bláæð.

Lyfið verður að gefa gegnum 0,2 µm síu og það má ekki gefa með inndælingu í bláæð (push or bolus). Eftir gjöf Ultomiris skal skola slönguna með 0,9% natríumklóríð stungulyfi, USP.

Ultomiris innrennslisþykki, lausn er afgreitt í 3 ml og 11 ml hettuglösum og verður að þynna í lokastyrkleika sem á að vera 50 mg/ml. Eftir þynningu á að gefa Ultomiris með innrennsli í bláæð með lyfjadælu eða innrennslisdælu á að lágmarki 0,17 til 1,3 klukkustundum (10 til 75 mínútum), en það fer eftir líkamsþyngd (sjá töflu 5 og töflu 6 hér fyrir neðan).

Tafla 5: Hraði lyfjagjafar fyrir Ultomiris

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Hleðslu-skammtur (mg)	Lágmarks-tímalengd innrennslisgjafar mínútur (klst.)	Viðhalds-skammtur (mg)	Lágmarkstímalengd innrennslisgjafar mínútur (klst.)
≥ 10 til < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 til < 30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 til < 40 ^b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 til < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 til < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Aðeins fyrir ábendingarnar PNH og aHUS.

Tafla 6: Hraði lyfjagjafar fyrir viðbótarskammta af Ultomiris

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Viðbótarskammtur ^b (mg)	Lágmarkstímalengd innrennslisgjafar mínútur (klst.)
≥ 40 til < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
≥ 60 til < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Sjá töflu 4 fyrir val á viðbótarskammti af ravulizumabi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- *Neisseria meningitidis* sýking hjá sjúklingum, sem ekki hefur gengið til baka, við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).
- Sjúklingar sem eru ekki bólusettir gegn *Neisseria meningitidis* nema þeir fái forvarnarmeðferð með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Alvarleg meningókokkasýking

Vegna verkunarháttar síns eykur ravulizumab næmi sjúklingsins fyrir meningókokkasýkingu/sýklasótt (*Neisseria meningitidis*). Meningókokkasjúkdómur af völdum hvaða sermihóps sem er gæti komið upp (sjá kafla 4.8). Til þess að draga úr þessari hættu á sýkingu verður að bólusetja alla sjúklinga gegn meningókokkasýkingum að minnsta kosti tveimur vikum áður en meðferð með ravulizumabi er hafin nema áhættan af seinkun meðferðar með ravulizumabi vegi þyngra en hættan á að fá meningókokkasýkingu. Sjúklingar sem byrja á meðferð með ravulizumabi innan við 2 vikum eftir að hafa fengið bólusetningu gegn meningókokkum verða að fá forvarnarmeðferð með viðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetninguna. Mælt er með að nota bóluefni gegn öllum sermihópum sem bóluefni eru til við, þ.m.t. A, C, Y, W 135 og B, til að koma í veg fyrir sýkingar frá meningókokkasermihópum sem venjulega eru sjúkdómsvaldandi. Sjúklinga verður að bólusetja og endurbólusetja samkvæmt gildandi verklagi fyrir bólusetningar í hverju landi. Ef sjúklingur er að skipta af meðferð með eculizumabi skulu lækna staðfesta að meningókokkabólusetning sé í gildi samkvæmt leiðbeiningum um bólusetningar í viðkomandi landi.

Ekki er víst að bólusetning nægi til að koma í veg fyrir meningókokkasýkingu. Taka skyldi tillit til opinberra leiðbeininga um viðeigandi notkun bakteríulyfja. Greint hefur verið frá alvarlegum og banvænum meningókokkasýkingum/sýklasótt hjá sjúklingum á meðferð með ravulizumabi og hjá sjúklingum á meðferð með öðrum endakomplement-hemlum. Fylgjast skal náið með öllum sjúklingum með tilliti til fyrstu einkenna um meningókokkasýkingu og sýklasótt, meta þá án tafar ef grunur leikur á sýkingu, og veita meðferð með viðeigandi sýklalyfjum. Upplýsa skal sjúklinga um þessi teikn og einkenni og að þeir þurfi að leita til læknis án tafar. Læknar eiga að afhenda sjúklingum leiðbeiningar fyrir sjúklinga og sjúklingakort.

Ónæmisaðgerð

Áður en meðferð með ravulizumabi er hafin, er mælt með því að sjúklingar gangist undir ónæmisaðgerðir samkvæmt gildandi leiðbeiningum um ónæmisaðgerðir.

Bólusetning getur virkjað komplement enn frekar. Þess vegna geta sjúklingar með komplement-miðlaða sjúkdóma fundið fyrir auknum teiknum og einkennum undirliggjandi sjúkdóma. Því skal fylgjast náið með sjúkdómseinkennum sjúklinga eftir ráðlagða bólusetningu.

Sjúklinga yngri en 18 ára þarf að bólusetja gegn sýkingum af völdum *Haemophilus influenzae* og pneumókokka og nauðsynlegt er að fylgja nákvæmlega ráðleggingum um bólusetningar fyrir hvern aldurshóp í hverju landi.

Aðrar altækar sýkingar

Meðferð með ravulizumabi skal gefa með varúð hjá sjúklingum með virkar altækar sýkingar. Ravulizumab blokkar virkjun endakomplementa og því geta sjúklingar haft aukið næmi fyrir sýkingum af völdum *Neisseria* tegunda og hjúpaðra baktería. Tilkynnt hefur verið um alvarlegar sýkingar af völdum *Neisseria* tegunda (annarra en *Neisseria meningitidis*), þ.m.t. dreifðar gónókokkasýkingar.

Veita skal sjúklingum upplýsingar úr fylgiseðlinum til þess að auka árvekni þeirra með tilliti til mögulegra alvarlegra sýkinga og teikna þeirra og einkenna. Læknar skulu veita sjúklingum ráðleggingar varðandi forvarnir gegn lekanda.

Innrennslistengd viðbrögð

Gjöf ravulizumabs getur leitt til altækra innrennslistengdra viðbragða og ofnæmisviðbragða, þ.m.t. bráðaofnæmis (sjá kafla 4.8).

Ef um altæk innrennslistengd viðbrögð er að ræða og einkenni um óstöðugleika blóðrásar eða hrakandi öndunarstarfsemi skal gera hlé á gjöf ravulizumabs og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

Meðferð við PNH hætt

Ef meðferð með ravulizumabi er hætt hjá sjúklingum með PNH skal fylgjast náið með þeim með tilliti til teikna og einkenna um alvarlegt blóðrauðalos innan æða sem greinist af hækkuðu gildi LDH (laktat dehydrogenasa) ásamt skyndilegri minnkun á PNH-klónstærð eða blóðrauðapéttni, eða endurkomu einkenna svo sem þreytu, blóðrauðamigu, kviðverkja, mæði, meiriháttar aukaverkunar á æðakerfi (þ.m.t. segamyndun), kyngingartregðu eða rístruflana. Fylgjast skal náið með öllum sjúklingum sem hætta á meðferð með ravulizumabi í að minnsta kosti 16 vikur til að greina blóðrauðalos og önnur viðbrögð. Ef teikn og einkenni blóðrauðaloss koma fram eftir að meðferð er hætt, þ.m.t. hækkun á LDH-gildi, skal íhuga að hefja meðferð með ravulizumabi að nýju.

Meðferð við aHUS hætt

Engin sértæk gögn liggja fyrir um stöðvun meðferðar með ravulizumabi. Í langtíma framsýnni athugunarrannsókn leiddi stöðvun meðferðar með C5 komplement-hemli (eculizumabi) til 13,5-falt hærri tíðni á endurkomu TMA og tilhneiging til skerðingar á nýrnastarfsemi kom fram samanborið við sjúklinga sem héldu áfram meðferð.

Ef sjúklingar þurfa að hætta meðferð með ravulizumabi skal hafa áfram náið eftirlit með þeim með tilliti til teikna og einkenna TMA. Þó er ekki víst að eftirlit nægi til að segja fyrir um eða koma í veg fyrir alvarlega TMA fylgikvilla.

Greina má TMA fylgikvilla eftir að meðferð er hætt, ef eitthvað af eftirfarandi kemur fram:

- Að minnsta kosti 2 af eftirfarandi rannsóknaniðurstöðum sjást samtímis: fækkun blóðflagna um 25% eða meira samanborið við upphafsgildi eða hámarksfjölda blóðflagna meðan á meðferð með ravulizumabi stóð; aukning á kreatíníni í sermi um 25% eða meira samanborið við

upphafsgildi eða lággildi meðan á meðferð með ravulizumabi stóð; eða aukning á LDH í sermi um 25% eða meira samanborið við upphafsgildi eða lággildi meðan á meðferð með ravulizumabi stóð (staðfesta skal niðurstöður með annarri mælingu)

Eða

- eitt af eftirtöldum einkennum TMA: breyting á andlegu ástandi eða krampar eða önnur einkenni TMA sem ekki tengjast nýrum, þ.m.t. afbrigðileiki í hjarta og æðum, gollurshússbólga, einkenni frá meltingarvegi/niðurgangur; eða segamyndun.

Ef TMA fylgikvillar koma fram eftir að meðferð með ravulizumabi er hætt skal íhuga að hefja meðferð með ravulizumabi að nýju með hleðsluskammtinum og viðhaldsskammtinum (sjá kafla 4.2).

Meðferð við gMG hætt

Hjá sjúklingum sem fá ávinning af meðferð með ravulizumabi og hætta meðferð skal fylgjast með einkennum undirliggjandi sjúkdómsins vegna þess að gMG er langvinnur sjúkdómur. Ef einkenni gMG koma fram eftir að meðferð er hætt, skal íhuga að hefja meðferð með ravulizumabi að nýju.

Meðferð við NMOSD hætt

Hjá sjúklingum sem fá ávinning af meðferð með ravulizumabi og hætta meðferð skal fylgjast með einkennum um bakslag í NMOSD vegna þess að NMOSD er langvinnur sjúkdómur. Ef einkenni um bakslag í NMOSD koma fram eftir að meðferð er hætt, skal íhuga að hefja meðferð með ravulizumabi að nýju.

Skipt úr eculizumabi yfir í ravulizumab

Meðferð með ravulizumabi er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með gMG sem svara ekki viðurkenndri skammtaáætlun eculizumabs.

Natríuminnihald

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn inniheldur lyfið 0,18 g af natríum í hverjum 72 ml, í hámarksskammti, en það jafngildir 9,1% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna samkvæmt ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 1,5 mg af pólýsorbati 80 í hverju 3 ml hettuglasi og 5,5 mg í hverju 11 ml hettuglasi sem jafngildir 0,53 mg/kg eða minna við hámarksskammt fyrir fullorðna sjúklinga og sjúklinga á barnsaldri sem vega yfir 10 kg. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Vegna mögulegrar hamlandi verkunar ravulizumabs á komplementháð frumudrepandi áhrif rituximabs, gæti ravulizumab dregið úr væntum lyfhrifum rituximabs.

Langvinn meðferð með mannaimmúnóglóbúlínum til notkunar í bláæð (IVIg) getur truflað verkunarhátt FcRn-blokka (e. neonatal Fc receptor blockers) í innanfrumubólum m.t.t. endurvinnslu einstofna mótefna eins og ravulizumabs og þar með minnkað þéttni ravulizumabs í sermi.

Sjá leiðbeiningar í kafla 4.2 ef um er að ræða samhliða meðferð með PE, PP eða IVIg.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í 8 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun ravulizumabs á meðgöngu. Engar forklínískar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun voru gerðar með ravulizumabi (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á eiturvekunum á æxlun voru gerðar á músum með músastaðgengilssameindinni BB5.1 til að meta áhrif C5 hömlunar á æxlunarfærin. Engar sértækar eiturvekanir á æxlun tengdar staðgengilssameindinni (test-article) greindust í þessum rannsóknum. Þekkt er að mannaónæmisglóbúlín G (IgG) fara yfir fylgju hjá mönnum og því getur ravulizumab hugsanlega valdið hömlun á endakomplementum í blóðrás fóstursins. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarrannsóknum nægja ekki til að segja fyrir um eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Íhuga má notkun ravulizumabs á meðgöngu eftir mat á áhættu og ávinningi.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ravulizumab skilst út í brjóstamjólk. Forklínískar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun sem gerðar voru á músum með músastaðgengilssameindinni BB5.1 sýndu engar aukaverkanir á unga eftir að þeir neyttu mjólkur hjá kvenmúsum sem fengu meðferð.

Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vegna þess að mörg lyf og ónæmisglóbúlín útskiljast í brjóstamjólk og geta mögulega valdið alvarlegum aukaverkunum á börn sem eru á brjósti, á að hætta brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í 8 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Frjósemi

Engin sértæk forklínísk rannsókn hefur verið gerð á áhrifum ravulizumabs á frjósemi. Forklínískar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun sem gerðar voru á músum með músastaðgengilssameindinni (BB5.1) sýndu engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra eða karldýra sem fengu meðferð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ultomiris hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar af ravulizumabi eru höfuðverkur (30,6%), sýking í efri öndunarvegi (21,6%), nefkoksþólga (20,4%), niðurgangur (18,7%), hiti (17,7%), ógleði (15%), liðverkir (14,4%), bakverkur (13,6%), þreyta (13,3%), kviðverkir (12,3%), sundl (10,7%) og þvagfærasýking (10,7%). Alvarlegustu aukaverkanirnar eru meningókokkasýking (0,7%), sem felur í sér meningókokkasýklasótt, meningókokkaheilahnubólgu, meningókokkaheilabólgu og meningókokkasýkingu (sjá kafla 4.4), og dreifð gónókokkasýking (0,2%) sem felur í sér dreifða gónókokkasýkingu og gónókokkasýkingu.

Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 7 eru aukaverkanirnar sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins.

Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni, samkvæmt eftirfarandi venju: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 7: Aukaverkanir af lyfinu sem komu fyrir í klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu lyfsins.

MedDRA flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Þvagfærasýking ^a , Sýking í efri öndunarvegi, Nefkoxsbólga		Meningókokkasýking ^b , dreifð gónókokkasýking ^c
Ónæmiskerfi		Ofnæmi ^e	Bráðaofnæmisviðbrögð ^d
Taugakerfi	Sundl, Höfuðverkur,		
Meltingarfæri	Niðurgangur, Ógleði, Kviðverkir	Uppköst, Meltingarónot	
Húð og undirhúð		Ofsakláði, Kláði, Útbrot	
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir, Bakverkur	Vöðvaverkir, Sinadráttur	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti, Þreyta	Inflúensulík einkenni, Kuldahrollur, þróttleysi	
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		Innrennslistengd viðbrögð	

^a Þvagfærasýking er safnheiti sem felur í sér kjörheitin: þvagfærasýking, þvagfærasýking af völdum baktería, þvagfærasýking af völdum enterókokka, þvagfærasýking af völdum escherichia.

^b Meningókokkasýking felur í sér kjörheitin meningókokkasýking, meningókokkasýklasótt, meningókokkaheilahnubólga og meningókokkaheilabólga.

^c Dreifð gónókokkasýking felur í sér kjörheitin dreifð gónókokkasýking og gónókokkasýking.

^d Metið út frá reynslu eftir markaðssetningu.

^e Ofnæmi felur í sér kjörheitið lyfjaofnæmi með orsakatengsl og kjörheitið ofnæmi.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Meningókokkasýking/sýklasótt/heilabólga

Bólusetning dregur úr en kemur ekki í veg fyrir hættuna á meningókokkasýkingum. Í klínískum rannsóknum fengu $< 1\%$ sjúklinganna alvarlegar meningókokkasýkingar á meðan þeir voru á meðferð með ravulizumabi, allir voru fullorðnir sjúklingar með PNH eða NMOSD sem höfðu verið bólusettir. Sjá upplýsingar í kafla 4.4 um forvarnir og meðferð ef grunur leikur á meningókokkasýkingu. Hjá sjúklingum á meðferð með ravulizumabi hafa meningókokkasýkingar birst sem meningókokkasýklasótt og meningókokkaheilabólga. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni meningókokkasýkingar og ráðleggja þeim að leita til læknis án tafar.

Innrennslistengd viðbrögð

Í klínískum rannsóknum voru innrennslistengd viðbrögð algeng ($\geq 1\%$). Þessi tilvik, sem voru væg eða miðlungsmikil að alvarleika og tímabundin, voru bakverkur, kviðverkir, sinadráttur, blóðþrýstingsfall,

blóðþrýstingshækkun, kuldahrollur, óþægindi í útlimum, ofnæmisviðbrögð, bragðskynstruflanir (vont bragð) og syfja. Ekki þurfti að hætta meðferð með ravulizumabi vegna þessara viðbragða.

Ónæmissvörun

Í rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með PNH (N = 475), rannsókn hjá börnum með PNH (N = 13), rannsóknum á aHUS (N = 89), rannsókn á gMG (N = 86) og rannsókn á NMOSD (N = 58), hefur verið tilkynnt um 2 tilvik (0,3%) þar sem mótefni gegn lyfinu myndaðist meðan á meðferð með ravulizumabi stóð (1 fullorðinn sjúklingur með PNH og 1 fullorðinn sjúklingur með aHUS). Þessi mótefni gegn lyfinu voru tímabundin í eðli sínu, með lágum títra og höfðu ekki fylgni við klínísku svörun eða aukaverkanir.

Börn

Næturblóðrauðamiga sem kemur í köstum (PNH)

Hjá börnum með PNH (N = 13, á aldrinum 9 til 17 ára) sem skráð voru í rannsóknina á börnum með PNH (ALXN1210-PNH-304), virtist öryggissnið vera sambærilegt við það sem fram kom hjá fullorðnum sjúklingum með PNH. Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um hjá börnum með PNH voru kviðverkir, ógleði, nefkoksbólga og höfuðverkur sem komu fram hjá 3 sjúklingum (23,1%).

Blóðlýsupvageitrunarheilkenni (aHUS)

Hjá börnum með merki um aHUS (N = 34, á aldrinum 10 mánaða til yngri en 18 ára) sem tóku þátt í ALXN1210-aHUS-312 rannsókninni, virtist öryggissnið ravulizumabs vera sambærilegt við það sem fram kom hjá fullorðnum sjúklingum með merki um aHUS. Öryggissnið í mismunandi aldurstengdum undirhópum barna virtist sambærilegt. Öryggisupplýsingar um sjúklinga yngri en 2 ára takmarkast við fjóra sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar (> 20%) sem tilkynnt var um hjá börnum voru hiti, uppköst, niðurgangur, höfuðverkur, nefkoksbólga, sýking í efri öndunarvegi og kviðverkur.

Útbreitt vöðvaslensfár (gMG)

Ravulizumab hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með gMG.

Sjóntaugar- og mænubólga (NMOSD)

Ravulizumab hefur ekki verið rannsakað hjá börnum með NMOSD.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ef ofskömmtnun á sér stað hjá sjúklingi skal stöðva innrennslisgjöfina tafarlaust, hafa náð eftirlit með sjúklingnum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi meðferð við einkennum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, kompliment-tálmar, ATC-flokkur: L04A J02

Verkunarháttur

Ravulizumab er einstofna IgG_{2/4K} mótefni sem binst sértækt við komplementprótein C5 og hamlar með því klofnun þess í C5a (bólguhvettjandi bólgumiðil) og C5b (upphafsundireiningu himnurofsfléttunnar

[MAC eða C5b-9]) og kemur þannig í veg fyrir myndun C5b-9. Ravulizumab verndar fyrstu þættina í virkjun komplementa sem eru nauðsynlegir fyrir áthúðun örvera og úthreinsun ónæmisflétta.

Lyfhrif

Eftir meðferð með ravulizumabi, bæði hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem ekki höfðu fengið komplement-hemil áður og sjúklingum með PNH sem höfðu fengið eculizumab í 3. stigs rannsóknunum, sást tafarlaus, algjör og viðvarandi hömlun á fríu C5 í sermi (styrkurinn var $< 0,5 \mu\text{g/ml}$) við lok fyrstu innrennslisgjafar og var hömlunin viðvarandi allt 26-vikna meðferðartímabilið hjá öllum sjúklingum. Tafarlaus og algjör hömlun á fríu C5 í sermi sást einnig hjá fullorðnum og börnum með aHUS, hjá fullorðnum sjúklingum með gMG og hjá fullorðnum sjúklingum með NMOSD við lok fyrstu innrennslisgjafar og var viðvarandi allt aðalmeðferðartímabilið.

Umfang og tímalengd lyfhrifasvörunar hjá sjúklingum með PNH, aHUS, gMG eða NMOSD voru háð útsetningu fyrir ravulizumabi. Fylgni var milli gilda af fríu C5 sem voru lægri en $0,5 \mu\text{g/ml}$ og stjórnnar á hámarksblóðrauðalosi í æðum sem og algjörrar hömlunar á endakomplementum. Í gMG leiðir virkjun á endakomplementum til MAC útfellingar á taugavöðvamótum og skerðingar á taugavöðvabodflutningi. Hjá sjúklingum með NMOSD leiðir virkjun á endakomplementum til MAC myndunar og C5a-háðar bólgu, stjarnfrumudreps og skemmda á nærliggjandi tróðfrumum og taugafrumum.

Verkun og öryggi

Næturbloðrauðamiga sem kemur í köstum (PNH)

Öryggi og verkun ravulizumabs hjá fullorðnum sjúklingum með PNH voru metin í tveimur opnum, slembiröðuðum, 3. stigs rannsóknunum með samanburði við virkt lyf:

- rannsókn á þeim sem ekki höfðu fengið komplement-hemil áður hjá fullorðnum sjúklingum með PNH sem höfðu ekki fengið meðferð með komplement-hemli áður,
- rannsókn á þeim sem höfðu fengið eculizumab áður hjá fullorðnum sjúklingum sem voru klínískt stöðugir eftir að hafa fengið meðferð með eculizumabi að minnsta kosti síðastliðna 6 mánuði.

Skammtar ravulizumabs voru í samræmi við ráðlagða skammta, sem lýst er í kafla 4.2

(4 innrennslisgjafir af ravulizumabi yfir 26 vikna tímabil) en eculizumab var gefið samkvæmt viðurkenndri skammtaáætlun eculizumabs sem er 600 mg á viku fyrstu 4 vikurnar og 900 mg á 2 vikna fresti (15 innrennslisgjafir á 26 vikna tímabili).

Sjúklingarnir voru bólusettir gegn meningókokkasýkingu fyrir eða við upphaf meðferðar með ravulizumabi eða eculizumabi eða fengu forvarnarmeðferð með víðeigandi sýklalyfjum þar til 2 vikum eftir bólusetningu.

Enginn umtalsverður munur var á lýðfræðilegum eiginleikum eða sérkennum við upphaf rannsóknarinnar milli meðferðarhópanna sem fengu ravulizumab og eculizumab í hvorugri 3. stigs rannsókninni. Tólf mánaða blóðgjafasaga var svipuð hjá ravulizumab og eculizumab meðferðarhópunum í báðum 3. stigs rannsóknunum.

Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með PNH sem ekki höfðu fengið komplement-hemil (ALXN1210-PNH-301)

Rannsóknin á þeim sem ekki höfðu fengið komplement-hemil áður var 26 vikna, fjölsetra, opin, slembiröðuð, 3. stigs samanburðarrannsókn með virku lyfi sem gerð var hjá 246 sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð með komplement-hemli áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina og var fylgt eftir með langtímaframlengingartímabili þar sem allir sjúklingarnir fengu ravulizumab. Til að vera hæfir til að taka þátt í rannsókninni þurftu sjúklingar að vera með mjög virkan sjúkdóm, sem skilgreindur var sem LDH-gildi $\geq 1,5 \times$ eðlileg efri mörk við skimun ásamt 1 eða fleiri eftirfarandi PNH-tengdra teikna eða einkenna á síðastliðnum 3 mánuðum: þreytu, blóðrauðamigu, kviðverki, mæði, blóðleysi (blóðrauði $< 10 \text{ g/dl}$), sögu um meiriháttar aukaverkun á æðar (þ.m.t. segamyndun), kyngingartregðu eða rístruflanir; eða sögu um að hafa fengið gjöf rauðra blóðkorna (packed red blood cell PRBC) vegna PNH.

Yfir 80% sjúklinga í báðum meðferðarhópum höfðu sögu um blóðgjöf síðastliðna 12 mánuði fyrir þátttöku í rannsókninni. Meirihluti sjúklinganna í rannsókninni á þeim sem ekki höfðu fengið meðferð með komplement-hemli áður hafði mikið blóðrauðalos við upphaf rannsóknarinnar; 86,2% af sjúklingum sem teknir voru inn voru með hækkað LDH-gildi $\geq 3 \times$ eðlileg efri mörk, sem er bein mæling á blóðrauðalosi innan æða þegar um PNH er að ræða.

Tafla 8 sýnir sérkenni sjúklinganna með PNH sem teknir voru inn í rannsóknina við upphaf rannsóknarinnar hjá þeim sem höfðu ekki fengið komplement-hemil áður, en enginn klínískt mikilvægur mismunur sást á milli meðferðararmanna.

Tafla 8: Sérkenni við upphaf rannsóknarinnar hjá þeim sem höfðu ekki fengið komplement-hemil áður

Breyta	Tölfræði	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Aldur (ár) við greiningu PNH	Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi Lágm.; háam.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Aldur (ár) við fyrstu innrennslisgjöf í rannsókninni	Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi Lágm.; háam.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Kyn (n, %)	Karlkyn Kvenkyn	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
LDH-gildi fyrir meðferð	Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Fjöldi sjúklinga sem fengu rauð blóðkorn (pRBC) síðastliðna 12 mánuði fyrir fyrsta skammt	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Einingar rauðra blóðkorna sem sjúklingar fengu síðastliðna 12 mánuði fyrir fyrsta skammt	Alls Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
PNH heildarklónstærð rauðra blóðkorna	Miðgildi	33,6	34,2
PNH heildarklónstærð kyrninga	Miðgildi	93,8	92,4
Sjúklingar með einhvern PNH-tengdan sjúkdóm ^a áður en upplýst samþykki var veitt	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Blóðleysi		103 (82,4)	105 (86,8)
Blóðmiga eða blóðrauðamiga		81 (64,8)	75 (62,0)
Vanmyndunarblóðleysi		41 (32,8)	38 (31,4)
Nýrnabilun		19 (15,2)	11 (9,1)
Heilkenni mergrangvaxtar		7 (5,6)	6 (5,0)
Fylgikvillar á meðgöngu		3 (2,4)	4 (3,3)
Annað ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

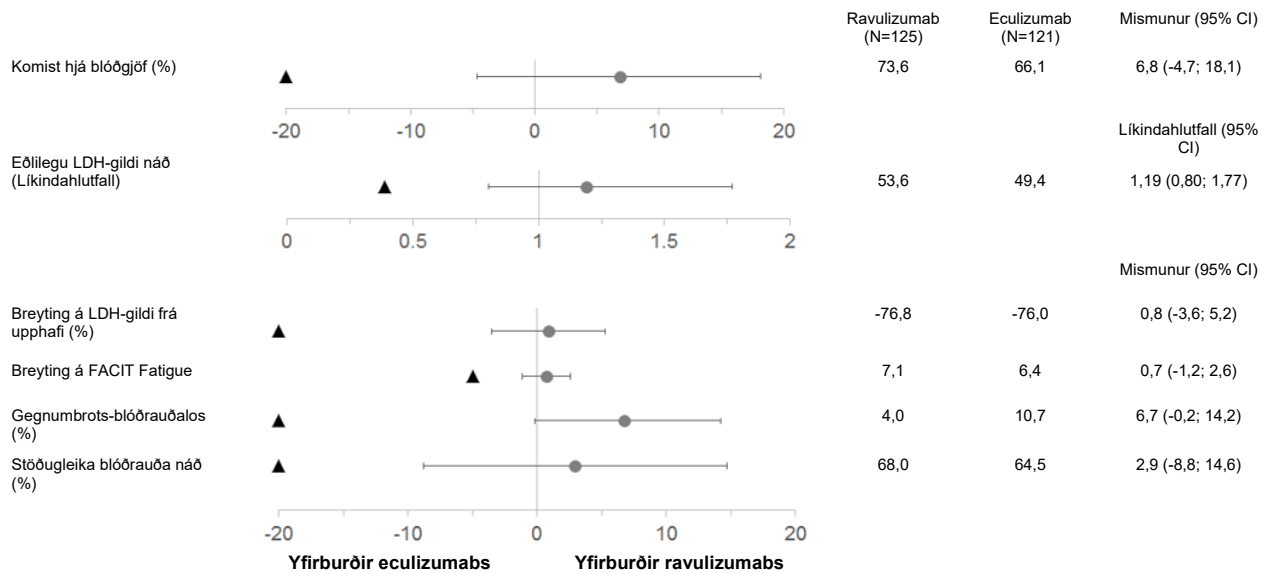
^a Samkvæmt sjúkrasögu.

^b „Annað“ eins og tilgreint er á ferilskýrslueyðublaði var m.a. blóðflagnafæð, langvinnur nýrnasjúkdómur og blóðfrumnafæð, sem og ýmsir aðrir sjúkdómar.

Samhliða aðalendapunktur voru að komast hjá blóðgjöf, og blóðrauðalos eins og það var mælt beint með því að LDH-gildi urðu aftur eðlileg ($\text{LDH-gildi} \leq 1 \times$ eðlileg efri mörk; eðlileg efri mörk fyrir LDH eru 246 ein./l). Lykilaukaendapunktur voru breyting á LDH-gildi frá upphafsgildi, í prósentum, breyting á lífsgæðum (FACIT-Fatigue), hlutfall sjúklinga með gegnumbrots-blóðrauðalos og hlutfall sjúklinga með stöðugan blóðrauða.

Ravulizumab var jafngilt eculizumabi m.t.t. beggja samhliða aðalendapunktanna, þess að komast hjá gjöf rauðra blóðkorna samkvæmt skilgreindum leiðbeiningum í rannsóknaráætluninni og að ná eðlilegu LDH-gildi frá 29. degi til 183. dags og hvað varðar alla 4 lykilaukaendapunktana (mynd 1).

Mynd 1: Greining á samhliða aðalendapunktum og aukaendapunktum - heildargreining (rannsókn hjá þeim sem ekki hafa fengið komplement-hemil áður)



Athugið: Svartir þríhyrningar sýna jafngildismörkin (non-inferiority margins) og gráir punktar sýna metin tölugildi (point estimates).

Athugið: LDH = laktat dehydrógenasi; CI = öryggisbil (confidence interval); FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

Lokagreining rannsókninnar á verkun tók til allra sjúklinga sem höfðu einhvern tíma fengið meðferð með ravulizumabi (n=244) og var miðgildi tímalengdar meðferðar 1423 dagar. Lokagreiningin staðfesti að sú svörun við meðferð með ravulizumabi sem kom fram meðan á aðalmatstímabilinu stóð hélst út allan tímann sem rannsóknin stóð yfir.

Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með PNH sem höfðu áður fengið meðferð með eculizumabi (ALXN1210-PNH-302)

Rannsóknin hjá þeim sem höfðu fengið meðferð með eculizumabi var 26 vikna, fjölsetra, opin, slembiröðuð, 3. stigs samanburðarrannsókn með virku lyfi sem gerð var hjá 195 sjúklingum með PNH sem voru klínískt stöðugir ($LDH \leq 1,5 \times$ eðlileg efri mörk) eftir að hafa fengið meðferð með eculizumabi að minnsta kosti síðastliðna 6 mánuði og var fylgt eftir með langtímaframlengingartímabili þar sem allir sjúklingarnir fengu ravulizumab.

PNH sjúkrasaga var svipuð hjá ravulizumab og eculizumab meðferðarhópunum. Saga um blóðgjafir síðastliðna 12 mánuði var svipuð hjá ravulizumab og eculizumab meðferðarhópunum og yfir 87% sjúklinga í báðum meðferðarhópunum höfðu ekki fengið blóðgjöf síðastliðna 12 mánuði þegar þeir hófu þátttöku í rannsókninni. PNH heildarklónstærð rauðra blóðkorna var að meðaltali 60,05%, PNH heildarklónstærð kynninga var að meðaltali 83,30% og PNH heildarklónstærð einkjörnunga var að meðaltali 85,86%.

Tafla 9 sýnir sérkenni sjúklinganna með PNH, við upphaf rannsóknarinnar, sem teknir voru inn í rannsóknina sem gerð var hjá þeim sem höfðu fengið eculizumab, en enginn klínískt mikilvægur mismunur sást á milli meðferðararmanna.

Tafla 9: Sérkenni við upphaf rannsóknarinnar hjá þeim sem höfðu fengið eculizumab

Breyta	Tölfræði	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Aldur (ár) við PNH greiningu	Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi Lágm.; háam.	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Aldur (ár) við fyrstu innrennslisgjöf í rannsókn	Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi Lágm.; háam.	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Kyn (n, %)	Karlkyn Kvenkyn	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
LDH-gildi fyrir meðferð	Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Fjöldi sjúklinga sem höfðu fengið rauð blóðkorn/heilblóð síðastliðna 12 mánuði fyrir fyrsta skammt	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Einingar af rauðum blóðkornum/heilblóði síðastliðna 12 mánuði fyrir fyrsta skammt	Alls Meðaltal (staðalfrávik) Miðgildi	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Sjúklingar með einhvern PNH-tengdan sjúkdóm ^a áður en upplýst samþykki var veitt	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Blóðleysi		64 (66,0)	67 (68,4)
Blóðmiga eða blóðrauðamiga		47 (48,5)	48 (49,0)
Vanmyndunarblóðleysi		34 (35,1)	39 (39,8)
Nýrnabilun		11 (11,3)	7 (7,1)
Heilkenni mergrangvaxtar		3 (3,1)	6 (6,1)
Fylgikvillar á meðgöngu		4 (4,1)	9 (9,2)
Annað ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

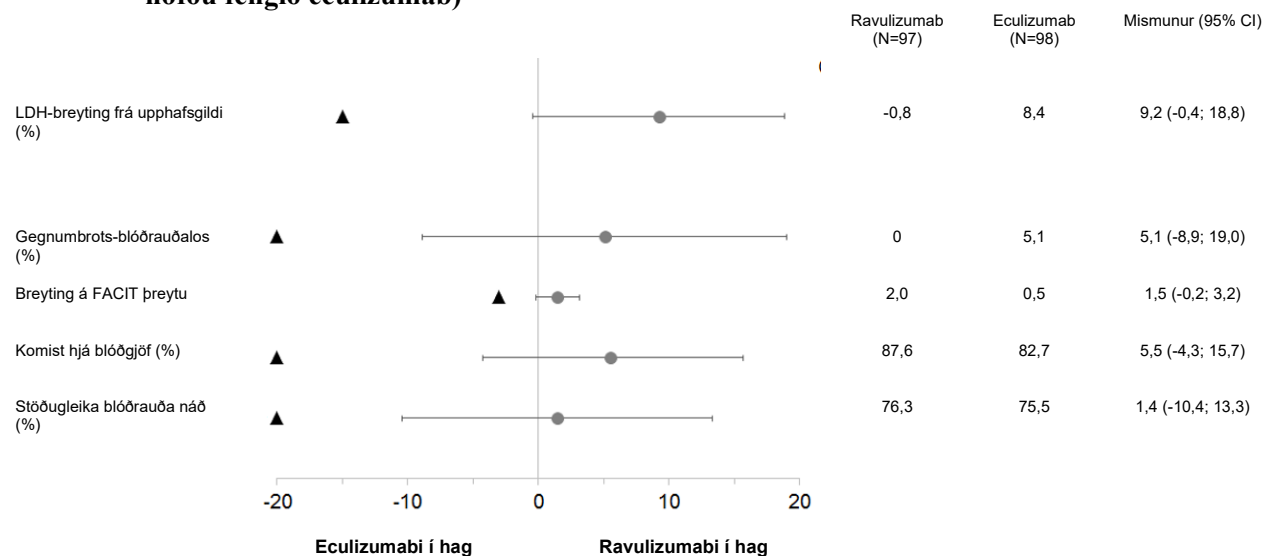
^a Samkvæmt sjúkrasögu.

^b „Annað“ er m.a. daufkyrningafæð, truflun á nýrnastarfsemi og blóðflagnafæð sem og ýmsir aðrir sjúkdómar.

Aðalendapunkturinn var blóðrauðalos samkvæmt breytingu á LDH-gildi frá upphafsgildi í prósentum. Aukaendapunktur voru m.a. hlutfall sjúklinga með gegnumbrots-blóðrauðalos, breyting á lífsgæðum (FACIT-Fatigue), hvort komist var hjá blóðgjöf og hlutfall sjúklinga með stöðugan blóðrauða.

Ravulizumab var jafngilt eculizumabi m.t.t. aðalendapunktsins, breytingar á LDH-gildi í prósentum frá upphafsgildi að 183. degi og hvað varðar alla 4 lykilaukaendapunktana (mynd 2).

Mynd 2: Greining á aðal- og aukaendapunktum - heildargreining (rannsókn hjá þeim sem höfðu fengið eculizumab)



Athugið: Svartir þríhyrningar sýna jafngildismörkin (non-inferiority margins) og gráir punktar sýna metin tölugildi (point estimates).

Athugið: LDH = laktat deýdrógenasi; CI = öryggisbil (confidence interval).

Lokagreining rannsóknarinnar á verkun tók til allra sjúklinga sem höfðu einhvern tíma fengið meðferð með ravulizumabi (n=192) og var miðgildi tímalengdar meðferðar 968 dagar. Lokagreiningin staðfesti að sú svörun við meðferð með ravulizumabi sem kom fram meðan á aðalmatstímabilinu stóð hélst út allan tímann sem rannsóknin stóð yfir.

Ódæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni (aHUS)

Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Rannsóknin hjá fullorðnum var fjölsetra, eins arms, 3. stigs rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með staðfest aHUS sem ekki höfðu fengið meðferð með komplement-hemli áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina og gögn um segaöræðakvilla (TMA) lágu fyrir. Rannsóknin samanstóð af 26-vikna upphafsmatstímabili og sjúklingum var heimilt að halda áfram á framlengingartímabil sem stóð í allt að 4,5 ár.

Alls voru 58 sjúklingar með staðfest aHUS skráðir í rannsóknina. Skilyrði fyrir skráningu útilokuðu sjúklinga sem voru með TMA vegna skorts á ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), blóðlýsupvageitrunarheilkenni í kjölfar uppkomu *Escherichia coli* sem myndar sigatoxín (Shiga toxin *Escherichia coli* related haemolytic uremic syndrome [STEC-HUS]) og arfgengan galla á umbrotum kóbalamíns-C. Tveir sjúklingar voru útilokaðir frá heildargreiningunni vegna staðfestrar greiningar á STEC-HUS. Niútiú og þrjú prósent sjúklinga voru með önnur einkenni sem ekki tengdust nýrum (frá hjarta og æðum, lungum, miðtaugakerfi, meltingarvegi, húð, beinagrindarvöðvum) eða einkenni aHUS við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 10 sýnir lýðfræðilega eiginleika og sérkenni við upphaf rannsóknarinnar hjá 56 fullorðnum sjúklingum sem skráðir voru í rannsóknina ALXN1210-aHUS-311 og mynduðu heildargreininguna.

Tafla 10: Sérkenni við upphaf rannsóknarinnar hjá fullorðnum

Breyta	Tölfræði	Ravulizumab (N = 56)
Aldur (ár) við fyrstu innrennslisgjöf	Meðaltal (staðalfrávik) Lág.m.; háam.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Kyn Karl	n (%)	19 (33,9)

Breyta	Tölfræði	Ravulizumab (N = 56)
Kynþáttur Asískir Hvítir Ekki þekkt/annað	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Saga um ígræðslu	n (%)	8 (14,3)
Blóðflögur ($10^9/l$) blóð	n Miðgildi (lág. hám.)	56 95,25 (18; 473)
Blóðrauði (g/l) blóð	n Miðgildi (lág. hám.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (ein./l) sermi	n Miðgildi (lág. hám.)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/mín./1,73 m ²)	n (%) Miðgildi (lág. hám.)	55 10,00 (4; 80)
Sjúklingar í skilun	N (%)	29 (51,8)
Sjúklingar eftir fæðingu	N (%)	8 (14,3)

Athugið: Hundraðshlutföll eru byggð á heildarfjölda sjúklinga.

Skammstafanir: eGFR = áætlaður gauksúanarhraði; LDH = laktatdehýdrógenasi; hám. = hámark; lág. = lágmark.

Aðalendapunkturinn var algjör TMA-svörun á 26-vikna upphafsmatstímabilinu, sem kom í ljós með stöðlun (normalisation) blóðfræðilegra breyta (fjöldi blóðflagna $\geq 150 \times 10^9/l$ og LDH ≤ 246 ein/l) og $\geq 25\%$ bætingu á kreatíníni í sermi frá upphafsgildi. Sjúklingar urðu að uppfylla öll skilyrði algjörar TMA-svörunar í 2 aðskildum mælingum sem gerðar voru með að minnsta kosti 4 vikna (28 daga) millibili og í öllum mælingum þar á milli.

Algjör TMA-svörun kom fram hjá 30 af 56 sjúklingum (53,6%) á 26-vikna upphafsmatstímabilinu eins og fram kemur í töflu 11.

Tafla 11: Greining á algjörri TMA-svörun og þáttum algjörar TMA-svörunar fyrir 26-vikna upphafsmatstímabilið (ALXN1210-aHUS-311)

	Alls	Svarandi	
		n	Hlutfall (95% CI) ^a
Algjör TMA-svörun	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Þættir algjörar TMA-svörunar			
Stöðlun á fjölda blóðflagna	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Stöðlun á LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
$\geq 25\%$ bæting á kreatíníni í sermi frá upphafsgildi	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Blóðfræðileg stöðlun	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a95% CI fyrir hlutfallið byggðist á aðfellingunaraðferð Gauss með samfelldri leiðréttingu.

Skammstafanir: CI = öryggisbil; LDH = laktatdehýdrógenasi; TMA = segaöræðakvilli.

Algjör TMA-svörun kom fram hjá sex sjúklingum til viðbótar meðan á framlengingartímabilinu stóð á dögum 169, 302, 401, 407, 1.247 og 1.359 sem leiddi í heild til algjörar TMA-svörunar hjá 36 af 56 sjúklingum (64,3%; 95% CI: 50,8%; 77,7%) meðan á rannsókninni stóð. Svörun einstakra þátta jókst í 48 (85,7%; 95% CI: 75,7%; 95,8%) sjúklinga vegna stöðlunar á fjölda blóðflagna, 49 (87,5%; 95% CI: 77,9%; 97,1%) sjúklinga vegna stöðlunar á LDH og 37 (66,1%; 95% CI: 52,8%; 79,4%) sjúklinga vegna bættrar nýrnastarfsemi.

Miðgildi tímans fram að algjörri TMA-svörun var 86 dagar (7 til 1.359 dagar). Hröð aukning á meðalfjölda blóðflagna kom í ljós eftir upphaf meðferðar með ravulizumabi, en hann jókst úr $118,52 \times 10^9/l$ í upphafi rannsóknarinnar í $243,54 \times 10^9/l$ á degi 8 og hélst yfir $227 \times 10^9/l$ í öllum heimsóknum eftir það á upphafsmatstímabilinu (26 vikur). Að sama skapi lækkaði meðalgildi LDH frá upphafi rannsóknarinnar á fyrstu 2 mánuðum meðferðarinnar og var viðvarandi meðan á upphafsmatstímabilinu stóð (26 vikur).

Meira en tveir þriðju sjúklingahópsins sem voru með langvinnan nýrnasjúkdóm (CKD) sem var yfirleitt á stigi 4 eða 5 í upphafi, sýndu fram á bætingu sem nam einu eða fleiri CKD-stigum á 743. degi rannsóknarinnar. Bati á nýrnastarfsemi samkvæmt mælingum á áætluðum gaukslíunarhraða hélst stöðugur meðan á rannsókninni stóð. Stig fyrir langvinnan nýrnasjúkdóm héldu áfram að batna hjá mörgum sjúklingum (19/30) eftir að hafa náð algjörrri TMA-svörun á 26-vikna upphafsmatstímabilinu.

Af þeim 27 sjúklingum sem ekki þurftu skilun við upphaf rannsóknarinnar voru 19 sjúklingar áfram án skilunar allt rannsóknartímabilið en 8 sjúklingar byrjuðu í skilun meðan á rannsókninni stóð og 2 af þeim sjúklingum hættu í skilun meðan á rannsókninni stóð. Einn sjúklinganna sem hættu í skilun á framlengingartímabilinu byrjaði aftur í skilun og hélt því áfram þann tíma sem eftir var af rannsókninni.

Tafla 12: Aukaniðurstöður verkunar fyrir 26 vikna upphafsmatstímabil rannsóknar ALXN1210-aHUS-311

Breytur	Rannsókn ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Blóðfræðilegar TMA breytur, dagur 183	Raungildi (n=48)	Breyting frá upphafsgildi (n=48)
Blóðflögur (10 ⁹ /l) blóð		
Meðaltal (staðalfrávik)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Miðgildi	232,00	125,00
LDH (ein./l) sermi		
Meðaltal (staðalfrávik)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Miðgildi	176,50	-310,75
Aukning á blóðrauða sem nemur ≥ 20 g/l frá upphafsgildi með staðfestum niðurstöðum á upphafsmatstímabilinu n/m hlutfall (95% CI)**	40/56 0,714 (0,587; 0,842)	
Breyting á stigi CKD frá upphafi, dagur 183		
Bati ^a n/m Hlutfall (95% CI)*	32/47 0,681 (0,529; 0,809)	
Versnun ^b n/m Hlutfall (95% CI)*	2/13 0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (ml/mín./1,73 m ²), dagur 183	Raungildi (n=48)	Breyting frá upphafsgildi (n=47)
Meðaltal (staðalfrávik)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Miðgildi	40,00	29,00

Athugið: n: fjöldi sjúklinga með fyrirliggjandi gögn fyrir sértækt mat í heimsókn á degi 183. m: fjöldi sjúklinga sem uppfylltu sértækt viðmið. Stig fyrir langvinnan nýrnasjúkdóm (chronic kidney disease [CKD]) er ákvarðað samkvæmt stigin „National Kidney Foundation“ fyrir langvinnan nýrnasjúkdóm. Stig 5 er verst flokkurinn en stig 1 er besti flokkurinn. Upphafsgildið er ákvarðað út frá síðasta fáanlega eGFR áður en meðferð er hafin. Bati/versnun: borið saman við CKD-stig í upphafi. *95% öryggisbil (95% CI) er byggt á nákvæmum öryggismörkum með því að nota Clopper-Pearson aðferðina. ^aÚtilokar þá sem eru með CKD á stigi 1 í upphafi þar sem þeim getur ekki batnað. ^bÚtilokar sjúklinga á stigi 5 í upphafi þar sem þeim getur ekki versnað. Skammstafanir: eGFR = áætlaður gaukslíunarhraði; LDH = laktatdehýdrógenasi; TMA = segaöræðakvilli.

Lokagreining rannsóknarinnar á verkun hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð með ravulizumabi á meðferðartímabilinu, sem var að miðgildi 130,36 vikur, staðfesti að sú svörun við meðferð með ravulizumabi sem sást á aðalmatstímabilinu hélst allan þann tíma sem rannsóknin stóð yfir.

Útbreitt vöðvaslensfár (gMG)

Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með gMG

Verkun og öryggi ravulizumabs hjá fullorðnum sjúklingum með gMG var metið í 3. stigs, slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu (ALXN1210-MG-306).

Sjúklingum sem tóku þátt í þessari rannsókn var heimilt að halda áfram á opið framlengingartímabil þar sem allir sjúklingar fengu ravulizumab.

Sjúklingar með gMG (greindir fyrir a.m.k. 6 mánuðum) með jákvætt sermipróf fyrir mótefnum gegn asetýlkólinviðtaka (AChR), af flokki II til IV samkvæmt klínískri flokkun MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) og eftirstandandi einkennamynd sem kemur fram með heildarskori ≥ 6 á MG-ADL-kvarðanum (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) var slembiraðað til að fá annað hvort ravulizumab (N = 86) eða lyfleysu (N = 89). Sjúklingum á ónæmisbælandi meðferðum (með barksterum, azatioprini, cyclofosfamidi, ciclosporini, metotrexati, mycofenolat mofetili eða takrolimus) var leyft að halda áfram á meðferð meðan á rannsókninni stóð. Að auki var björgunarmedferð (m.a. með stórum skömmtum af barksterum, PE/PP eða IVIg) leyfð ef sjúklingur fann fyrir klínískri versnun, samkvæmt skilgreiningu í rannsóknaráætluninni.

Alls luku 162 (92,6%) sjúklingar 26 vikna slembiraðaða samanburðartímabilinu í rannsókn ALXN1210-MG-306. Eiginleikar sjúklinga í upphafi eru sýndir í töflu 13. Meirihluti (97%) sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni höfðu fengið að minnsta kosti eina ónæmistemprandi meðferð, þ.m.t. ónæmisbælandi meðferð, PE/PP eða IVIg á síðustu tveimur árunum fyrir skráningu í rannsóknina.

Tafla 13: Sjúkdómseiginleikar í upphafi rannsóknar ALXN1210-MG-306

Breyta	Tölfræði	Lyfleysa (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Kyn	n (%)		
Karl		44 (49,4)	42 (48,8)
Kona		45 (50,6)	44 (51,2)
Aldur við fyrsta skammt af rannsóknarlyfi (ár)	Meðaltal (staðalfrávik) (lág. m.; há. m.)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Aldraðir (≥ 65 ára) við upphaf rannsóknar	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Tímalengd MG frá greiningu (ár)	Meðaltal (staðalfrávik) (lág. m.; há. m.) Miðgildi	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
MG-ADL skor í upphafi	Meðaltal (staðalfrávik) (lág. m.; há. m.) Miðgildi	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
QMG skor í upphafi	Meðaltal (staðalfrávik) (lág. m.; há. m.) Miðgildi	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA flokkun í upphafi	n (%)		
Flokkur II (vægt máttleysi)		39 (44)	39 (45)
Flokkur III (miðlungsmikið máttleysi)		45 (51)	41 (48)
Flokkur IV (verulegt máttleysi)		5 (6)	6 (7)
Allar fyrri barkaþræðingar frá greiningu (MGFA flokkur V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Fjöldi sjúklinga með fyrri MG kreppu frá greiningu^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Fjöldi stöðugra ónæmisbælandi meðferða^b við upphaf rannsóknar	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Upplýsingum um fyrri MG kreppu var safnað sem hluta af sjúkrasögu og þær voru ekki metnar samkvæmt skilgreiningu í klínísku rannsóknaráætluninni.

^b Ónæmisbælandi meðferðir eru barksterar, azatioprin, cyclofosfamid, ciclosporin, metotrexat, mycofenolat mofetil eða takrolimus.

Skammstafanir: há. m. = hámark; lág. m. = lágmark; MG = vöðvaslensfár (myasthenia gravis);

MG-ADL = Athafnir daglegs lífs fyrir vöðvaslensfár (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living);

MGFA = Ameríska stofnunin um vöðvaslensfár (Myasthenia Gravis Foundation of America);

QMG = Magnbundið vöðvaslensfár (Quantitative Myasthenia Gravis)

Aðalendapunkturinn var breytingin á heildarskori fyrir MG-ADL frá upphafsgildi að viku 26.

Aukaendapunkturarnir, sem fólu einnig í sér mat á breytingum frá upphafsgildi að viku 26, voru breytingin á heildarskori fyrir magnbundið vöðvaslensfár (QMG), hlutfall sjúklinga sem sýndu framför sem nam a.m.k. 5 stigum á heildarskori fyrir QMG og 3 stigum á heildarskori fyrir MG-ADL, sem og breytingar á mati á lífsgæðum.

Ravulizumab sýndi fram á tölfræðilega marktæka breytingu á heildarskori fyrir MG-ADL samanborið við lyfleysu. Niðurstöður aðal- og aukaendapunkta eru sýndar í töflu 14.

Tafla 14: Greining á aðal- og aukaendapunktum verkunar

Endapunktur verkunar í viku 26	Lyfleysa (N = 89) LS meðaltal (SEM)	Ravulizumab (N = 86) LS meðaltal (SEM)	Tölfræði samanburðar	Meðferðaráhrif (95% CI)	p-gildi (með notkun á endurteknum mælingum með blönduðum áhrifum)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Munur á breytingu frá upphafsgildi	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Munur á breytingu frá upphafsgildi	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Munur á breytingu frá upphafsgildi	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Munur á breytingu frá upphafsgildi	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Endapunkturinn var ekki formlega prófaður með tilliti til tölfræðilegrar marktækni; tilkynnt var um nafngildi p. Skammstafanir: CI = öryggisbil; LS = minnstu fervik; MG-ADL = Athafnir daglegs lífs fyrir vöðvaslensfár (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); MG-QoL15r = Endurskoðaður 15 atriða mælikvarði á lífsgæði fyrir vöðvaslensfár (Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale); Neuro-QoL-fatigue = Taugafræðilegur mælikvarði á lífsgæði-preyta (Neurological Quality of Life Fatigue); QMG = Magnbundið vöðvaslensfár (Quantitative Myasthenia Gravis); SEM = Staðalskekking frá meðaltali staðalvilla meðaltals (standard error of mean).

Í rannsókn ALXN1210-MG-306 var klínísk svörun í MG-ADL heildarskorinu skilgreind sem framför um a.m.k. 3 stig. Hlutfall einstaklinga með klíníska svörun í viku 26 var 56,7% fyrir ravulizumab samanborið við 34,1% fyrir lyfleysu (nafngildi p=0,0049). Klínísk svörun í QMG heildarskorinu var skilgreind sem framför um a.m.k. 5 stig. Hlutfall einstaklinga með klíníska svörun í viku 26 var 30,0% fyrir ravulizumab samanborið við 11,3% fyrir lyfleysu (p=0,0052).

Tafla 15 sýnir yfirlit yfir sjúklinga með klíníska versnun og sjúklinga sem þurftu björgunarmeðferð á 26 vikna slembiraðaða samanburðartímabilinu.

Tafla 15: Klínísk versnun og björgunarmeðferð

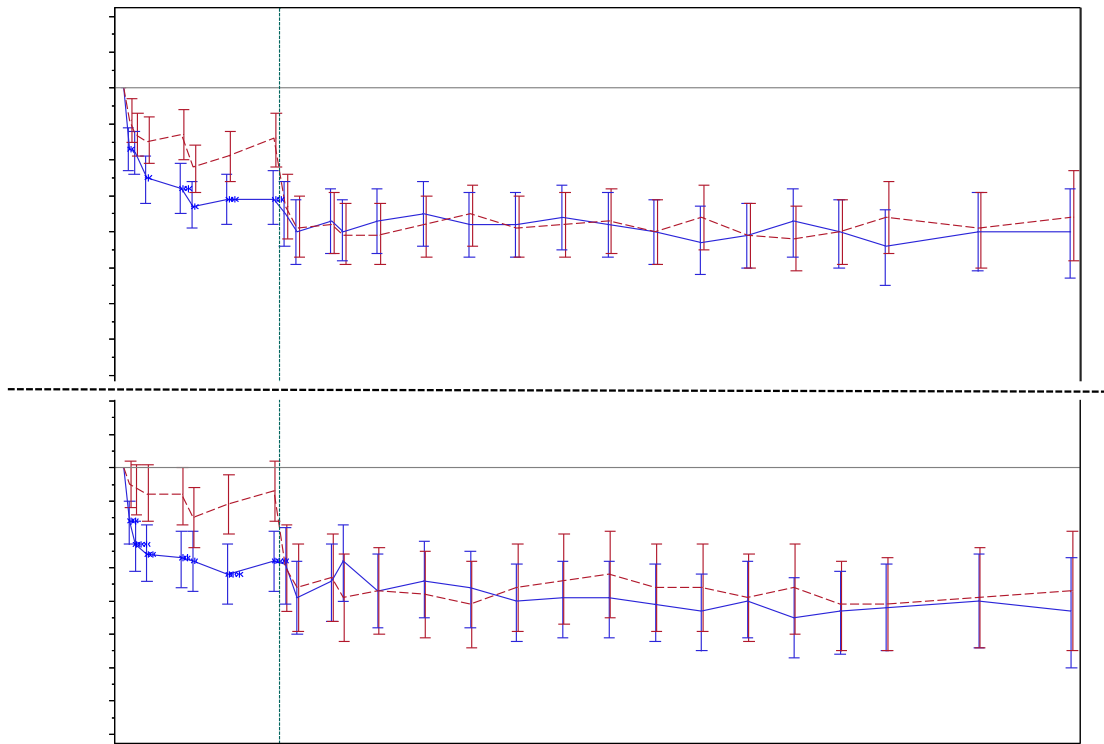
Breyta	Tölfræði	Lyfleysa (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Heildarfjöldi sjúklinga með klíníska versnun	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Heildarfjöldi sjúklinga sem þurftu björgunarmeðferð ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Björgunarmeðferð fól í sér stóra skammta af barksterum, plasmaskipti/plasmatöku, eða gjöf ónæmisglóbúlins í bláæð.

Hjá sjúklingum sem upphaflega fengu Ultomiris á slembiraðaða samanburðartímabilinu og héldu áfram að fá Ultomiris í allt að 164 vikur á opna framlengingartímabilinu, voru meðferðaráhrifin áfram viðvarandi (mynd 3). Hjá sjúklingum sem upphaflega fengu lyfleysu á 26 vikna slembiraðaða

samanburðartímabilinu og hófu meðferð með Ultomiris á opna framlengingartímabilinu, sást hröð og viðvarandi meðferðarsvörun m.t.t. allra endapunkta, þar með talið MG-ADL og QMG (mynd 3) á meðferðartímabili sem var að miðgildi um það bil 2 ár.

Mynd 3: Breyting frá upphafsgildi slembiraðaða samanburðartímabilsins á heildarskori fyrir MG-ADL (A) og heildarskori fyrir QMG (B) allt að viku 164 (meðaltal og 95% CI)



Athugið: Tölur fyrir slembiraðaða samanburðartímabilið eru byggðar á gögnum frá 175 sjúklingum. Tölur fyrir opna framlengingartímabilið eru byggðar á gögnum frá 161 sjúklingi.

Skammstafanir: CI = öryggisbil; MG-ADL = Athafnir daglegs lífs fyrir vöðvaslensfár (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living); QMG = Magnbundið vöðvaslensfár (Quantitative Myasthenia Gravis)

Á opna framlengingartímabili rannsóknarinnar höfðu læknar möguleika á að breyta ónæmisbælandi meðferðum. Við lok opna framlengingartímabilsins (miðgildi tímalengdar meðferðar með Ultomiris bæði meðan á slembiraðaða samanburðartímabilinu og opna framlengingartímabilinu stóð var 759 dagar) hafði dagskammturinn af barksterameðferð verið minnkaður hjá 30,1% sjúklinga og 12,4% sjúklinga hættu barksterameðferð. Algengasta ástæðan fyrir breytingu á barksterameðferðum var framför hvað varðar einkenni vöðvaslensfárs meðan á meðferð með ravulizumabi stóð.

Sjóntaugar- og mænubólguvilli (NMOSD)

Rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með NMOSD

Verkun ravulizumabs var metin hjá fullorðnum sjúklingum með NMOSD sem voru jákvæðir fyrir AQP4-mótefnum í alþjóðlegri, opinni klínískri rannsókn (ALXN1210-NMO-307).

Í rannsókn ALXN1210-NMO-307 voru teknir inn 58 fullorðnir sjúklingar með NMOSD og jákvætt sermipróf fyrir mótefnum gegn AQP4, a.m.k. 1 bakslag síðustu 12 mánuðina fyrir skimun og stig ≤ 7 á

EDSS-kvarðanum (Expanded Disability Status Scale). Ekki var gerð krafa um fyrri meðferð með ónæmisbælandi lyfjum fyrir inntöku í rannsóknina og 53,4% sjúklinga voru á einlyfjameðferð með ravulizumabi. Sjúklingum á ákveðnum ónæmisbælandi meðferðum (þ.e. barksterum, azatioprini, mycofenolat mofetili, takrolimus) var leyft að halda áfram samsettri meðferð með ravulizumabi en gerð var krafa um stöðuga skömmtnun fram að viku 106 í rannsókninni. Einnig var bráðameðferð við bakslagi (stórir skammtar af barksterum, plasmaskipti/plasmataka eða gjöf ónæmisglóbúlíns í bláæð) leyfð ef sjúklingur fékk bakslag meðan á rannsókninni stóð.

Meðalaldur sjúklinga sem tóku þátt í rannsókninni var 47,4 ár (á bilinu 18 til 74 ára) og meirihluti þeirra var konur (90%). Miðgildi aldurs þegar fyrstu klínísku einkennum NMOSD komu fram var 42,5 ár, á bilinu 16 til 73 ár. Einkenni sjúkdóms við upphaf rannsóknar koma fram í töflu 16.

Tafla 16: Sjúkdómssaga sjúklinga og einkennum við upphaf rannsóknar ALXN1210-NMO-307

Breyta	Tölfræði	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Tími frá fyrstu klínísku einkennum NMOSD fram að fyrsta skammti rannsóknarlyfs (ár)	Meðaltal (staðalfrávik)	5,2 (6,38)
	Miðgildi	2,0
	Hám., lágm.	0,19; 24,49
Söguleg árleg tíðni bakslags á síðustu 24 mánuðum fyrir skimun	Meðaltal (staðalfrávik)	1,87 (1,59)
	Miðgildi	1,44
	Hám., lágm.	0,5; 6,9
HAI-stig í upphafi	Meðaltal (staðalfrávik)	1,2 (1,42)
	Miðgildi	1,0
	Hám., lágm.	0, 7
EDSS-stig í upphafi	Meðaltal (staðalfrávik)	3,30 (1,58)
	Miðgildi	3,25
	Hám., lágm.	0,0; 7,0
Saga um notkun rituximabs	n (%)	21 (36,2)
Fjöldi sjúklinga eingöngu á stöðugri meðferð með barksterum við upphaf rannsóknar	n (%)	11 (19,0)
Fjöldi sjúklinga sem voru ekki á neinni ónæmisbælandi meðferð við upphaf rannsóknar	n (%)	31 (53,4)

Skammstafanir: EDSS = víðtækur fötlunarkvarði (Expanded Disability Status Scale), HAI = Hauser-virknikvarði (Hauser Ambulation Index); NMOSD = sjónutauga- og mænubólguvilli (neuromyelitis optica spectrum disorder).

Aðalendapunkturinn í rannsókn ALXN1210-NMO-307 var tíminn fram að fyrsta bakslagi í rannsókninni, samkvæmt mati óháðrar nefndar sem var blinduð gagnvart meðferðinni. Ekkert bakslag kom fram í rannsókninni hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ravulizumabi á aðalmeðferðartímabilinu. Enginn sjúklingur sem fékk meðferð með ravulizumabi fékk bakslag við eftirfylgni sem var að miðgildi 90,93 vikur. Niðurstaðan fyrir aðalendapunkt hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ravulizumabi var stöðug og án bakslags með eða án samhliða ónæmisbælandi lyfjameðferðar.

Ekkert bakslag kom fram í lokagreiningu rannsóknarinnar á verkun með eftirfylgni sem var að miðgildi 170,29 vikur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ravulizumabi til loka rannsóknarinnar. Svörun við meðferð með ravulizumabi sem kom fram meðan á aðalmeðferðartímabilinu stóð helst út allan tímann sem rannsóknin stóð yfir. Auk þess gátu 17 (63%) af þeim 27 sjúklingum sem fengu ónæmisbælandi lyfjameðferð við upphaf dregið úr eða hætt í það minnsta einni ónæmisbælandi lyfjameðferð meðan á meðferð með ravulizumabi stóð.

Ravulizumab hefur ekki verið rannsakað með tilliti til bráðameðferðar við bakslagi hjá sjúklingum með NMOSD.

Börn

Næturblóðrauðamiga sem kemur í köstum (PNH)

Rannsókn hjá börnum með PNH (ALXN1210-PNH-304)

Rannsóknin hjá börnum (ALXN1210-PNH-304) var fjölsetra, opin, 3. stigs rannsókn sem gerð var hjá börnum með PNH sem höfðu áður fengið meðferð með ecilizumabi en höfðu ekki fengið meðferð með komplement-hemli áður. Bráðabirgðaniðurstöður fengust fyrir alls 13 börn með PNH sem luku meðferð með ravulizumabi á aðalmatstímabilinu (26 vikur) í rannsókn ALXN1210-PNH-304. Fimm af sjúklingunum 13 höfðu aldrei fengið meðferð með komplement-hemli og 8 sjúklingar höfðu fengið meðferð með ecilizumabi áður en þeir voru teknir inn í rannsóknina.

Flestir sjúklinganna voru á aldrinum 12 til 17 ára við fyrstu innrennslisgjöfina (meðaltal: 14,4 ára) og 2 sjúklingar voru yngri en 12 ára (11 ára og 9 ára). Átta af sjúklingum 13 voru kvenkyns. Meðalþyngd í upphafi rannsóknarinnar var 56 kg, á bilinu 37 til 72 kg. Tafla 17 sýnir sjúkdómssögu og sérkenni barnanna sem skráð voru í rannsókn ALXN1210-PNH-304 í upphafi rannsóknarinnar.

Tafla 17: Sjúkdómssaga og sérkenni í upphafi rannsóknarinnar (heildargreining)

Breyta	Sjúklingar sem ekki höfðu áður fengið meðferð með komplement-hemli (N = 5)	Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með ecilizumabi (N = 8)
PNH heildarklónstærð rauðra blóðkorna (%) Miðgildi (lágmark; hámark)	(N = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
PNH heildarklónstærð kyrninga (%) Miðgildi (lágmark; hámark)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Fjöldi sjúklinga sem höfðu fengið rauð blóðkorn/heilblóð síðastliðna 12 mánuði fyrir fyrsta skammt, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Fjöldi gjafa af rauðum blóðkornum/heilblóði síðastliðna 12 mánuði fyrir fyrsta skammt Alls Miðgildi (lágmark; hámark)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Einingar af rauðum blóðkornum/heilblóði síðastliðna 12 mánuði fyrir fyrsta skammt Alls Miðgildi (lágmark; hámark)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Sjúklingar með einhvern PNH-tengdan sjúkdóm áður en upplýst samþykki var veitt, n (%)	5 (100)	8 (100)
Blóðleysi	2 (40,0)	5 (62,5)
Blóðmiga eða blóðrauðamiga	2 (40,0)	5 (62,5)
Vanmyndunarblóðleysi	3 (60,0)	1 (12,5)
Nýrnabilun	2 (40,0)	2 (25,0)
Annað ^a	0	1 (12,5)
LDH-gildi fyrir meðferð (ein./l) Miðgildi (lágmark; hámark)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Tilkynt var um aðra PNH-tengda sjúkdóma sem „fleygdrep í nýra og milta“ og „fjölda vefjaskemmda sem gátu bent til segareks“.

Athugið: Hundradshlutföll voru byggð á heildarfjölda sjúklinga í hverjum hópi.

Skammstafanir: LDH = laktatdehýdrógenasi; hámark = hámark; lágmark = lágmark; PNH = næturblóðrauðamiga sem kemur í köstum.

Sjúklingar fengu hleðsluskammt af ravulizumabi á degi 1 á grundvelli líkamsþyngdar, síðan viðhaldsmeðferð á degi 15 og einu sinni á 8 vikna fresti eftir það, þ.e. sjúklingar sem vógu ≥ 20 kg, eða einu sinni á 4 vikna fresti, þ.e. sjúklingar sem vógu < 20 kg. Hjá sjúklingum sem voru á meðferð

með eculizumabi við upphaf rannsóknarinnar var dagur 1 af rannsóknarmeðferð skipulagður 2 vikum frá töku síðasta skammts af eculizumabi.

Skammtaáætlun ravulizumabs sem byggðist á þyngd veitti tafarlausa, algjöra og viðvarandi hömlun á endakomplementum á öllu 26 vikna aðalmatstímabilinu óháð fyrri reynslu af eculizumabi. Eftir að meðferð með ravulizumabi var hafin, náðist meðferðarþéttni ravulizumabs í sermi við jafnvægi strax eftir fyrsta skammtinn og hélst yfir allt 26 vikna aðalmatstímabilið hjá báðum sjúklingahópunum. Engin tilvik gegnumbrots-blóðrauðaloss komu fram í rannsókninni og enginn sjúklingur hafði gildi af fríu C5 sem var hærra en 0,5 µg/ml frá upphafi rannsóknarinnar.

Meðalbreyting á LDH-gildi frá upphafsgildi í prósentum var -47,91% á degi 183 hjá hópi sjúklinga sem höfðu ekki fengið meðferð með komplement-hemli áður og hélst stöðug hjá hópi sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með eculizumabi á 26 vikna aðalmatstímabilinu. Sextíu prósent (3/5) sjúklinga höfðu ekki fengið meðferð með komplement-hemli áður og 75% (6/8) sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með eculizumabi náðu stöðugum blóðrauða fyrir lok viku 26. Alls komust 84,6% (11/13) sjúklinga hjá blóðgjöf á 26 vikna aðalmatstímabilinu.

Þessar bráðabirgðaniðurstöður fyrir verkun eru sýndar í töflu 18 hér fyrir neðan.

Tafla 18: Niðurstöður fyrir verkun úr rannsókninni hjá börnum með PNH (ALXN1210-PNH-304) – 26 vikna aðalmatstímabil

Endapunktur	Ravulizumab (ekki fengið áður, N = 5)	Ravulizumab (skipt yfir í, N = 8)
Breyting á LDH-gildi frá upphafsgildi í prósentum Meðaltal (staðalfrávik)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Komist hjá blóðgjöf Hundraðshlutfall (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stöðugur blóðrauði Hundraðshlutfall (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Gegnumbrotsblóðrauðalos (%)	0	0

Skammstafanir: LDH = laktatdehýdrógenasi

Niðurstöður fyrir langtímaverkun allt til loka rannsóknarinnar, þar sem miðgildi tímalengdar meðferðar var 915 dagar, sýndu að um viðvarandi meðferðarsvörun hjá börnum með PNH var að ræða.

Samkvæmt gögnum úr þessum bráðabirgðaniðurstöðum virðist verkun ravulizumabs hjá börnum með PNH vera svipuð þeirri sem fram kom hjá fullorðnum sjúklingum með PNH.

Ódæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni (aHUS)

Notkun Ultomiris hjá börnum til meðferðar á aHUS er studd af gögnum úr einni klínískri rannsókn hjá börnum (alls var 31 sjúklingur með staðfest aHUS skráður í rannsóknina; 28 sjúklingar á aldrinum 10 mánaða til 17 ára voru teknir með í heildargreininguna).

Rannsókn hjá börnum með aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Rannsóknin hjá börnum var 26-vikna, fjölsetra, einarma, 3. stigs rannsókn sem gerð var hjá börnum og sjúklingar gátu síðan haldið áfram inn í framlengingartímabil í allt að 4,5 ár.

Alls voru 24 sjúklingar skráðir í rannsóknina sem ekki höfðu áður fengið eculizumab og voru með staðfesta greiningu á aHUS og gögn um TMA, þar af voru 20 teknir með í heildargreininguna. Skilyrði fyrir skráningu útilokuðu sjúklinga sem fengu TMA vegna skorts á ADAMTS13 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, member 13), STEC-HUS og arfgengan galla á umbrotum kóbalamíns-C. Fjórir sjúklingar fengu 1 eða 2 skammta en hættu síðan og voru útilokaðir frá heildargreiningunni vegna þess að skilyrði fyrir aHUS voru ekki staðfest. Meðalþyngd í heildina í upphafi rannsóknarinnar var 21,2 kg; meirihluti sjúklinganna var í upphafsþyngdarflokki ≥ 10 til

< 20 kg. Meirihluti sjúklinganna (70,0%) var með önnur einkenni sem ekki tengdust nýrum fyrir meðferð (frá hjarta og æðum, lungum, miðtaugakerfi, meltingarfærum, húð, beinagrindavöðvum) eða einkenni um aHUS í upphafi. Í upphafi voru 35,0% (n = 7) sjúklinga með langvinnan nýrnasjúkdóm (CKD) á stigi 5.

Alls voru 10 sjúklingar sem skiptu úr eculizumabi í ravulizumab og voru með staðfesta greiningu á aHUS og gögn um TMA skráðir í rannsóknina. Sjúklingar þurftu að sýna fram á klíniska svörun við eculizumabi fyrir innritun (þ.e. LDH < 1,5 x eðlileg efri mörk, fjölda blóðflagna $\geq 150.000/\mu\text{l}$ og eGFR > 30 ml/mín./1,73m²). Þar af leiðandi liggja engar upplýsingar fyrir um notkun ravulizumabs hjá sjúklingi með skort á svörun (refractory) við eculizumabi.

Tafla 19 sýnir sérkenni barna við upphaf rannsóknarinnar sem skráð voru í rannsókn ALXN1210-aHUS-312.

Tafla 19: Lýðfræðilegir eiginleikar og sérkenni við upphaf rannsóknarinnar í rannsókn ALXN1210-aHUS-312.

Breyta	Tölfræði	Ravulizumab (ekki fengið áður, N = 20)	Ravulizumab (skipt yfir í, N = 10)
Flokkar fyrir aldur við gjöf á fyrsta innrennsli (ár)	n (%)		
Frá fæðingu til < 2 ára		4 (20,0)	1 (10,0)
2 til < 6 ára		9 (45,0)	1 (10,0)
6 til < 12 ára		5 (25,0)	1 (10,0)
12 til < 18 ára		2 (10,0)	7 (70,0)
Kyn	n (%)		
Karl		8 (40,0)	9 (90,0)
Kynþáttur ^a	n (%)		
Indíánar eða frumbyggjar			
Alaska		1 (5,0)	0 (0,0)
Asískir		5 (25,0)	4 (40,0)
Svartir eða afrísk-amerískir		3 (15,0)	1 (10,0)
Hvítir		11 (55,0)	5 (50,0)
Óþekkt		1 (5,0)	0 (0,0)
Saga um ígræðslu	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Blóðflögur (10 ⁹ /l) blóð	Miðgildi (lágmark; hámark)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Blóðrauði (g/l)	Miðgildi (lágmark; hámark)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (ein./l)	Miðgildi (lágmark; hámark)	1.963,0 (772; 4.985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/mín./1,73 m ²)	Miðgildi (lágmark; hámark)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Þurftu skilun í upphafi	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Athugið: Hundradshlutföll eru byggð á heildarfjölda sjúklinga.

^a Sjúklingar geta verið flokkaðir í fleiri en einn kynþátt.

Skammstafanir: eGFR = áætlaður gauksúsnarhraði; LDH = laktat dehydrógenasi; hámark. = hámark;

lágmark. = lágmark.

Aðalendapunkturinn var algjör TMA-svörun á 26-vikna upphafsmatstímabilinu, sem kom í ljós með stöðlun (normalisation) blóðfræðilegra breyta (fjöldi blóðflagna $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$ og LDH ≤ 246 ein./l) og $\geq 25\%$ bætingu á kreatíníni í sermi frá upphafsgildi hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið eculizumab áður. Sjúklingar urðu að uppfylla öll skilyrði TMA-svörunar í 2 aðskildum mælingum sem gerðar voru með að minnsta kosti 4 vikna (28 daga) millibili og í öllum mælingum þar á milli.

Algjör TMA-svörun kom fram hjá 15 af 20 sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður (75,0%) á 26-vikna upphafsmatstímabilinu eins og fram kemur í töflu 20.

Tafla 20: Greining á algjörri TMA-svörun og þáttum algjörar TMA-svörunar á 26-vikna upphafsmatstímabilinu (ALXN1210-aHUS-312)

	Alls	Svarandi	
		n	Hlutfall (95% CI) ^a
Algjör TMA-svörun	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Þættir algjörar TMA-svörunar			
Stöðlun á fjölda blóðflagna	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Stöðlun á LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25% bæting á kreatínini í sermi frá upphafsgildi	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Blóðfræðileg stöðlun	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a 95% CI fyrir hlutfallið var byggt á aðfellunálgunaraðferð Gauss með samfelldri leiðréttingu.

Skammstafanir: CI = öryggisbil; LDH = laktatdehýdrógenasi; TMA = segaöræðakvilli.

Algjör TMA-svörun á upphafsmatstímabilinu náðist á miðgildistímanum 30 dögum (15 til 99 dögum). Allir sjúklingar með algjöra TMA-svörun héldu henni á upphafsmatstímabilinu með stöðugum framförum á nýrnastarfsemi. Aukning á meðalfjölda blóðflagna kom fljótt í ljós eftir upphaf meðferðar með ravulizumabi og jókst úr $71,70 \times 10^9/l$ í upphafi rannsóknarinnar í $302,41 \times 10^9/l$ á degi 8 og hélst yfir $304 \times 10^9/l$ í öllum heimsóknum eftir dag 22 og á upphafsmatstímabilinu (26 vikur).

Algjör TMA-svörun kom fram hjá þremur sjúklingum til viðbótar meðan á framlengingartímabilinu stóð (á degi 295 hjá 2 sjúklingum og á degi 351 hjá 1 sjúklingi) sem leiddi til þess að algjör TMA-svörun náðist hjá 18 af 20 börnum (90%; 95% CI: 68,3%; 98,8%) allan tímann sem á rannsókninni stóð. Svörun einstakra þátta jókst í 19 af 20 (95,0%; 95% CI: 75,1%; 99,9%) sjúklingum fyrir stöðlun á fjölda blóðflagna, 19 af 20 (95,0%; 95% CI: 75,1%; 99,9%) sjúklingum fyrir stöðlun á LDH og 18 af 20 (90,0%; 95% CI: 68,3%; 98,8%) sjúklingum fyrir bætta nýrnastarfsemi.

Allir sjúklingarnir 7 sem þörfuðust skilunar við upphaf rannsóknarinnar gátu hætt skilun; 6 höfðu þegar gert það fyrir dag 36. Enginn sjúklingur hóf eða hóf að nýju skilun meðan á rannsókninni stóð. Af þeim 16 sjúklingum sem höfðu tiltæk gögn um upphafsgildi og gildi í viku 52 (dagur 351) náðu 16 sjúklingar framför m.t.t. stigs langvinns nýrnasjúkdóms samanborið við upphafsgildi. Sjúklingar sem höfðu tiltæk gögn allt til loka rannsóknarinnar héldu áfram að sýna framför á stigi langvinns nýrnasjúkdóms eða stig hélst óbreytt. Framför á nýrnastarfsemi samkvæmt mælingum á gauksliúnarhraða hélst áfram stöðug allan tímann sem á rannsókninni stóð. Í töflu 21 má finna samantekt á aukaniðurstöðum verkunar fyrir rannsókn ALXN1210-aHUS-312.

Tafla 21: Aukaniðurstöður verkunar fyrir 26 vikna upphafsmatstímabilið í rannsókn ALXN1210-aHUS-312

Breytur	Rannsókn ALXN1210-aHUS-312 (N=20)	
Blóðfræðilegar TMA breytur, dagur 183	Raungildi (n=17)	Breyting frá upphafsgildi (n=17)
Blóðflögur ($10^9/l$) blóð		
Meðaltal (staðalfrávik)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Miðgildi	318,00	247,00
LDH (ein./l) sermi		
Meðaltal (staðalfrávik)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Miðgildi	247,00	-1851,50
Aukning á blóðrauða sem nemur ≥ 20 g/l frá upphafsgildi með staðfestum niðurstöðum á upphafsmatstímabilinu		
n/m	17/20	
hlutfall (95% CI)*	0,850 (0,621; 0,968)	
Breyting á stigi CKD frá upphafi, dagur 183		
Bati ^a		
n/m	15/17	
Hlutfall (95% CI)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Versnun ^b		
n/m	0/11	
Hlutfall (95% CI)*	0,000 (0,000; 0,285)	

Breytur	Rannsókn ALXN1210-aHUS-312 (N=20)	
eGFR (ml/mín./1,73 m ²), dagur 183	Raungildi (n=17)	Breyting frá upphafsgildi (n=17)
Meðaltal (staðalfrávik)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Miðgildi	108,0	80,0

Athugið: n: fjöldi sjúklinga með fyrirliggjandi gögn fyrir sértækt mat í heimsókn á degi 183. m: fjöldi sjúklinga sem uppfylltu sértækt viðmið. Stig fyrir langvinnan nýrnasjúkdóm (CKD) er ákvarðað samkvæmt stigun „National Kidney Foundation“ fyrir langvinnan nýrnasjúkdóm. Stig 5 er verst flokkurinn en stig 1 er besti flokkurinn. Upphafsgildið er ákvarðað út frá síðasta fáanlega eGFR áður en meðferð er hafin. Bati/versnun: borið saman við CKD-stig í upphafi.

*95% öryggisbil (95% CI) er byggt á nákvæmum öryggismörkum með því að nota Clopper-Pearson aðferðina.

^a Útilokar þá sem eru með CKD á stigi 1 í upphafi þar sem þeim getur ekki batnað.

^b Útilokar sjúklinga á stigi 5 í upphafi þar sem þeim getur ekki versnað.

Skammstafanir: eGFR = áætlaður gauksúnaðarhraði; LDH = laktatdehýdrógenasi; TMA = segaöræðakvilli.

Hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið eculizumab reyndust skipti yfir í ravulizumab viðhalda stjórn sjúkdómsins eins og sést af stöðugum blóðfræðilegum breytum og nýrnabreytum, án augljósra áhrifa á öryggi.

Verkun ravulizumabs til meðferðar á aHUS virðist sambærileg hjá börnum og fullorðnum. Lokagreining rannsóknarinnar á verkun hjá öllum börnum sem fengu meðferð með ravulizumabi á meðferðartímabilinu, sem var að miðgildi 130,60 vikur, staðfesti að sú svörun við meðferð með ravulizumabi sem sást á aðalmatstímabilinu hélst allan þann tíma sem rannsóknin stóð yfir.

Útbreitt vöðvaslensfár (gMG)

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ultomiris hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á vöðvaslensfári. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

Sjóntaugar- og mænubólguvilli (NMOSD)

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ultomiris hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á NMOSD. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Vegna þess að íkomuleið ravulizumabs er innrennslisgjöf í bláæð og lyfjaformið er lausn, er aðgengi þess skammtar sem er gefinn 100%. Gert er ráð fyrir að tíminn fram að hámarksþéttni (t_{max}) sé tíminn við lok innrennslisgjafar eða skömmu eftir að innrennslisgjöf lýkur. Jafnvægi meðferðarþéttni lyfsins er náð eftir fyrsta skammti.

Dreifing

Meðaltal (staðalfrávik) rúmmáls miðhólfs (central volume) og dreifingarrúmmáls við jafnvægi hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með PNH eða aHUS og fullorðnum sjúklingum með gMG eða NMOSD er sýnt í töflu 22.

Umbrot og brotthvarf

Ravulizumab er gamma ónæmisglóbúlín (IgG) einstofna mótefni og er því búist við því að það umbroti á sama hátt og innrænt IgG (brotið niður í lítill peptíð og aínósýrur eftir sundrunarferlum) og brotthvarf þess verði á svipaðan hátt. Ravulizumab inniheldur eingöngu aínósýrur sem finnast í

náttúrunni og engin virk umbrotsefni eru þekkt. Meðaltal (staðalfrávik) lokahelmingunartíma brotthvarfs og úthreinsunar ravulizumabs hjá fullorðnum sjúklingum og börnum með PNH, fullorðnum sjúklingum og börnum með aHUS og fullorðnum sjúklingum með gMG eða NMOSD er sýnt í töflu 22.

Tafla 22: Breytur fyrir áætlað rúmmál miðhólfs, dreifingu, umbrot og brotthvarf eftir gjöf ravulizumabs

	Fullorðnir sjúklingar og börn með PNH	Fullorðnir sjúklingar og börn með aHUS	Fullorðnir sjúklingar með gMG	Fullorðnir sjúklingar með NMOSD
Áætlað rúmmál miðhólfs (lítrar) Meðaltal (staðalfrávik)	Fullorðnir: 3,44 (0,66) Börn: 2,87 (0,60)	Fullorðnir: 3,25 (0,61) Börn: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Dreifingarrúmmál við jafnvægi (lítrar) Meðaltal (staðalfrávik)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Lokahelmingunartími brotthvarfs (dagar) Meðaltal (staðalfrávik)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Úthreinsun (lítrar/dag) Meðaltal (staðalfrávik)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Skammstafanir: aHUS = ódæmigert blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (atypical haemolytic uremic syndrome); gMG = útbreitt vöðvaslensfár (generalised myasthenia gravis); NMOSD = sjóntaugar- og mænubólguvilli; PNH = næturblóðrauðamiga sem kemur í köstum (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria).

Línulegt/ólinulegt samband

Á því skammtaáætlunarbili sem rannsakað var voru lyfjahvörf ravulizumabs í réttu hlutfalli við skammta og línuleg yfir tíma.

Sérstakir hópar

Líkamsþyngd

Líkamsþyngd er mikilvæg skýribreyta hjá sjúklingum með PNH, aHUS, gMG eða NMOSD, sem leiðir til minni útsetningar hjá þyngri sjúklingum. Tillögur um skammta á grundvelli líkamsþyngdar eru í kafla 4.2, töflu 1, töflu 3 og töflu 4.

Engin formleg rannsókn var gerð á áhrifum kyns, kynþáttar, aldurs (öldrunar) eða skertrar lifrar- eða nýrnastarfsemi á lyfjahvörf ravulizumabs. Hinsvegar, samkvæmt mati á lyfjahvörfum hópa, greindust engin áhrif af kyni, aldri, kynþætti eða lifrar- og nýrnastarfsemi á ravulizumab hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum, þátttakendum og sjúklingum með PNH, aHUS, gMG eða NMOSD, og af því leiðir að ekki er talin þörf á aðlögun skammta.

Lyfjahvörf ravulizumabs hafa verið rannsökuð hjá sjúklingum með aHUS og margs konar skerðingu á nýrnastarfsemi, þar með talið sjúklingum sem eru í skilun. Ekki hefur sést neinn munur á lyfjahvörfum hjá þessum undirhópum sjúklinga, þar með talið sjúklingum með próteinmigu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýraránnsóknir á eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með ravulizumabi en þær voru gerðar á músum með komplement-hamlandi staðgengilsmótefninu BB5.1 úr músum. Engin skýr meðferðartengd áhrif eða aukaverkanir komu fram í rannsóknum á eiturverkunum á æxlun með músastaðgengilsmótefninu. Tvö tilvik sjónumisvaxtar og eitt tilvik naflahauls sáust meðal 230 afkvæma mæðra sem voru útsettar fyrir mótefninu meðan á líffæramyndun stóð. Mæðurnar voru útsettar fyrir stærri skammtinum af mótefninu (um það bil 4-földum ráðlögðum hámarksskammti af ravulizumabi fyrir menn, samkvæmt samanburði á líkamsþyngd). Hinsvegar olli útsetningin hvorki auknum fósturlátum né nýburadauða.

Engar dýrarannsóknir hafa verið gerðar til þess að meta eiturverkanir á erfðaeefni eða krabbameinsvaldandi áhrif ravulizumabs.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli forklínískra rannsókna á músum, þar sem notuð var staðgengilssameindin BB5.1 úr músum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumfosfat tvíbasískt sjöhydrat (E 339)

Natríumfosfat einbasískt einhydrat (E 339)

Pólýsorbit 80 (E 433)

Argínín

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

Eingöngu má nota natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyf, lausn sem leysi til þynningar.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

Eftir þynningu verður að nota lyfið strax. Hinsvegar hefur verið sýnt fram á eðlis- og efnafræðilegan stöðugleika eftir þynningu lyfsins í allt að 24 klukkustundir við 2 °C-8 °C og í allt að 4 klukkustundir við stofuhita.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C-8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pakkningastærð með einu hettuglasi.

Ultomiris 300 mg/3 ml innrennslisþykkni, lausn

3 ml af sæfðu þykkni í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa og innsigli.

Ultomiris 1.100 mg/11 ml innrennslisþykkni, lausn

11 ml af sæfðu þykkni í hettuglasi (gler af gerð I) með tappa og innsigli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert hettuglas er aðeins ætlað til einnar notkunar.

Lyfið þarf að þynna þar til lokastyrkleikinn er 50 mg/ml.

Viðhafa verður smitgát.

Undirbúið Ultomiris innrennslisþykkni, lausn á eftirfarandi hátt:

1. Fjöldi hettuglasa sem á að þynna er ákveðinn með tilliti til líkamsþyngdar hvers sjúklings og ávísaðs skammts, sjá kafla 4.2.
2. Fyrir þynningu skal skyggna lausnina í hettuglösunum. Lausnin á að vera án agna og útfellinga. Notið ekki ef agnir eða útfellingar eru til staðar.
3. Dragið útreiknað rúmmál lyfs upp úr viðeigandi fjölda hettuglasa og þynnið í innrennslispoka með 0,9% natríumklóríð (9 mg/ml) stungulyfi, lausn sem leysi. Hafið viðmiðunartöflur fyrir gjöf lyfsins hér að neðan til hliðsjónar. Blanda skal lyfið varlega. Ekki má hrísta það.
4. Eftir þynningu er lokastyrkleiki lausnarinnar sem á að gefa með innrennslis 50 mg/ml.
5. Gefa skal tilbúnu lausnina strax og hún hefur verið útbúin nema hún sé geymd við 2 °C-8 °C. Ef hún er geymd við 2 °C-8 °C á að láta lausnina ná stofuhita áður en lyfið er gefið. Lyfið má ekki gefa með inndælingu í bláæð (push or bolus). Sjá lágmarkstíma innrennslis í töflu 5 og töflu 6. Lyfið verður að gefa í gegnum 0,2 µm síu. Eftir gjöf Ultomiris skal skola slönguna með 0,9% natríumklóríð stungulyfi, USP.
6. Ef lyfið er ekki notað strax eftir þynningu má ekki geyma það lengur en í 24 klukkustundir við 2 °C-8 °C eða 4 klukkustundir við stofuhita og taka verður áætlaðan innrennslistíma með í reikninginn.

Tafla 23: Viðmiðunartafla fyrir gjöf hleðsluskammts af Ultomiris

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Hleðslu-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)
≥ 10 til < 20 ^c	600	6	6	12
≥ 20 til < 30 ^c	900	9	9	18
≥ 30 til < 40 ^c	1200	12	12	24
≥ 40 til < 60	2400	24	24	48
≥ 60 til < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

^c Aðeins fyrir ábendingarnar PNH og aHUS.

Tafla 24: Viðmiðunartafla fyrir gjöf viðhaldsskammts af Ultomiris

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Viðhalds-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)
≥ 10 til < 20 ^c	600	6	6	12
≥ 20 til < 30 ^c	2100	21	21	42
≥ 30 til < 40 ^c	2700	27	27	54
≥ 40 til < 60	3000	30	30	60
≥ 60 til < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

^c Aðeins fyrir ábendingarnar PNH og aHUS.

Tafla 25: Viðmiðunartafla fyrir gjöf viðbótarskammts af Ultomiris

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Viðbótar-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)
≥ 40 til < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
≥ 60 til < 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 02. júlí 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. apríl 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu
<https://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágörkun áhættu) næst.
- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Fræðsluáætlunin miðar að því að veita heilbrigðisstarfsmönnum (læknum sem ávísar lyfjum og lyfjafræðingum, eftir því sem við á), eins og þeir eru skilgreindir í hverju landi, fræðsluefni um mikilvæga tilgreinda áhættu á meningókokkasýkingu með því að leggja áherslu á mikilvægar öryggisupplýsingar sem koma fram í samantektinni á eiginleikum lyfsins og fylgiseðlinum.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að heilbrigðisstarfsmenn í öllum aðildarríkjum þar sem Ultomiris er markaðssett (læknar sem ávísar lyfjum og lyfjafræðingar, eftir því sem við á), eins og þeir eru skilgreindir í hverju landi, sem gert er ráð fyrir að ávísi/afgreiði Ultomiris, fái í hendur/hafi aðgang að eftirfarandi efni:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Fylgiseðli
- Leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Leiðbeiningum fyrir sjúklinga/foreldra/umönnunaraðila
- Sjúklingakorti
- Áminningar um bólusetningar eru sendar læknum eða lyfjafræðingum sem hyggjast ávísa/afgreiða Ultomiris.

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn skal innihalda:

- Samantekt á eiginleikum lyfs
- Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Meðferð með ravulizumabi eykur hættuna á meningókokkasýkingum.
- Nauðsyn þess að bólusetja sjúklinga gegn *N. meningitidis* tveimur vikum áður en þeir fá ravulizumab og/eða gefa varnandi sýklalyfjameðferð. Sjúklinga verður að bólusetja og endurbólusetja samkvæmt gildandi verklagi bólusetninga í hverju landi.
- Nauðsyn þess að læknirinn sem ávísar lyfinu fræði sjúklinga/foreldra/umönnunaraðila um hættuna á meningókokkasýkingum sem tengist meðferð með ravulizumabi, auki vitund þeirra um teikn og einkenni og hvaða aðgerða skal grípa til.
- Nauðsyn þess að læknirinn sem ávísar lyfinu hafi eftirlit með öllum sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna meningókokkasýkingar.
- Nauðsyn þess að læknirinn sem ávísar lyfinu segi sjúklingum að hafa sjúklingakortið meðferðis og að láta allt heilbrigðisstarfsfólk vita að þeir séu á meðferð með ravulizumabi.

Fræðsluefni fyrir sjúklinga/foreldra/umönnunaraðila skal innihalda:

- Fylgiseðil
- Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/foreldra/umönnunaraðila
- Sjúklingakort

Leiðbeiningar fyrir sjúklinga/foreldra/umönnunaraðila skulu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Meðferð með ravulizumabi eykur hættuna á meningókokkasýkingum.
- Mikilvægi bólusetningar gegn meningókokkum á undan meðferð með ravulizumabi og/eða varnandi meðferðar með sýklalyfjum.
- Sjúklinginn verður að bólusetja og endurbólusetja samkvæmt gildandi verklagi bólusetninga í hverju landi.
- Mikilvægi þess að vera meðvituð um teikn og einkenni meningókokkasýkingar og nauðsyn þess að fá læknishjálp tafarlaust.
- Mikilvægi sjúklingakortsins og nauðsyn þess að hafa það meðferðis og að láta allt heilbrigðisstarfsfólk sem annast meðferðina vita að viðkomandi sé á meðferð með ravulizumabi.
- Upplýsingar um hættuna á alvarlegum TMA fylgikvillum eftir að meðferð með ravulizumabi er hætt/frestað, teikn og einkenni þeirra og ráðleggingu um að leita ráða hjá læknum sem ávísaði lyfinu áður en gjöf ravulizumabs er hætt/frestað (eingöngu aHUS).
- Mögulega hættu á alvarlegum sýkingum sem eru ekki af völdum *Neisseria* hjá sjúklingum sem fá meðferð með ravulizumabi.

Sjúklingskortíð skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Yfirlýsingu um að sjúklingurinn sé á meðferð með ravulizumabi og hættuna á meningókokkasýkingu.
- Teikn og einkenni meningókokkasýkingar.
- Varnaðarorð þess efnis að leita skuli strax til læknis ef ofangreind einkenni eru til staðar.
- Yfirlýsingu um að sjúklingurinn verði að fá bólusetningu eða endurbólusetningu samkvæmt gildandi verklagi bólusetninga í hverju landi.
- Dagsetningar bólusetningar og endurbólusetningar skulu koma fram á sjúklingskortinu.
- Upplýsingar um hvar heilbrigðisstarfsmaður getur haft samband til að fá nánari upplýsingar.

Markaðsleyfishafinn skal senda læknum sem ávísa ravulizumabi eða lyfjafræðingum sem afgreiða ravulizumab árlega áminningu um að lækningurinn/lyfjafræðingurinn þurfi að athuga hvort þörf sé á að (endur)bólusetja viðkomandi sjúkling sem fær meðferð með ravulizumabi gegn *Neisseria meningitidis*.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Merkimiði á öskju 1.100 mg/11 ml

1. HEITI LYFS

Ultomiris 1.100 mg/11 ml innrennslisþykkni, lausn
ravulizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 11 ml inniheldur 1.100 mg af ravulizumabi.
(100 mg/ml)

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, er lokastyrkleiki lausnarinnar
50 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni

Natríumfosfat tvíbasískt sjöhýdrat (E 339), natríumfosfat einbasískt einhýdrat (E 339), pólýsorbit 80
(E 433), argínín, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1371/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Einnota hettuglas úr gleri af gerð I 1.100 mg/11 ml

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ultomiris 1100 mg/11 ml sæft þykkni
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Merkimiði á öskju 300 mg/3 ml

1. HEITI LYFS

Ultomiris 300 mg/3 ml innrennslisþykkni, lausn
ravulizumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með 3 ml inniheldur 300 mg af ravulizumabi.
(100 mg/ml)

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn, er lokastyrkleiki lausnarinnar
50 mg/ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni
Natríumfosfat tvíbasískt sjöhýdrat (E 339), natríumfosfat einbasískt einhýdrat (E 339), natríumklóríð,
pólýsorbit 80 (E 433), argínín, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð, eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1371/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

Einnota hettuglas úr gleri af gerð I 300 mg/3 ml

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ultomiris 300 mg/3 ml sæft þykkni
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. eftir þynningu.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ultomiris 1.100 mg/11 ml innrennslisþykkni, lausn ravulizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ultomiris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ultomiris
3. Hvernig nota á Ultomiris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ultomiris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ultomiris og við hverju það er notað

Hvað er Ultomiris

Ultomiris er lyf sem inniheldur virka efnið ravulizumab sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast einstofna mótefni og sem bindast ákveðnum efnum í líkamanum. Ravulizumab er hannað til þess að bindast C5 komplementpróteininu sem er hluti af varnarkerfi líkamans sem nefnist „komplementkerfið“.

Við hverju er Ultomiris notað

Ultomiris er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem eru 10 kg eða meira að þyngd við sjúkdómi sem nefnist næturblóðrauðamiga sem kemur í köstum (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria [PNH]), þ.m.t. sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með komplementhemli og sjúklingum sem hafa fengið eculizumab í að minnsta kosti síðastliðna 6 mánuði. Hjá sjúklingum með PNH er komplementkerfið ofvirkt og ræðst á rauðu blóðkornin sem getur valdið lágrí blóðkornatalningu (blóðleysi), þreytu, erfiðleikum í daglegu lífi, verkjum, kviðverkjum, dökku þvagi, mæði, erfiðleikum við að kyngja, rístruflunum og blóðtöppum. Með því að bindast og hamla C5 komplementpróteininu getur lyfið komið í veg fyrir að komplementpróteinin ráðist á rauð blóðkorn og þannig haft stjórn á einkennum sjúkdómsins.

Ultomiris er einnig notað við meðferð fullorðinna sjúklinga og barna sem eru 10 kg eða þyngri með ákveðna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á blóð og nýru og kallast ódæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni (aHUS), þ.m.t. sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með komplementhemli og sjúklingum sem hafa fengið eculizumab í að minnsta kosti 3 mánuði. Hjá sjúklingum með aHUS getur myndast bólga í nýrum og blóðæðum, þ.m.t. blóðflögum, en það getur valdið fækkun blóðfrumna (blóðflagnafæð og blóðleysi), skertri eða tapaðri nýrnastarfsemi, blóðtöppum, þreytu og erfiðleikum við daglegar athafnir. Ultomiris getur hindrað bólguviðbrögð líkamans sem ráðast á og eyðileggja viðkvæmar æðar og þannig haft stjórn á einkennum sjúkdómsins, þar á meðal nýrnaskaða.

Ultomiris er einnig notað við meðferð fullorðinna sjúklinga með ákveðna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á vöðvana sem kallast útbreitt vöðvaslensfár (generalised myasthenia gravis [gMG]). Hjá sjúklingum með gMG getur ónæmiskerfið ráðist á vöðvana og skemmt þá, sem getur valdið alvarlegum vöðvaslappleika, skertri sjón og hreyfigetu, mæði, mikilli þreytu, hættu á ásvelgingu og verulegri skerðingu á athöfnum daglegs lífs. Ultomiris getur hindrað bólguviðbrögð líkamans, sem

ráðast á og eyðileggja vöðva, til að bæta vöðvasamdrátt og draga þannig úr einkennum sjúkdómsins og áhrifum sjúkdómsins á athafnir daglegs lífs. Ultomiris er sérstaklega ætlað sjúklingum sem eru enn með einkennum þrátt fyrir aðrar meðferðir.

Ultomiris er einnig notað til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með sjúkdóm sem hefur aðallega áhrif á sjóntaug og mænu og kallast sjóntaugar- og mænubólguvilli (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)). Hjá sjúklingum með NMOSD ræðst ónæmiskerfið á sjóntaug og mænu og skemmir þær, sem getur valdið sjóntapi í öðru eða báðum augum, slappleika eða lömum í hand- eða fótleggjum, sársaukafullum krömpum, skertri skynjun, vandamálum með starfsemi þvagblöðru og ristils og verulegri skerðingu á athöfnum daglegs lífs. Ultomiris getur hindrað óeðlileg ónæmisviðbrögð líkamans, sem ráðast á og eyðileggja sjóntaug og mænu, sem dregur úr hættu á bakslagi eða kasti af NMOSD.

2. Áður en byrjað er að nota Ultomiris

Ekki má nota Ultomiris

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ravulizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur ekki fengið bólusetningu gegn meningókokkasýkingu.
- Ef þú ert með meningókokkasýkingu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Ultomiris er notað.

Einkenni meningókokkasýkinga og annarra *Neisseria* sýkinga

Vegna þess að lyfið stoppar komplementkerfið, sem er hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum, getur notkun Ultomiris aukið hættu á meningókokkasýkingum af völdum *Neisseria meningitidis*. Þetta eru alvarlegar sýkingar sem hafa áhrif á himnurnar sem umlykja heilann, sem geta valdið bólgu í heilanum (heilabólgu) og geta farið út í blóðið og dreifst um allan líkamann (sýklasótt).

Ráðfærðu þig við læknum áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris til þess að vera viss um að þú fái bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis* að minnsta kosti 2 vikum fyrir upphaf meðferðar. Ef þú getur ekki fengið bólusetningu 2 vikum fyrir meðferð mun læknirinn ávísa sýklalyfjum til að minnka hættu á sýkingum þar til 2 vikum eftir að þú hefur fengið bólusetningu. Gættu þess að núverandi bólusetning þín gegn meningókokkum sé virk. Þú verður einnig að gera þér grein fyrir því að ekki er víst að bólusetning komi alltaf í veg fyrir þessa tegund sýkingar. Læknirinn kann að ákveða, í samræmi við opinberar ráðleggingar hér á landi, að þú þarfnist frekari ráðstafana til að koma í veg fyrir sýkingu.

Einkenni meningókokkasýkingar

Vegna þess að mikilvægt er að unnt sé að greina og meðhöndla án tafar meningókokkasýkingu hjá sjúklingum sem nota Ultomiris færðu „sjúklingskort“, sem þú þarft alltaf að hafa meðferðis, þar sem tilgreind eru mikilvæg einkenni meningókokkasýkingar/sýklasóttar/heilabólgu.

Ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum áttu að láta læknum vita án tafar:

- höfuðverk með ógleði eða uppköstum
- höfuðverk og hita
- höfuðverk ásamt stífleika í hálsi eða baki
- hita
- hita og útbrot
- ringlun
- vöðvaverki með flensulíkum einkennum
- augun verða viðkvæm fyrir ljósi.

Meðferð við meningókokkasýkingu á ferðalögum

Ef þú ert að ferðast á afskekktum stöðum þar sem þú hefur ekki tök á að hafa samband við lækinn eða munt um tíma ekki hafa tök á að fá læknishjálp, getur lækinn ávísað sýklalyfi gegn *Neisseria meningitidis* sem þú hefur með þér. Ef þú færð einhver þeirra einkenna sem tilgreind eru hér að ofan ættirðu að taka sýklalyfjakúrinn samkvæmt fyrirmælum læknisins. Hafðu í huga að þú ættir samt sem áður að leita til læknis svo fljótt sem auðið er, jafnvel þótt þér líði betur eftir að hafa tekið sýklalyfin.

Sýkingar

Láttu lækinn vita, áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris, ef þú hefur einhverjar sýkingar.

Innrennslistengd viðbrögð

Þegar Ultomiris er gefið gæti það valdið viðbrögðum við innrennslisgjöfinni (dreypinu) (innrennslisviðbrögðum) svo sem höfuðverk, verkjum í mjóbaki og innrennslistengdum verkjum. Sumir sjúklingar geta fengið ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi, alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli).

Börn og unglingar

Sjúklinga yngri en 18 ára skal bólusetja gegn *Haemophilus influenzae* og pneumókokkasýkingum.

Aldraðir

Ekki er þörf á sérstökum varúðarráðstöfunum við meðferð sjúklinga sem eru 65 ára og eldri, þó að reynsla af notkun Ultomiris í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með PNH, aHUS eða NMOSD sé takmörkuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Ultomiris

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Konur sem geta orðið þungaðar

Áhrif lyfsins á ófætt barn eru ekki þekkt. Því eiga konur sem geta orðið þungaðar að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 8 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga / brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með notkun Ultomiris á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ultomiris inniheldur natríum

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, inniheldur lyfið 0,18 g af natríum (aðalefnið í matarsalti) í 72 ml, í hámarksskammti. Þetta jafngildir 9,1% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu sem ráðlögð er fyrir fullorðna.

Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Ultomiris inniheldur pólýsorbit

Lyfið inniheldur 5,5 mg af pólýsorbiti 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,53 mg/kg. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvað þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á Ultomiris

Að minnsta kosti 2 vikum áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris mun lækinn gefa þér bóluefni gegn meningókokkasýkingum ef þú hefur ekki fengið bólusetningu áður eða ef bólusetningin þín er ekki lengur virk. Ef þú færð ekki bólusetningu að minnsta kosti 2 vikum áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris mun lækinn ávísar sýklalyfjum þangað til 2 vikum eftir að þú hefur fengið bólusetningu, til að draga úr hættu á sýkingu.

Ef barnið þitt er yngra en 18 ára mun lækinn gefa því bóluefni (ef það hefur ekki þegar verið gert) gegn sýkingum af völdum *Haemophilus influenzae* og pneumókokka samkvæmt ráðleggingum um bólusetningar fyrir hvern aldurshóp í hverju landi.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Lækinn mun reikna út stærð skammtsins af Ultomiris, sem fer eftir líkamsþyngd þinni, eins og sýnt er í töflu 1. Fyrsti skammturinn nefnist hleðsluskammtur. Tveimur vikum eftir að þú færð hleðsluskammtinn muntu fá viðhaldsskammt af Ultomiris og það verður endurtekið á 8 vikna fresti hjá sjúklingum yfir 20 kg og á 4 vikna fresti hjá sjúklingum undir 20 kg.

Ef þú hefur verið á meðferð með öðru lyfi við PNH, aHUS, gMG eða NMOSD sem nefnist eculizumab átt þú að fá hleðsluskammtinn 2 vikum eftir síðustu innrennslisgjöf af eculizumabi.

Tafla 1: Ultomiris skammtaáætlun á grundvelli líkamsþyngdar

Líkamsþyngd á bilinu (kg)	Hleðsluskammtur (mg)	Viðhaldsskammtur (mg)
10 til minna en 20 ^a	600	600
20 til minna en 30 ^a	900	2100
30 til minna en 40 ^a	1200	2700
40 til minna en 60	2400	3000
60 til minna en 100	2700	3300
yfir 100	3000	3600

^a Aðeins fyrir sjúklinga með PNH og aHUS.

Ultomiris er gefið með innrennsli (dreypi) í æð. Innrennslisgjöfin tekur um það bil 45 mínútur.

Ef notaður er stærri skammtur af Ultomiris en mælt er fyrir um

Ef grunur leikur á að stærri skammtur af Ultomiris en mælt er fyrir um hafi verið gefinn fyrir slysi, skal leita ráða hjá læknum.

Ef gleymist að fara og fá Ultomiris

Ef gleymist að fara og fá lyfið á að hafa samband við lækinn án tafar til að fá leiðbeiningar hans og lesa næsta kafla hér að neðan „Ef hætt er að nota Ultomiris“.

Ef hætt er að nota Ultomiris við PNH

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það getur það valdið því að einkenni PNH komi aftur og séu alvarlegri. Lækinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Lækinn mun vilja fylgjast náið með þér í að minnsta kosti 16 vikur.

Áhættan af því að hætta notkun Ultomiris er m.a. sú að aukning verður á eyðingu rauðra blóðkorna, en það getur valdið:

- Hækkun á gildum laktat dehydrogenasa (LDH), sem sýnir eyðingu rauðra blóðkorna
- Verulegri fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Dökku þvagi
- Þreytu
- Kvíðverkjum
- Mæði
- Kyngingarerfiðleikum
- Rístruflunum (getuleysi)
- Ringlun eða breytingu á árvekni þinni
- Brjóstverk eða hjartaöng

- Aukningu á kreatínínþéttni í sermi (nýrnavandamál), eða
- Blóðtappa (blóðsega).

Hafið samband við lækinn ef vart verður einhverra þessara einkenna.

Ef hætt er að nota Ultomiris við aHUS

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það kann það að valda því að einkennum aHUS komi aftur. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Læknirinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Áhættan af því að hætta notkun Ultomiris er m.a. að aukning verður á skemmdum í smáum æðum, en það getur valdið:

- Verulegri fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Verulegri aukningu á eyðingu rauðra blóðfrumna
- Hækkun á gildum laktat dehydógenasa (LDH), sem sýnir eyðingu rauðra blóðkorna
- Minni þvaglátum (nýrnavandamál)
- Aukningu á kreatínínþéttni í sermi (nýrnavandamál)
- Ringlun eða breytingu á árvekni
- Breytingu á sjón
- Brjóstverk eða hjartaöng
- Mæði
- Kviðverkjum, niðurgangi, eða
- Blóðtappa (blóðsega).

Hafðu samband við lækinn ef vart verður einhverra þessara einkenna.

Ef hætt er að nota Ultomiris við gMG

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það kann það að valda því að einkennum gMG komi fram. Ræddu við lækinn áður en þú hættir að nota Ultomiris. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Læknirinn mun einnig vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Ef hætt er að nota Ultomiris við NMOSD

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það kann það að valda bakslagi NMOSD. Ræddu við lækinn áður en þú hættir að nota Ultomiris. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Læknirinn mun einnig vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlegar aukaverkanir og útskýra áhættu og ávinning af Ultomiris áður en meðferð hefst.

Alvarlegar aukaverkanir

Alvarlegasta aukaverkunin er meningókokkasýking, þ.m.t. meningókokkasýklasótt og heilabólga af völdum meningókokka.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af einkennum meningókokkasýkingar (sjá kafla 2 Einkenni meningókokkasýkingar) skaltu láta lækinn vita samstundis.

Aðrar aukaverkanir

Ef þú ert ekki viss um hvað átt er við með aukaverkunum hér á eftir, fáðu þá lækinn til að útskýra þær fyrir þér.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Sundl
- Niðurgangur, ógleði, kviðverkir
- Hiti, þreytutilfinning (þreyta)
- Sýking í efri öndunarvegi
- Venjulegt kvef (nefkoksbólga)
- Bakverkir, liðverkir
- Þvagfærasýking

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Uppköst, óþægindi í maga eftir máltíðir (meltingarónot)
- Ofsakláði, útbrot, kláði í húð
- Vöðvaverkir og sinadráttur
- Inflúensulík einkenni, kuldahrollur, þróttleysi
- Innrennslistengd viðbrögð
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Meningókokkasýking
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli (bráðafnæmisviðbrögð)
- Dreifð gónókokkasýking

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ultomiris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C–8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn skal nota lyfið strax, þ.e. innan 24 klukkustunda ef það er geymt í kæli eða innan 4 klukkustunda ef það er geymt við stofuhita.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ultomiris inniheldur

- Virka efnið er ravulizumab. Hvert hettuglas af lausn inniheldur 1.100 mg af ravulizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru: natríumfosfat tvíbasískt sjöhýdrat (E 339), natríumfosfat einbasískt einhýdrat (E 339), pólýsorbit 80 (E 433), argínín og súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

Lyfið inniheldur natríum og pólýsorbit 80 (sjá kafla 2 „Ultomiris inniheldur natríum“ og „Ultomiris inniheldur pólýsorbit“).

Lýsing á útliti Ultomiris og pakkningastærðir

Ultomiris er afgreitt sem innrennslisþykkni, lausn (11 ml í hettuglasi – pakkningastærð með 1 hettuglasi).

Ultomiris er gegnsæ, tær eða gulleit lausn, því sem næst laus við agnir.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum
Meðhöndlun Ultomiris 1.100 mg/11 ml innrennslisþykkis, lausnar

1- Hvernig er Ultomiris afgreitt?

Hvert hettuglas af Ultomiris inniheldur 1.100 mg af virku efni í 11 ml lausn af lyfinu.

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

2- Áður en lyfið er gefið

Þynning á að fara fram samkvæmt góðum starfsvenjum, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi menntun á að undirbúa Ultomiris til gjafar að viðhafðri smitgát.

- Skyggna skal Ultomiris lausnina með tilliti til agna og litabreytinga.
- Draga skal það magn af Ultomiris sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum með sæfðri sprautu.
- Flytjið ráðlagðan skammt yfir í innrennslispoka.
- Þynnið Ultomiris þangað til lokastyrkleikinn verður 50 mg/ml (upphaflegur styrkleiki deilt með 2) með því að bæta viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í innrennslispokann samkvæmt leiðbeiningunum í töflunni hér að neðan.

Tafla 1: Viðmiðunartafla fyrir gjöf hleðsluskammts

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Hleðslu-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)	Lágmarkstími innrennslis mínútur (klst.)
≥ 10 til < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 til < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 til < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 til < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 til < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

^c Aðeins fyrir ábendingarnar PNH og aHUS.

Tafla 2: Viðmiðunartafla fyrir gjöf viðhaldsskammts

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Viðhalds-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)	Lágmarkstími innrennslis mínútur (klst.)
≥ 10 til < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 til < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 til < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 til < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 til < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

^c Aðeins fyrir ábendingarnar PNH og aHUS.

Tafla 3: Viðmiðunartafla fyrir gjöf viðbótarskammts

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Viðbótarskammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)	Lágmarkstími innrennslis mínútur (klst.)
≥ 40 til < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 til < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

- Hreyfið innrennslispokann sem inniheldur þynntu Ultomiris lausnina varlega til að tryggja fullkomna blöndun lyfsins og leysisins. Ultomiris má ekki hrista.
- Látið þynntu lausnina ná stofuhita (18 °C–25 °C) áður en hún er gefin með því að láta hana bíða í andrúmslofti í um það bil 30 mínútur.
- Þynnta lausn má ekki hita í örbylgjuofni eða með neinum öðrum hitagjafa en almennum stofuhita.
- Fargið öllu ónotuðu lyfi sem verður eftir í hettuglasi.
- Tilbúna lausn skal gefa strax eftir þynningu. Innrennslíð verður að gefa gegnum 0,2 µm síu. Eftir gjöf Ultomiris skal skola slönguna með 0,9% natríumklóríð stungulyfi, USP.
- Ef lyfið er ekki notað strax eftir þynningu má ekki geyma það lengur en í 24 klukkustundir við 2 °C–8 °C eða 4 klukkustundir við stofuhita og taka verður áætlaðan innrennslistíma með í reikninginn.

3- Lyfjagjöf

- Ultomiris má ekki gefa með inndælingu í bláæð.
- Ultomiris má eingöngu gefa með innrennslis í bláæð.
- Þynnta lausn af Ultomiris á að gefa með innrennslis í bláæð á um það bil 45 mínútum með lyfjadælu eða innrennslisdælu. Ekki er nauðsynlegt að verja þynntu lausnina af Ultomiris fyrir ljósi á meðan hún er gefin sjúklingnum.

Fylgjast skal með sjúklingnum í eina klukkustund eftir innrennslisgjöf. Ef aukaverkun á sér stað meðan á gjöf Ultomiris stendur má hægja á innrennslinu eða stöðva það að ákvörðun læknisins.

4- Sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun og geymslu

Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ultomiris 300 mg/3 ml innrennslisþykkni, lausn ravulizumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ultomiris og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ultomiris
3. Hvernig nota á Ultomiris
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ultomiris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ultomiris og við hverju það er notað

Hvað er Ultomiris

Ultomiris er lyf sem inniheldur virka efnið ravulizumab sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast einstofna mótefni og sem bindast ákveðnum efnum í líkamanum. Ravulizumab er hannað til þess að bindast C5 komplementpróteininu sem er hluti af varnarkerfi líkamans sem nefnist „komplementkerfið“.

Við hverju er Ultomiris notað

Ultomiris er notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum og börnum sem eru 10 kg eða meira að þyngd við sjúkdómi sem nefnist næturblóðrauðamiga sem kemur í köstum (Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria [PNH]), þ.m.t. sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með komplementhemli og sjúklingum sem hafa fengið eculizumab í að minnsta kosti síðastliðna 6 mánuði. Hjá sjúklingum með PNH er komplementkerfið ofvirkt og ræðst á rauðu blóðkornin sem getur valdið lágrí blóðkornatalningu (blóðleysi), þreytu, erfiðleikum í daglegu lífi, verkjum, kviðverkjum, dökku þvagi, mæði, erfiðleikum við að kyngja, rístruflunum og blóðtöppum. Með því að bindast og hamla C5 komplementpróteininu getur lyfið komið í veg fyrir að komplementpróteinin ráðist á rauð blóðkorn og þannig haft stjórn á einkennum sjúkdómsins.

Ultomiris er einnig notað við meðferð fullorðinna sjúklinga og barna sem eru 10 kg eða þyngri með ákveðna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á blóð og nýru og kallast ódæmigert blóðlýsupvageitrunarheilkenni (aHUS), þ.m.t. sjúklingum sem ekki hafa fengið meðferð með komplementhemli og sjúklingum sem hafa fengið eculizumab í að minnsta kosti 3 mánuði. Hjá sjúklingum með aHUS getur myndast bólga í nýrum og blóðæðum, þ.m.t. blóðflögum, en það getur valdið fækkun blóðfrumna (blóðflagnafæð og blóðleysi), skertri eða tapaðri nýrnastarfsemi, blóðtöppum, þreytu og erfiðleikum við daglegar athafnir. Ultomiris getur hindrað bólguviðbrögð líkamans sem ráðast á og eyðileggja viðkvæmar æðar og þannig haft stjórn á einkennum sjúkdómsins, þar á meðal nýrnaskaða.

Ultomiris er einnig notað við meðferð fullorðinna sjúklinga með ákveðna tegund sjúkdóms sem hefur áhrif á vöðvana sem kallast útbreitt vöðvaslensfár (generalised myasthenia gravis [gMG]). Hjá sjúklingum með gMG getur ónæmiskerfið ráðist á vöðvana og skemmt þá, sem getur valdið alvarlegum vöðvaslappleika, skertri sjón og hreyfigetu, mæði, mikilli þreytu, hættu á ásvelgingu og verulegri skerðingu á athöfnum daglegs lífs. Ultomiris getur hindrað bólguviðbrögð líkamans sem

ráðast á og eyðileggja vöðva til að bæta vöðvasamdrátt og draga þannig úr einkennum sjúkdómsins og áhrifum sjúkdómsins á athafnir daglegs lífs. Ultomiris er sérstaklega ætlað sjúklingum sem eru enn með einkennum þrátt fyrir aðrar meðferðir.

Ultomiris er einnig notað til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með sjúkdóm sem hefur aðallega áhrif á sjóntaug og mænu og kallast sjóntaugar- og mænubólguvilli (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)). Hjá sjúklingum með NMOSD ræðst ónæmiskerfið á sjóntaug og mænu og skemmir þær, sem getur valdið sjóntapi í öðru eða báðum augum, slappleika eða lömum í hand- eða fótleggjum, sársaukafullum krömpum, skertri skynjun, vandamálum með starfsemi þvagblöðru og ristils og verulegri skerðingu á athöfnum daglegs lífs. Ultomiris getur hindrað óeðlileg ónæmisviðbrögð líkamans, sem ráðast á og eyðileggja sjóntaug og mænu, sem dregur úr hættu á bakslagi eða kasti af NMOSD.

2. Áður en byrjað er að nota Ultomiris

Ekki má nota Ultomiris

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir ravulizumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú hefur ekki fengið bólusetningu gegn meningókokkasýkingu.
- Ef þú ert með meningókokkasýkingu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Ultomiris er notað.

Einkenni meningókokkasýkinga og annarra *Neisseria* sýkinga

Vegna þess að lyfið stoppar komplementkerfið, sem er hluti af vörnum líkamans gegn sýkingum, getur notkun Ultomiris aukið hættu á meningókokkasýkingum af völdum *Neisseria meningitidis*. Þetta eru alvarlegar sýkingar sem hafa áhrif á himnurnar sem umlykja heilann, sem geta valdið bólgu í heilanum (heilabólgu) og geta farið út í blóðið og dreifst um allan líkamann (sýklasótt).

Ráðfærðu þig við læknum áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris til þess að vera viss um að þú fái bólusetningu gegn *Neisseria meningitidis* að minnsta kosti 2 vikum fyrir upphaf meðferðar. Ef þú getur ekki fengið bólusetningu 2 vikum fyrir meðferð mun læknirinn ávísa sýklalyfjum til að minnka hættu á sýkingum þar til 2 vikum eftir að þú hefur fengið bólusetningu. Gættu þess að núverandi bólusetning þín gegn meningókokkum sé virk. Þú verður einnig að gera þér grein fyrir því að ekki er víst að bólusetning komi alltaf í veg fyrir þessa tegund sýkingar. Læknirinn kann að ákveða, í samræmi við opinberar ráðleggingar hér á landi, að þú þarfnist frekari ráðstafana til að koma í veg fyrir sýkingu.

Einkenni meningókokkasýkingar

Vegna þess að mikilvægt er að unnt sé að greina og meðhöndla án tafar meningókokkasýkingu hjá sjúklingum sem nota Ultomiris færðu „sjúklingskort“, sem þú þarft alltaf að hafa meðferðis, þar sem tilgreind eru mikilvæg einkenni meningókokkasýkingar/sýklasóttar/heilabólgu.

Ef þú færð einhver af eftirfarandi einkennum áttu að láta læknum vita án tafar:

- höfuðverk með ógleði eða uppköstum
- höfuðverk og hita
- höfuðverk ásamt stífleika í hálsi eða baki
- hita
- hita og útbrot
- ringlun
- vöðvaverki með flensulíkum einkennum
- augun verða viðkvæm fyrir ljósi.

Meðferð við meningókokkasýkingu á ferðalögum

Ef þú ert að ferðast á afskekktum stöðum þar sem þú hefur ekki tök á að hafa samband við lækinn eða munt um tíma ekki hafa tök á að fá læknishjálp, getur lækinn ávísað sýklalyfi gegn *Neisseria meningitidis* sem þú hefur með þér. Ef þú færð einhver þeirra einkenna sem tilgreind eru hér að ofan ættirðu að taka sýklalyfjakúrinn samkvæmt fyrirmælum læknisins. Hafðu í huga að þú ættir samt sem áður að leita til læknis svo fljótt sem auðið er, jafnvel þótt þér líði betur eftir að hafa tekið sýklalyfin.

Sýkingar

Láttu lækinn vita, áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris, ef þú hefur einhverjar sýkingar.

Innrennslistengd viðbrögð

Þegar Ultomiris er gefið gæti það valdið viðbrögðum við innrennslistengdinni (dreypinu) (innrennslistengd viðbrögðum) svo sem höfuðverk, verkjum í mjóbaki og innrennslistengdum verkjum. Sumir sjúklingar geta fengið ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðaofnæmi, alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli).

Börn og unglingar

Sjúklinga yngri en 18 ára skal bólusetja gegn *Haemophilus influenzae* og pneumókokkasýkingum.

Aldraðir

Ekki er þörf á sérstökum varúðarráðstöfunum við meðferð sjúklinga sem eru 65 ára og eldri, þó að reynsla af notkun Ultomiris í klínískum rannsóknum hjá öldruðum sjúklingum með PNH, aHUS eða NMOSD sé takmörkuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Ultomiris

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Konur sem geta orðið þungaðar

Áhrif lyfsins á ófætt barn eru ekki þekkt. Því eiga konur sem geta orðið þungaðar að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 8 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga / brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er mælt með notkun Ultomiris á meðgöngu eða hjá konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Ultomiris inniheldur natríum

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, inniheldur lyfið 0,18 g af natríum (aðalefnið í matarsalti) í 72 ml, í hámarksskammti. Þetta jafngildir 9,1% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu sem ráðlögð er fyrir fullorðna.

Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Ultomiris inniheldur pólýsorbit

Lyfið inniheldur 1,5 mg af pólýsorbiti 80 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,53 mg/kg. Pólýsorbit getur valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvað þekkt ofnæmi.

3. Hvernig nota á Ultomiris

Að minnsta kosti 2 vikum áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris mun lækinn gefa þér bóluefni gegn meningókokkasýkingum ef þú hefur ekki fengið bólusetningu áður eða ef bólusetningin þín er ekki lengur virk. Ef þú færð ekki bólusetningu að minnsta kosti 2 vikum áður en þú byrjar á meðferð með Ultomiris mun lækinn ávís sýklalyfjum þangað til 2 vikum eftir að þú hefur fengið bólusetningu, til að draga úr hættu á sýkingu.

Ef barnið þitt er yngra en 18 ára mun lækinn gefa því bóluefni (ef það hefur ekki þegar verið gert) gegn sýkingum af völdum *Haemophilus influenzae* og pneumókokka samkvæmt ráðleggingum um bólusetningar fyrir hvern aldurshóp í hverju landi.

Leiðbeiningar um rétta notkun

Lækinn mun reikna út stærð skammtsins af Ultomiris, sem fer eftir líkamsþyngd þinni, eins og sýnt er í töflu 1. Fyrsti skammturinn nefnist hleðsluskammtur. Tveimur vikum eftir að þú færð hleðsluskammtinn muntu fá viðhaldsskammt af Ultomiris og það verður endurtekið á 8 vikna fresti hjá sjúklingum yfir 20 kg og á 4 vikna fresti hjá sjúklingum undir 20 kg.

Ef þú hefur verið á meðferð með öðru lyfi við PNH, aHUS, gMG eða NMOSD sem nefnist eculizumab átt þú að fá hleðsluskammtinn 2 vikum eftir síðustu innrennslisgjöf af eculizumabi.

Tafla 1: Ultomiris skammtaáætlun á grundvelli líkamsþyngdar

Líkamsþyngd á bilinu (kg)	Hleðsluskammtur (mg)	Viðhaldsskammtur (mg)
10 til minna en 20 ^a	600	600
20 til minna en 30 ^a	900	2100
30 til minna en 40 ^a	1200	2700
40 til minna en 60	2400	3000
60 til minna en 100	2700	3300
yfir 100	3000	3600

^a Aðeins fyrir sjúklinga með PNH og aHUS.

Ultomiris er gefið með innrennsli (dreypi) í æð. Innrennslisgjöfin tekur um það bil 45 mínútur.

Ef notaður er stærri skammtur af Ultomiris en mælt er fyrir um

Ef grunur leikur á að stærri skammtur af Ultomiris en mælt er fyrir um hafi verið gefinn fyrir slysi, skal leita ráða hjá læknum.

Ef gleymist að fara og fá Ultomiris

Ef gleymist að fara og fá lyfið á að hafa samband við lækinn án tafar til að fá leiðbeiningar hans og lesa næsta kafla hér að neðan „Ef hætt er að nota Ultomiris“.

Ef hætt er að nota Ultomiris við PNH

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það getur það valdið því að einkenni PNH komi aftur og séu alvarlegri. Lækinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Lækinn mun vilja fylgjast náið með þér í að minnsta kosti 16 vikur.

Áhættan af því að hætta notkun Ultomiris er m.a. sú að aukning verður á eyðingu rauðra blóðkorna, en það getur valdið:

- Hækkun á gildum laktat dehydrogenasa (LDH), sem sýnir eyðingu rauðra blóðkorna
- Verulegri fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- Dökku þvagi
- Þreytu
- Kvíðverkjum
- Mæði
- Kyngingarerfiðleikum
- Rístruflunum (getuleysi)
- Ringlun eða breytingu á árvekni þinni
- Brjóstverk eða hjartaöng

- Aukningu á kreatínínþéttni í sermi (nýrnavandamál), eða
- Blóðtappa (blóðsega).

Hafið samband við lækinn ef vart verður einhverra þessara einkenna.

Ef hætt er að nota Ultomiris við aHUS

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það kann það að valda því að einkennum aHUS komi aftur. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Læknirinn mun vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Áhættan af því að hætta notkun Ultomiris er m.a. að aukning verður á skemmdum í smáum æðum, en það getur valdið:

- Verulegri fækkun blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Verulegri aukningu á eyðingu rauðra blóðfrumna
- Hækkun á gildum laktat dehydógenasa (LDH), sem sýnir eyðingu rauðra blóðkorna
- Minni þvaglátum (nýrnavandamál)
- Aukningu á kreatínínþéttni í sermi (nýrnavandamál)
- Ringlun eða breytingu á árvekni
- Breytingu á sjón
- Brjóstverk eða hjartaöng
- Mæði
- Kviðverkjum, niðurgangi, eða
- Blóðtappa (blóðsega).

Hafðu samband við lækinn ef vart verður einhverra þessara einkenna.

Ef hætt er að nota Ultomiris við gMG

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það kann það að valda því að einkennum gMG komi fram. Ræddu við lækinn áður en þú hættir að nota Ultomiris. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Læknirinn mun einnig vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Ef hætt er að nota Ultomiris við NMOSD

Ef hlé verður á notkun Ultomiris eða hætt er að nota það kann það að valda bakslagi NMOSD. Ræddu við lækinn áður en þú hættir að nota Ultomiris. Læknirinn mun ræða um mögulegar aukaverkanir við þig og útskýra áhættuna. Læknirinn mun einnig vilja fylgjast nákvæmlega með þér.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlegar aukaverkanir og útskýra áhættu og ávinning af Ultomiris áður en meðferð hefst.

Alvarlegar aukaverkanir

Alvarlegasta aukaverkunin er meningókokkasýking, þ.m.t. meningókokkasýklasótt og heilabólga af völdum meningókokka.

Ef þú finnur fyrir einhverjum af einkennum meningókokkasýkingar (sjá kafla 2 Einkenni meningókokkasýkingar) skaltu láta lækinn vita samstundis.

Aðrar aukaverkanir

Ef þú ert ekki viss um hvað átt er við með aukaverkunum hér á eftir, fáðu þá lækinn til að útskýra þær fyrir þér.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur
- Sundl
- Niðurgangur, ógleði, kviðverkir
- Hiti, þreytutilfinning (þreyta)
- Sýking í efri öndunarvegi
- Venjulegt kvef (nefkoksbólga)
- Bakverkir, liðverkir
- Þvagfærasýking

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Uppköst, óþægindi í maga eftir máltíðir (meltingarónot)
- Ofsakláði, útbrot, kláði í húð
- Vöðvaverkir og sinadráttur
- Inflúensulík einkenni, kuldahrollur, þróttleysi
- Innrennslistengd viðbrögð
- Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Meningókokkasýking
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð sem valda öndunarerfiðleikum eða sundli (bráðaofnæmisviðbrögð)
- Dreifð gónókokkasýking

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ultomiris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“.

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2 °C–8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir þynningu með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn skal nota lyfið strax, þ.e. innan 24 klukkustunda ef það er geymt í kæli eða innan 4 klukkustunda ef það er geymt við stofuhita.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ultomiris inniheldur

- Virka efnið er ravulizumab. Hvert hettuglas af lausn inniheldur 300 mg af ravulizumabi.
- Önnur innihaldsefni eru: natríumfosfat tvíbasískt sjöhydrat (E 339), natríumfosfat einbasískt einhydrat (E 339), pólýsorbit 80 (E 433), argínín og súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

Lyfið inniheldur natríum og pólýsorbit 80 (sjá kafla 2 „Ultomiris inniheldur natríum“ og „Ultomiris inniheldur pólýsorbit“).

Lýsing á útliti Ultomiris og pakkningastærðir

Ultomiris er afgreitt sem innrennslisþykkni, lausn (3 ml í hettuglasi – pakkningastærð með 1 hettuglasi).

Ultomiris er gegnsæ, tær eða gulleit lausn, því sem næst laus við agnir.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um notkun ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum Meðhöndlun Ultomiris 300 mg/3 ml innrennslisþykkis, lausnar

1- Hvernig er Ultomiris afgreitt?

Hvert hettuglas af Ultomiris inniheldur 300 mg af virku efni í 3 ml lausn af lyfinu.

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

2- Áður en lyfið er gefið

Þynning á að fara fram samkvæmt góðum starfsvenjum, sérstaklega með tilliti til smitgátar.

Heilbrigðisstarfsmaður með viðeigandi menntun á að undirbúa Ultomiris til gjafar að viðhafðri smitgát.

- Skyggna skal Ultomiris lausnina með tilliti til agna og litabreytinga.
- Draga skal það magn af Ultomiris sem þarf úr hettuglasinu/hettuglösunum með sæfðri sprautu.
- Flytjið ráðlagðan skammt yfir í innrennslispoka.
- Þynnið Ultomiris þangað til lokastyrkleikinn verður 50 mg/ml (upphaflegur styrkleiki deilt með 2) með því að bæta viðeigandi magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn í innrennslispokann samkvæmt leiðbeiningunum í töflunni hér að neðan.

Tafla 1: Viðmiðunartafla fyrir gjöf hleðsluskammts

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Hleðslu-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)	Lágmarkstími innrennslis mínútur (klst.)
≥ 10 til < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 til < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 til < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 til < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 til < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

^c Aðeins fyrir ábendingarnar PNH og aHUS.

Tafla 2: Viðmiðunartafla fyrir gjöf viðhaldsskammts

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Viðhalds-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildarrúmmál (ml)	Lágmarkstími innrennslis mínútur (klst.)
≥ 10 til < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 til < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 til < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 til < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 til < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

^c Aðeins fyrir ábendingarnar PNH og aHUS.

Tafla 3: Viðmiðunartafla fyrir gjöf viðbótarskammts

Líkamsþyngd á bilinu (kg) ^a	Viðbótar-skammtur (mg)	Rúmmál (ml) Ultomiris	Rúmmál NaCl leysis ^b (ml)	Heildar-rúmmál (ml)	Lágmarkstími innrennslis mínútur (klst.)
≥ 40 til < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 til < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Líkamsþyngd þegar meðferðin fer fram.

^b Ultomiris á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

- Hreyfið innrennslispokann sem inniheldur þynntu Ultomiris lausnina varlega til að tryggja fullkomna blöndun lyfsins og leysisins. Ultomiris má ekki hrista.
- Látið þynntu lausnina ná stofuhita (18 °C–25 °C) áður en hún er gefin með því að láta hana bíða í andrúmslofti í um það bil 30 mínútur.
- Þynnta lausn má ekki hita í örbylgjuofni eða með neinum öðrum hitagjafa en almennum stofuhita.
- Fargið öllu ónotuðu lyfi sem verður eftir í hettuglasi.
- Tilbúna lausn skal gefa strax eftir þynningu. Innrennslid verður að gefa gegnum 0,2 µm síu. Eftir gjöf Ultomiris skal skola slönguna með 0,9% natríumklóríð stungulyfi, USP.
- Ef lyfið er ekki notað strax eftir þynningu má ekki geyma það lengur en í 24 klukkustundir við 2 °C–8 °C eða 4 klukkustundir við stofuhita og taka verður áætlaðan innrennslistíma með í reikninginn.

3- Lyfjagjöf

- Ultomiris má ekki gefa með inndælingu í bláæð.
- Ultomiris má eingöngu gefa með innrennslis í bláæð.
- Þynnta lausn af Ultomiris á að gefa með innrennslis í bláæð á um það bil 45 mínútum með lyfjadælu eða innrennslisdælu. Ekki er nauðsynlegt að verja þynntu lausnina af Ultomiris fyrir ljósi á meðan hún er gefin sjúklingnum.

Fylgjast skal með sjúklingnum í eina klukkustund eftir innrennslisgjöf. Ef aukaverkun á sér stað meðan á gjöf Ultomiris stendur má hægja á innrennslinu eða stöðva það að ákvörðun læknisins.

4- Sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun og geymslu

Geymið í kæli (2 °C–8 °C). Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.