

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione
Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione
Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ultomiris è una formulazione a base di ravulizumab, prodotto in colture cellulari di ovaio di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 3 mL contiene 300 mg di ravulizumab (100 mg/mL).
Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 50 mg/mL.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (4,6 mg per il flaconcino da 3 mL)

Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 11 mL contiene 1 100 mg di ravulizumab (100 mg/mL).
Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 50 mg/mL.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (16,8 mg per il flaconcino da 11 mL)

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Ogni flaconcino da 30 mL contiene 300 mg di ravulizumab (10 mg/mL).
Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 5 mg/mL.

Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (115 mg per il flaconcino da 30 mL)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Soluzione traslucida, da limpida a colore giallastro, con pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Soluzione da limpida a traslucida, di colore leggermente biancastro, con pH 7,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da EPN:

- in pazienti con emolisi e uno o più sintomi clinici indicativi di un'elevata attività di malattia
- in pazienti clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno gli ultimi 6 mesi.

Sindrome emolitica uremica atipica (SEUa)

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da SEUa che sono naïve agli inibitori del complemento o che sono stati trattati con eculizumab per almeno 3 mesi e hanno evidenziato una risposta a eculizumab.

Miastenia gravis generalizzata (MGg)

Ultomiris è indicato come terapia aggiuntiva alla terapia standard per il trattamento di pazienti adulti affetti da MGg e positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR).

Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (*Neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)

Ultomiris è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da NMOSD positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ravulizumab deve essere somministrato da un operatore sanitario e sotto la supervisione di un medico esperto nella gestione di pazienti con patologie ematologiche, renali, neuromuscolari o neuroinfiammatorie.

Posologia

Pazienti adulti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD

Il regime posologico raccomandato consiste in una dose di carico, seguita da dosi di mantenimento, somministrate mediante infusione endovenosa. Le dosi da somministrare si basano sul peso corporeo del paziente, come indicato nella Tabella 1. Per i pazienti adulti (≥ 18 anni di età), le dosi di mantenimento devono essere somministrate una volta ogni 8 settimane, a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della dose di carico.

Lo schema di somministrazione può variare occasionalmente di ± 7 giorni rispetto al giorno di infusione programmato (eccetto per la prima dose di mantenimento di ravulizumab), ma la dose successiva deve essere somministrata secondo lo schema originario.

Tabella 1: Regime posologico di ravulizumab in base al peso corporeo per pazienti adulti con peso corporeo superiore o pari a 40 kg

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di carico (mg)	Dose di mantenimento (mg)*	Intervallo di somministrazione
da ≥ 40 a < 60	2 400	3 000	Ogni 8 settimane
da ≥ 60 a < 100	2 700	3 300	Ogni 8 settimane
≥ 100	3 000	3 600	Ogni 8 settimane

*La prima dose di mantenimento è somministrata 2 settimane dopo la dose di carico.

Le istruzioni per l'inizio del trattamento in pazienti naïve al trattamento con inibitori del complemento o che provengono dalla terapia con eculizumab sono riportate nella Tabella 2.

Tabella 2: Istruzioni per l'inizio del trattamento con ravulizumab

Popolazione	Dose di carico di ravulizumab in base al peso corporeo	Tempistica della prima dose di mantenimento di ravulizumab in base al peso corporeo
Attualmente non in trattamento con ravulizumab o eculizumab	All'inizio del trattamento	2 settimane dopo la dose di carico di ravulizumab
Attualmente in trattamento con eculizumab	Al momento della successiva dose di eculizumab programmata	2 settimane dopo la dose di carico di ravulizumab

Pazienti pediatrici con EPN o SEUa

Pazienti pediatrici con peso corporeo ≥ 40 kg

Questi pazienti devono essere trattati secondo le raccomandazioni posologiche valide per gli adulti (vedere Tabella 1).

Pazienti pediatrici con peso corporeo da ≥ 10 kg a < 40 kg

Le dosi basate sul peso corporeo e gli intervalli di somministrazione per i pazienti pediatrici da ≥ 10 kg a < 40 kg sono riportati nella Tabella 3.

Per i pazienti che passano dalla terapia con eculizumab a quella con ravulizumab, la dose di carico di ravulizumab deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima infusione di eculizumab; le dosi di mantenimento devono essere poi somministrate secondo il regime posologico in base al peso corporeo riportato nella Tabella 3, a partire da 2 settimane dopo la somministrazione della dose di carico.

Tabella 3: Regime posologico di ravulizumab in base al peso corporeo per pazienti pediatrici affetti da EPN o SEUa di peso inferiore a 40 kg

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di carico (mg)	Dose di mantenimento (mg)*	Intervallo di somministrazione
da ≥ 10 a < 20	600	600	Ogni 4 settimane
da ≥ 20 a < 30	900	2 100	Ogni 8 settimane
da ≥ 30 a < 40	1 200	2 700	Ogni 8 settimane

*La prima dose di mantenimento è somministrata 2 settimane dopo la dose di carico.

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti pediatrici affetti da EPN di peso inferiore a 30 kg. La posologia raccomandata per questi pazienti si basa sulla posologia utilizzata per i pazienti pediatrici affetti da SEUa, secondo i dati di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD) disponibili nei pazienti affetti da SEUa ed EPN trattati con ravulizumab.

L'EPN è una malattia cronica e si raccomanda di continuare il trattamento con ravulizumab per tutta la vita del paziente, a meno che l'interruzione di ravulizumab non sia clinicamente indicata (vedere paragrafo 4.4).

Nella SEUa, il trattamento con ravulizumab per risolvere le manifestazioni di microangiopatia trombotica (MAT) deve avere una durata minima di 6 mesi, oltre la quale la durata del trattamento deve essere considerata singolarmente per ogni paziente. I pazienti che presentano un rischio più elevato di recidiva di MAT, come determinato dall'operatore sanitario curante (o come clinicamente indicato), possono richiedere una terapia cronica (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti adulti affetti da MGg o NMOSD, il trattamento con ravulizumab è stato studiato unicamente nel contesto della somministrazione cronica (vedere paragrafo 4.4).

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti affetti da MGg con malattia di classe V alla scala MGFA.

Somministrazione supplementare successivamente al trattamento con scambio plasmatico (SP), plasmaferesi (PP) o immunoglobulina per via endovenosa (IVIg)

È stato dimostrato che lo scambio plasmatico (SP), la plasmaferesi (PP) e la somministrazione di immunoglobulina per via endovenosa (IVIg) riducono i livelli sierici di ravulizumab. Una dose supplementare di ravulizumab è richiesta nel contesto di SP, PP o IVIg (Tabella 4).

Tabella 4: Dose supplementare di ravulizumab dopo PP, SP o IVIg

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di ravulizumab più recente (mg)	Dose supplementare (mg) dopo ogni intervento di SP o PP	Dose supplementare (mg) dopo il termine di un ciclo di IVIg
da ≥ 40 a < 60	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
da ≥ 60 a < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Tempistica della dose supplementare di ravulizumab		Entro 4 ore dopo ogni intervento di SP o PP	Entro 4 ore dal termine di un ciclo di IVIg

Sigle: IVIg = immunoglobulina per via endovenosa; kg = chilogrammo; SP = scambio plasmatico; PP = plasmaferesi.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD di età pari o superiore a 65 anni. Non esistono prove che indichino la necessità di adottare precauzioni particolari per il trattamento della popolazione geriatrica, sebbene l'esperienza con ravulizumab nei pazienti anziani con EPN, SEUa o NMOSD negli studi clinici sia limitata.

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica; tuttavia, i dati farmacocinetici suggeriscono che non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab nei bambini con peso corporeo inferiore a 10 kg affetti da EPN o SEUa non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 4.8, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione per la posologia.

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab in bambini affetti da MGg o NMOSD non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa.

Questo medicinale deve essere somministrato tramite un filtro da 0,2 μm e non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o in bolo.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con Ultomiris 300 mg/3 mL o 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione.

Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Ultomiris concentrato per soluzione per infusione è fornito in flaconcini da 3 mL e 11 mL (100 mg/mL) e deve essere diluito a una concentrazione finale di 50 mg/mL. Dopo la diluizione, Ultomiris deve essere somministrato per infusione endovenosa con una pompa a siringa o una pompa a infusione nell'arco di un periodo minimo compreso tra 0,17 e 1,3 ore (da 10 a 75 minuti) a seconda del peso corporeo (vedere Tabella 5 e Tabella 6 di seguito).

Tabella 5: Velocità di somministrazione della dose di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di carico (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)	Dose di mantenimento (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
da ≥ 20 a < 30 ^b	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
da ≥ 30 a < 40 ^b	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
da ≥ 40 a < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
da ≥ 60 a < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 6: Velocità di somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose supplementare ^b (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
da ≥ 60 a < 100	600	12 (0,20)
	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Fare riferimento alla Tabella 4 per la scelta della dose supplementare di ravulizumab.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Ultomiris concentrato per soluzione per infusione è fornito in flaconcino da 30 mL (10 mg/mL) e deve essere diluito a una concentrazione finale di 5 mg/mL. Dopo la diluizione, Ultomiris deve essere somministrato per infusione endovenosa con una pompa a siringa o una pompa a infusione nell'arco di un periodo minimo compreso tra 0,4 e 3,3 ore a seconda del peso corporeo (da 22 a 194 minuti) (vedere Tabella 7 e Tabella 8 di seguito).

Tabella 7: Velocità di somministrazione della dose di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di carico (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)	Dose di mantenimento (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a $< 20^b$	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
da ≥ 20 a $< 30^b$	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
da ≥ 30 a $< 40^b$	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
da ≥ 40 a < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,4)
da ≥ 60 a < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 8: Velocità di somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose supplementare ^b (mg)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	600	30 (0,5)
	1 200	60 (1,0)
	1 500	72 (1,2)
da ≥ 60 a < 100	600	23 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Fare riferimento alla Tabella 4 per la scelta della dose supplementare di ravulizumab.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con infezione da *Neisseria meningitidis* non risolta all'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
- Pazienti non attualmente vaccinati contro *Neisseria meningitidis*, a meno che non ricevano un trattamento profilattico con antibiotici appropriati fino a 2 settimane dopo la vaccinazione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezione meningococcica grave

A causa del suo meccanismo d'azione, l'uso di ravulizumab aumenta la suscettibilità del paziente all'infezione/sepsi meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Può verificarsi un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro l'infezione meningococcica almeno due settimane prima di iniziare il trattamento con ravulizumab, a meno che il rischio di ritardare la terapia con ravulizumab non superi il rischio di sviluppare un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con ravulizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono ricevere una profilassi antibiotica appropriata fino a

2 settimane dopo la vaccinazione. Per prevenire i sierogruppi meningococcici comunemente patogeni, si raccomandano i vaccini contro i sierogruppi A, C, Y, W135 e B, ove disponibili. I pazienti devono essere vaccinati o rivaccinati in accordo alle vigenti linee guida nazionali sulla vaccinazione. Se il paziente passa dal trattamento con eculizumab a quello con ravulizumab, i medici devono verificare che la vaccinazione contro il meningococco sia ancora valida in base alle linee guida nazionali sulla vaccinazione.

La vaccinazione può non essere sufficiente a prevenire l'infezione meningococcica. Devono essere considerate le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. Casi di infezione/sepsi meningococcica gravi o fatali sono stati segnalati in pazienti trattati con ravulizumab e in pazienti trattati con altri inibitori del complemento terminale. Tutti i pazienti devono essere monitorati per rilevare segni precoci di infezione e sepsi meningococcica, valutati immediatamente in caso di sospetta infezione e trattati con antibiotici appropriati. I pazienti devono essere informati di questi segni e sintomi e della necessità di consultare immediatamente il medico. I medici devono fornire ai pazienti un opuscolo informativo e una scheda per il paziente.

Immunizzazione

Prima di iniziare la terapia con ravulizumab, si raccomanda di procedere alla vaccinazione dei pazienti in accordo alle linee guida di vaccinazione vigenti.

La vaccinazione può attivare ulteriormente il complemento. Di conseguenza, i pazienti con malattie complemento-mediate possono manifestare un aumento di segni e sintomi della malattia sottostante. Pertanto, i pazienti devono essere attentamente monitorati in relazione ai sintomi della malattia dopo la vaccinazione raccomandata.

I pazienti di età inferiore a 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco e devono aderire rigorosamente alle raccomandazioni nazionali sulla vaccinazione per ogni fascia d'età.

Altre infezioni sistemiche

La terapia con ravulizumab deve essere somministrata con cautela in pazienti con infezioni sistemiche in fase attiva. Ravulizumab blocca l'attivazione del complemento terminale; pertanto, i pazienti possono manifestare una maggiore suscettibilità alle infezioni causate da batteri della specie *Neisseria* e da batteri capsulati. Sono state segnalate infezioni gravi da batteri della specie *Neisseria* (diversi da *Neisseria meningitidis*), incluse infezioni gonococciche disseminate.

Ai pazienti devono essere fornite le informazioni presenti nel foglio illustrativo, al fine di sensibilizzarli in merito alle potenziali infezioni gravi e ai relativi segni e sintomi. I medici devono fornire consulenza ai pazienti in merito alla prevenzione della gonorrea.

Reazioni correlate a infusione

La somministrazione di ravulizumab può provocare reazioni sistemiche correlate a infusione e reazioni allergiche o da ipersensibilità, inclusa anafilassi (vedere paragrafo 4.8).

In caso di reazione sistemica correlata a infusione, se compaiono segni di instabilità cardiovascolare o compromissione respiratoria, la somministrazione di ravulizumab deve essere interrotta e devono essere istituite adeguate misure di supporto.

Interruzione del trattamento per l'EPN

Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con ravulizumab, devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di emolisi intravascolare grave, identificata da livelli di LDH (lattato deidrogenasi) elevati accompagnati da un'improvvisa riduzione delle dimensioni del clone EPN o dell'emoglobina, oppure dalla ricomparsa di sintomi quali stanchezza, emoglobinuria,

dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile. I pazienti che interrompono il trattamento con ravulizumab devono essere monitorati per almeno 16 settimane al fine di rilevare emolisi e altre reazioni. Se compaiono segni e sintomi di emolisi dopo l'interruzione, inclusi elevati livelli di LDH, considerare la ripresa del trattamento con ravulizumab.

Interruzione del trattamento per la SEUa

Non esistono dati specifici sull'interruzione di ravulizumab. In uno studio osservazionale prospettico a lungo termine, l'interruzione del trattamento con inibitori della frazione C5 del complemento (eculizumab) ha determinato un tasso di recidiva di MAT 13,5 volte superiore e ha evidenziato una tendenza alla riduzione della funzionalità renale, rispetto ai pazienti che hanno continuato il trattamento.

Qualora sia necessario interrompere il trattamento con ravulizumab, i pazienti devono essere strettamente e continuativamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di MAT. Tuttavia, il monitoraggio può essere insufficiente a prevedere o prevenire le complicanze gravi della MAT. Le complicanze della MAT post-interruzione possono essere identificate da una delle seguenti osservazioni:

- vengono osservati in concomitanza almeno 2 dei seguenti risultati di laboratorio: diminuzione della conta piastrinica del 25% o più rispetto al basale o alla conta piastrinica di picco durante il trattamento con ravulizumab; aumento della creatinina sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con ravulizumab; oppure aumento dell'LDH sierica del 25% o più rispetto al basale o al nadir durante il trattamento con ravulizumab (i risultati devono essere confermati da una seconda misurazione)

Oppure

- uno dei seguenti sintomi di MAT: alterazione dello stato mentale o crisi convulsive, o altre manifestazioni extrarenali della MAT, incluse anomalie cardiovascolari, pericardite, sintomi gastrointestinali/diarrea; o trombosi.

Qualora si verificano complicanze della MAT dopo l'interruzione di ravulizumab, si dovrebbe considerare la ripresa del trattamento con ravulizumab iniziando con la dose di carico e con la dose di mantenimento (vedere paragrafo 4.2).

Interruzione del trattamento per la MGg

Poiché la MGg è una malattia cronica, i pazienti che traggono beneficio dal trattamento con ravulizumab e interrompono tale trattamento devono essere monitorati per i sintomi della malattia sottostante. Se i sintomi di MGg si manifestano dopo l'interruzione del trattamento, deve essere considerato il riavvio del trattamento con ravulizumab.

Interruzione del trattamento per la NMOSD

Poiché la NMOSD è una malattia cronica, i pazienti che traggono beneficio dal trattamento con ravulizumab e interrompono tale trattamento devono essere monitorati per i sintomi di una recidiva della NMOSD. Se i sintomi della NMOSD si ripresentano dopo l'interruzione del trattamento, deve essere considerato il riavvio del trattamento con ravulizumab.

Passaggio da eculizumab a ravulizumab

Nei pazienti affetti da MGg che non rispondono al regime posologico approvato di eculizumab, il trattamento con ravulizumab non è raccomandato.

Contenuto di sodio

Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 0,18 g di sodio per 72 mL alla dose massima equivalente a 9,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 2,65 g di sodio per 720 mL alla dose massima equivalente a 133% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Sulla base del potenziale effetto inibitorio di ravulizumab sulla citotossicità complemento-dipendente di rituximab, ravulizumab può ridurre gli effetti farmacodinamici attesi di rituximab.

Il trattamento cronico con immunoglobulina umana per via endovenosa (IVIg) può interferire con il meccanismo di riciclo endosomiale del recettore Fc neonatale (FcRn) degli anticorpi monoclonali come ravulizumab e quindi ridurre le concentrazioni sieriche di ravulizumab.

Vedere paragrafo 4.2 per una guida in caso di trattamento concomitante con SP, PP o IVIg.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

Gravidanza

I dati clinici relativi all'uso di ravulizumab in donne in gravidanza non esistono.

Non sono stati condotti studi preclinici di tossicologia riproduttiva con ravulizumab (vedere paragrafo 5.3).

Sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva nel topo utilizzando la molecola surrogata murina BB5.1, per valutare l'effetto del blocco del C5 sul sistema riproduttivo. In questi studi non sono state individuate tossicità riproduttive specifiche correlate alla sostanza in esame. È noto che le immunoglobuline G (IgG) umane attraversano la barriera placentare umana; di conseguenza, ravulizumab può provocare un'inibizione del complemento terminale nella circolazione fetale. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Nelle donne in gravidanza l'uso di ravulizumab può essere considerato dopo una valutazione dei rischi e dei benefici.

Allattamento

Non è noto se ravulizumab sia escreto nel latte materno. Studi preclinici di tossicologia riproduttiva, condotti nel topo con la molecola surrogata murina BB5.1, non hanno evidenziato sulla prole eventi avversi derivanti dal consumo di latte delle madri trattate.

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Poiché molti medicinali e immunoglobuline sono escreti nel latte materno umano e a causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei lattanti, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ravulizumab e fino a 8 mesi dopo il trattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi preclinici specifici sulla fertilità con ravulizumab.

Gli studi preclinici di tossicologia riproduttiva condotti nei topi con una molecola surrogata murina (BB5.1) non hanno individuato effetti avversi sulla fertilità per le femmine o i maschi trattati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ultomiris non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con ravulizumab sono cefalea (30%), infezione delle vie respiratorie superiori (21,1%), nasofaringite (20,1%), diarrea (18,1%), piressia (17,6%), nausea (14,6%), artralgia (14,1%), dolore dorsale (13,5%), stanchezza (13,1%), dolore addominale (12,3%), capogiro (10,5%) e infezione delle vie urinarie (10,2%). Le reazioni avverse più gravi sono infezione meningococcica (0,7%) incluse sepsi meningococcica, encefalite meningococcica, infezione meningococcica (vedere paragrafo 4.4) e infezione gonococcica disseminata (0,2%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 9 riporta le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alla frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/10\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 9: Reazioni avverse da farmaci negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100, < 1/10)	Non comune (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie urinarie ^a , infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite		Infezione meningococcica ^b , infezione gonococcica disseminata ^c
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità ^e	Reazione anafilattica ^d
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro		
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, dolore addominale	Vomito, dispepsia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Orticaria, prurito, eruzione cutanea	
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore dorsale	Mialgia, spasmi muscolari	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, stanchezza	Malattia simil-influenzale, brividi, astenia	
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		Reazione correlata a infusione	

^a Infezione delle vie urinarie è un termine di gruppo che comprende i termini preferiti infezione delle vie urinarie, infezione batterica delle vie urinarie, infezione enterococcica delle vie urinarie e infezione delle vie urinarie da Escherichia

^b Infezione meningococcica comprende i termini preferiti infezione meningococcica, sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica

^c Infezione gonococcica disseminata comprende i termini preferiti infezione gonococcica disseminata e infezione gonococcica

^d Stimata sull'esperienza post-commercializzazione

^e Ipersensibilità è un termine di gruppo per il termine preferito ipersensibilità a farmaci con causalità correlata e termine preferito ipersensibilità

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezione/sepsi/encefalite meningococcica

La vaccinazione riduce, ma non elimina, il rischio di infezioni meningococciche. Negli studi clinici < 1% dei pazienti ha sviluppato infezioni meningococciche gravi durante il trattamento con ravulizumab; tutti erano pazienti adulti affetti da EPN o NMOSD che erano stati vaccinati.

Per informazioni sulla prevenzione e sul trattamento di una sospetta infezione meningococcica, vedere il paragrafo 4.4. Nei pazienti trattati con ravulizumab, le infezioni meningococciche si sono presentate sotto forma di sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi di infezione meningococcica e della necessità di consultare immediatamente il medico.

Reazioni correlate a infusione

Negli studi clinici le reazioni correlate a infusione sono state comuni (≥ 1%). Questi eventi, di severità da lieve a moderata e transitori, includevano dolore dorsale, dolore addominale, spasmi muscolari, riduzione della pressione arteriosa, aumento della pressione arteriosa, brividi febbrili, fastidio agli arti,

ipersensibilità (reazione allergica), disgeusia (gusto sgradevole) e sonnolenza. Queste reazioni non hanno richiesto l'interruzione di ravulizumab.

Immunogenicità

Negli studi condotti in pazienti adulti con EPN (n = 475), in uno studio condotto sull'EPN in pazienti pediatriche (n = 13), negli studi condotti nella SEUa (n = 89), in uno studio condotto sulla MGg (n = 86) e in uno studio condotto sulla NMOSD (n = 58), sono stati segnalati 2 casi (0,3%) di sviluppo di anticorpi anti-farmaco durante il trattamento con ravulizumab (1 paziente adulto affetto da EPN e 1 paziente adulto affetto da SEUa). Questi anticorpi sono stati di natura transitoria, a basso titolo e non correlati alla risposta clinica o ad eventi avversi.

Popolazione pediatrica

Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

Nei pazienti pediatriche affetti da EPN (n = 13, età da 9 a 17 anni) arruolati nello studio pediatrico sull'EPN (ALXN1210-PNH-304), il profilo di sicurezza è sembrato simile a quello osservato nei pazienti adulti affetti da EPN. Le reazioni avverse più comuni riportate nei pazienti pediatriche affetti da EPN sono state dolore addominale, nausea, nasofaringite e cefalea, verificatisi in 3 pazienti (23,1%).

Sindrome emolitica uremica atipica (SEUa)

Nei pazienti pediatriche con evidenza di SEUa (n = 34, età da 10 mesi a meno di 18 anni) inclusi nello studio ALXN1210-aHUS-312, il profilo di sicurezza di ravulizumab è sembrato simile a quello osservato nei pazienti adulti con evidenza di SEUa. I profili di sicurezza nei differenti sottogruppi di pazienti in età pediatrica appaiono simili. I dati di sicurezza per i pazienti di età inferiore a 2 anni sono limitati a quattro pazienti. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) riportate nei pazienti pediatriche sono state ipertensione, vomito, diarrea, cefalea, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori e dolore addominale.

Miastenia gravis generalizzata (MGg)

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti pediatriche affetti da MGg.

Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)

Ravulizumab non è stato studiato in pazienti pediatriche affetti da NMOSD.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, l'infusione deve essere immediatamente sospesa e i pazienti devono essere sottoposti ad attento monitoraggio per rilevare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento sintomatico appropriato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del complemento, codice ATC: L04A J02

Meccanismo d'azione

Ravulizumab è un anticorpo monoclonale IgG_{2/4k} che si lega specificamente alla proteina C5 del complemento, inibendone così il clivaggio a C5a (l'anafilotossina proinfiammatoria) e a C5b (la subunità che avvia il complesso di attacco della membrana [MAC o C5b-9]) e prevenendo la formazione del complesso C5b-9. Ravulizumab mantiene le componenti precoci dell'attivazione del complemento che sono essenziali per l'opsonizzazione dei microrganismi e la clearance degli immunocomplessi.

Effetti farmacodinamici

Dopo il trattamento con ravulizumab sia in pazienti adulti e pediatrici naïve agli inibitori del complemento sia in pazienti trattati in precedenza con eculizumab affetti da EPN in studi di fase 3, è stata osservata un'immediata, completa e sostenuta inibizione di C5 libero nel siero (concentrazione < 0,5 µg/mL) alla fine della prima infusione, mantenuta durante l'intero periodo di trattamento di 26 settimane in tutti i pazienti. Un'immediata e completa inibizione di C5 libero nel siero è stata inoltre osservata in pazienti adulti e pediatrici affetti da SEUa, in pazienti adulti affetti da MGg e in pazienti adulti affetti da NMOSD alla fine della prima infusione e durante l'intero periodo di trattamento primario.

Per ravulizumab l'entità e la durata della risposta farmacodinamica nei pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD sono risultate dipendenti dall'esposizione. Livelli di C5 libero inferiori a 0,5 µg/mL erano correlati al massimo controllo dell'emolisi intravascolare e alla completa inibizione del complemento terminale. Nella MGg, l'attivazione del complemento terminale porta a deposizione di MAC alla giunzione neuromuscolare e alla compromissione della trasmissione neuromuscolare. Nella NMOSD, l'attivazione della porzione terminale della cascata del complemento porta alla formazione del MAC e a infiammazione dipendente da C5a, necrosi degli astrociti e danno alle cellule gliali e ai neuroni circostanti.

Efficacia e sicurezza clinica

Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

La sicurezza e l'efficacia di ravulizumab in pazienti adulti con EPN sono state valutate in due studi di fase 3 in aperto, randomizzati, con controllo attivo:

- uno studio in pazienti adulti con EPN naïve agli inibitori del complemento,
- uno studio in pazienti adulti con EPN già trattati con eculizumab, clinicamente stabili dopo trattamento con eculizumab per almeno i 6 mesi precedenti.

Ravulizumab è stato somministrato in conformità allo schema posologico raccomandato descritto al paragrafo 4.2 (4 infusioni di ravulizumab nell'arco di 26 settimane), mentre eculizumab è stato somministrato secondo il regime posologico approvato di eculizumab di 600 mg ogni settimana per le prime 4 settimane e di 900 mg ogni 2 settimane (15 infusioni nell'arco di 26 settimane).

I pazienti sono stati vaccinati contro l'infezione meningococcica prima o al momento di iniziare il trattamento con ravulizumab o eculizumab oppure sono stati sottoposti a una profilassi antibiotica appropriata per un periodo fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Non vi erano differenze rilevanti nelle caratteristiche demografiche o al basale tra i gruppi di trattamento con ravulizumab o eculizumab in nessuno dei due studi di fase 3. L'anamnesi trasfusionale in 12 mesi era simile tra i gruppi di trattamento con ravulizumab ed eculizumab all'interno di ciascuno degli studi di fase 3.

Studio in pazienti adulti affetti da EPN naïve agli inibitori del complemento (ALXN1210-PNH-301)

Lo studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato, con controllo attivo, della durata di 26 settimane, condotto in 246 pazienti naïve al trattamento con inibitori del complemento prima dell'ingresso nello studio e seguito da un periodo di estensione a lungo termine in cui tutti i pazienti hanno ricevuto ravulizumab. I pazienti eleggibili allo studio dovevano dimostrare un'elevata attività di malattia, definita come livello di LDH $\geq 1,5$ volte il limite superiore della norma (ULN) allo screening unitamente alla presenza di 1 o più dei seguenti segni o sintomi correlati a EPN entro i 3 mesi precedenti lo screening: stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), anemia (emoglobina < 10 g/dL), anamnesi positiva per evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile; oppure storia di trasfusione di globuli rossi concentrati (pRBC) dovuta a EPN.

Più dell'80% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento aveva ricevuto una trasfusione nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. La maggioranza della popolazione dello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento presentava elevata emolisi al basale; l'86,2% dei pazienti arruolati presentava LDH elevata ≥ 3 volte l'ULN, che è una misura diretta dell'emolisi intravascolare, nel contesto dell'EPN.

La Tabella 10 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.

Tabella 10: Caratteristiche al basale nello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 125)	Eculizumab (n = 121)
Età (anni) alla diagnosi di EPN	Media (DS) Mediana Min, max	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Età (anni) alla prima infusione nello studio	Media (DS) Mediana Min, max	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Sesso, n (%)	Maschio Femmina	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Livelli di LDH pre-trattamento	Media (DS) Mediana	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Numero di pazienti con trasfusioni di globuli rossi concentrati (pRBC) nei 12 mesi precedenti la prima dose	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unità di pRBC trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose	Totale Media (DS) Mediana	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Dimensioni totali del clone EPN negli eritrociti	Mediana	33,6	34,2
Dimensioni totali del clone EPN nei granulociti	Mediana	93,8	92,4
Pazienti con qualsiasi condizione di EPN ^a prima del consenso informato	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Ematuria o emoglobinuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemia aplastica		41 (32,8)	38 (31,4)
Insufficienza renale		19 (15,2)	11 (9,1)
Sindrome mielodisplastica		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicazioni della gravidanza		3 (2,4)	4 (3,3)
Altro ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

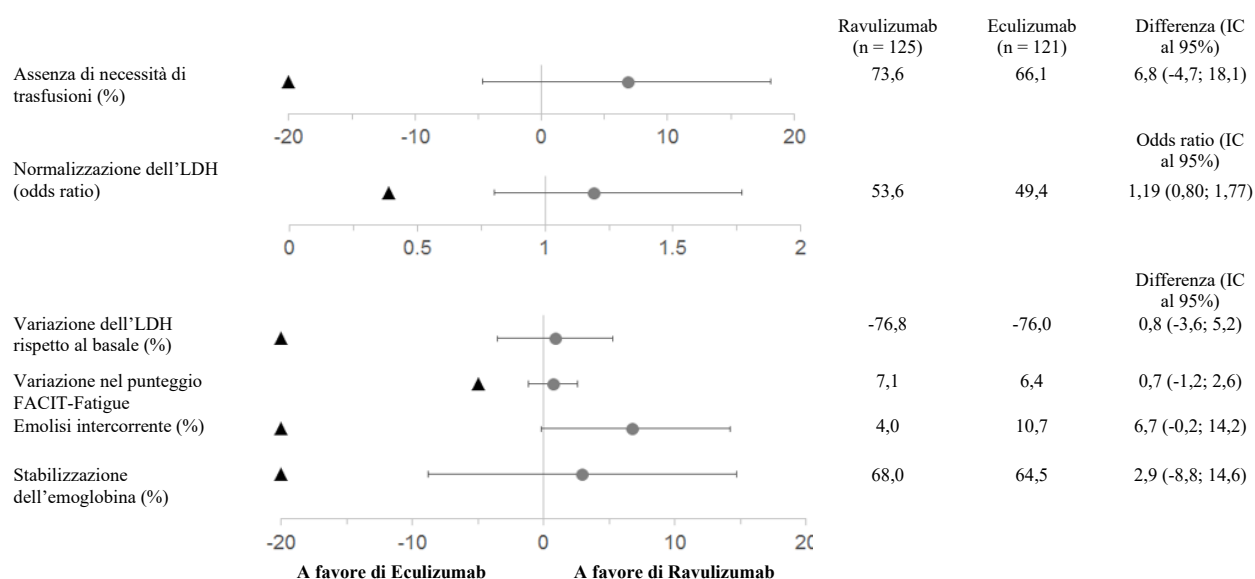
^a In base all'anamnesi medica.

^b "Altro" come specificato nella scheda di raccolta dati comprendeva trombocitopenia, malattia renale cronica e pancitopenia, oltre ad una serie di altre condizioni cliniche.

Gli endpoint co-primari erano assenza di necessità di trasfusioni ed emolisi, misurata direttamente dalla normalizzazione dei livelli di LDH (livelli di LDH ≤ 1 volta l'ULN; l'ULN per LDH è 246 U/L). Gli endpoint chiave secondari comprendevano la variazione percentuale dei livelli di LDH rispetto al basale, il cambiamento della qualità della vita (FACIT-Fatigue), la percentuale di pazienti con emolisi intercorrente (*breakthrough*) e la percentuale di pazienti con livelli stabili di emoglobina.

Ravulizumab è risultato non inferiore rispetto a eculizumab per entrambi gli endpoint co-primari, assenza di necessità di trasfusioni di pRBC secondo le linee guida specificate dal protocollo e normalizzazione del livello di LDH dal giorno 29 al giorno 183, e per tutti i 4 endpoint chiave secondari (Figura 1).

Figura 1: Analisi degli endpoint co-primari e secondari – Set di dati per l'analisi completa (studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento)



Nota: il triangolo nero indica i margini di non inferiorità, mentre i puntini grigi indicano le stime puntuali.

Nota: LDH = lattato deidrogenasi; IC = intervallo di confidenza; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

L'analisi di efficacia finale per lo studio ha incluso tutti i pazienti trattati con ravulizumab (n = 244) con una durata mediana del trattamento di 1 423 giorni. L'analisi finale ha confermato che le risposte al trattamento con ravulizumab osservate nel corso del Periodo di Valutazione Primaria sono state mantenute per tutta la durata dello studio.

Studio in pazienti adulti affetti da EPN precedentemente trattati con eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

Lo studio in soggetti già trattati con eculizumab era uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, randomizzato, con controllo attivo, della durata di 26 settimane, condotto in 195 pazienti con EPN clinicamente stabili (LDH $\leq 1,5$ volte l'ULN) dopo trattamento con eculizumab per almeno 6 mesi precedenti e seguito da un periodo di estensione a lungo termine in cui tutti i pazienti hanno ricevuto ravulizumab.

L'anamnesi medica per EPN era simile tra i gruppi in trattamento con ravulizumab ed eculizumab. L'anamnesi trasfusionale a 12 mesi era simile tra i gruppi in trattamento con ravulizumab ed eculizumab e più dell'87% dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento non aveva ricevuto una trasfusione nei 12 mesi precedenti l'ingresso nello studio. La dimensione media totale del clone EPN negli eritrociti era pari al 60,05%, la dimensione media totale del clone EPN nei granulociti era pari all'83,30%, mentre la dimensione media totale del clone EPN nei monociti era dell'85,86%.

La Tabella 11 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti già trattati con eculizumab, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.

Tabella 11: Caratteristiche al basale nello studio in soggetti già trattati con eculizumab

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 97)	Eculizumab (n = 98)
Età (anni) alla diagnosi di EPN	Media (DS)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Mediana	32,0	35,0
	Min, max	6, 73	11, 74
Età (anni) alla prima infusione nello studio	Media (DS)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Mediana	45,0	49,0
	Min, max	18; 79	23; 77
Sesso, n (%)	Maschio	50 (51,5)	48 (49,0)
	Femmina	47 (48,5)	50 (51,0)
Livelli di LDH pre-trattamento	Media (DS)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Mediana	224,0	234,0
Numero di pazienti con trasfusioni di pRBC/sangue intero nei 12 mesi precedenti la prima dose	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unità di pRBC/sangue intero trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose	Totale	103	50
	Media (DS)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Mediana	4,0	2,5
Pazienti con qualsiasi condizione clinica di EPN ^a prima del consenso informato	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemia		64 (66,0)	67 (68,4)
Ematuria o emoglobinuria		47 (48,5)	48 (49,0)
Anemia aplastica		34 (35,1)	39 (39,8)
Insufficienza renale		11 (11,3)	7 (7,1)
Sindrome mielodisplastica		3 (3,1)	6 (6,1)
Complicazioni della gravidanza		4 (4,1)	9 (9,2)
Altro ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

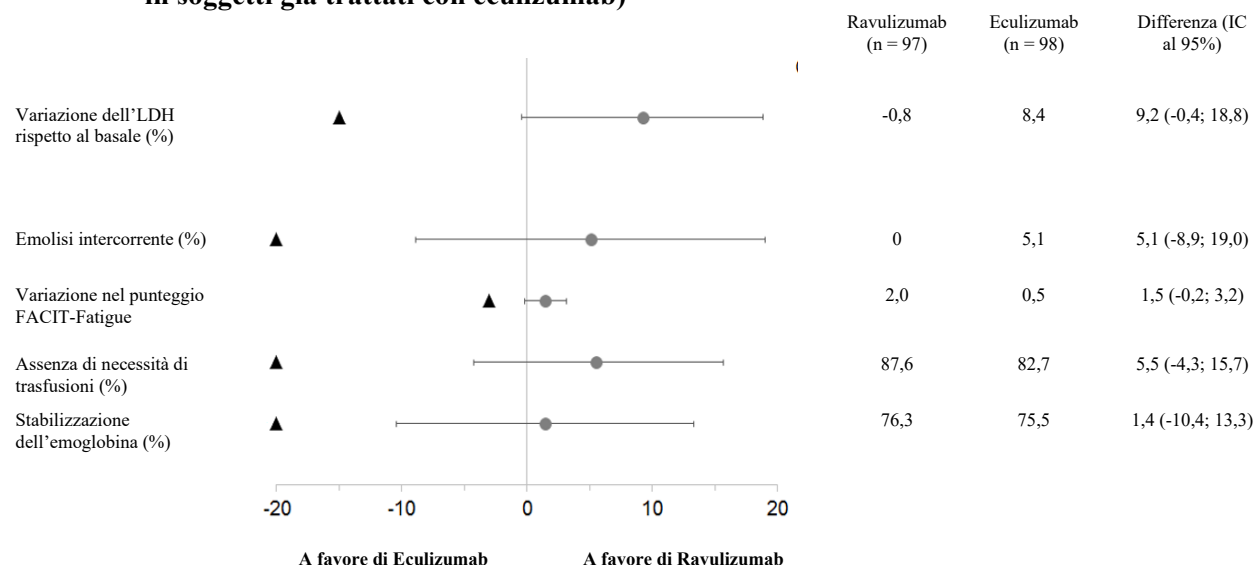
^a In base all'anamnesi medica.

^b La categoria "Altro" comprendeva neutropenia, disfunzione renale e trombocitopenia, oltre a una serie di altre condizioni cliniche.

L'endpoint primario era l'emolisi, misurata dalla variazione percentuale dell'LDH rispetto al basale. Gli endpoint secondari comprendevano la percentuale di pazienti con emolisi intercorrente, la qualità della vita (FACIT-Fatigue), l'assenza di necessità di trasfusioni (TA) e la percentuale di pazienti con livelli stabili di emoglobina.

Ravulizumab è risultato non inferiore rispetto a eculizumab per l'endpoint primario, variazione percentuale dell'LDH dal basale al giorno 183, e per tutti i 4 endpoint chiave secondari (Figura 2).

Figura 2: Analisi degli endpoint primari e secondari – Set di dati per l'analisi completa (studio in soggetti già trattati con eculizumab)



Nota: il triangolo nero indica i margini di non inferiorità, mentre il puntino grigio indica le stime puntuali.

Nota: LDH = lattato deidrogenasi; IC = intervallo di confidenza.

L'analisi di efficacia finale per lo studio ha incluso tutti i pazienti trattati con ravulizumab (n = 192) con una durata mediana del trattamento di 968 giorni. L'analisi finale ha confermato che le risposte al trattamento con ravulizumab osservate nel corso del Periodo di Valutazione Primaria sono state mantenute per tutta la durata dello studio.

Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)

Studio in pazienti adulti con SEUa (ALXN1210-aHUS-311)

Lo studio negli adulti era uno studio di fase 3 multicentrico, a braccio singolo, condotto in pazienti con SEUa documentata che erano naïve al trattamento con inibitori del complemento prima dell'ingresso nello studio e presentavano evidenza di microangiopatia trombotica (MAT). Lo studio consisteva in un periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, con la possibilità per i pazienti di partecipare a un periodo di estensione fino a 4,5 anni.

Sono stati arruolati in totale 58 pazienti con SEUa documentata. I criteri di arruolamento prevedevano l'esclusione di pazienti con MAT dovuta a deficit di ADAMTS13 (disintegrina e metalloproteinasi con motivo trombospondina di tipo 1, membro 13), sindrome emolitico uremica correlata a *Escherichia coli* produttore la tossina Shiga (SEU da STEC) e difetto genetico del metabolismo della cobalamina C. Due pazienti sono stati esclusi dal set di dati per l'analisi completa a causa di una diagnosi confermata di SEU da STEC. Il novantatré per cento dei pazienti presentava segni extrarenali (cardiovascolari, polmonari, del sistema nervoso centrale, gastrointestinali, cutanei, muscoloscheletrici) o sintomi di SEUa al basale.

La Tabella 12 presenta le caratteristiche demografiche e al basale dei 56 pazienti adulti arruolati nello Studio ALXN1210-aHUS-311 che hanno costituito il set di dati per l'analisi completa.

Tabella 12: Caratteristiche al basale nello studio in pazienti adulti

Parametro	Statistica	Ravulizumab (n = 56)
Età al momento della prima infusione (anni)	Media (DS) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Sesso Maschio	n (%)	19 (33,9)
Origine etnica Asiatici Bianchi Non nota/altro	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Anamnesi positiva per trapianto	n (%)	8 (14,3)
Piastrine (10 ⁹ /L), sangue	n Mediana (min, max)	56 95,25 (18; 473)
Emoglobina (g/L), sangue	n Mediana (min, max)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/L), siero	n Mediana (min, max)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	n (%) Mediana (min, max)	55 10,00 (4; 80)
Pazienti dializzati	n (%)	29 (51,8)
Pazienti post-partum	n (%)	8 (14,3)

Nota: le percentuali si basano sul numero totale di pazienti.

Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; max = massimo; min = minimo.

L'endpoint primario era la Risposta completa alla MAT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, evidenziata dalla normalizzazione dei parametri ematologici (conta piastrinica $\geq 150 \times 10^9/L$ e LDH $\leq 246 U/L$) e dal miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale. I pazienti dovevano soddisfare ciascuno dei criteri di Risposta completa alla MAT in 2 valutazioni separate, eseguite a distanza di almeno 4 settimane (28 giorni), e in un'eventuale misurazione intermedia.

La Risposta completa alla MAT è stata osservata in 30 dei 56 pazienti (53,6%) durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, come riportato nella Tabella 13.

Tabella 13: Analisi della Risposta completa alla MAT e dei componenti della Risposta completa alla MAT per il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (ALXN1210-aHUS-311)

	Totale	Responder	
		n	Percentuale (IC al 95%) ^a
Risposta completa alla MAT	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Componenti della Risposta completa alla MAT			
Normalizzazione della conta piastrinica	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizzazione dell'LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalizzazione ematologica	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a Gli IC al 95% per la percentuale si basavano sul metodo di approssimazione gaussiana asintotico con una correzione di continuità.

Sigle: IC = intervallo di confidenza; LDH = lattato deidrogenasi; MAT = microangiopatia trombotica.

Una Risposta completa alla MAT è stata osservata in sei ulteriori pazienti durante il periodo di estensione nei giorni 169, 302, 401, 407, 1 247 e 1 359), con conseguente Risposta completa alla MAT complessiva in 36 dei 56 pazienti (64,3%, IC al 95%: 50,8%; 77,7%) fino al termine dello studio. La risposta dei singoli componenti risultò aumentata a 48 (85,7%; IC al 95%: 75,7%; 95,8%) pazienti per

la normalizzazione della conta piastrinica, a 49 (87,5%; IC al 95%: 77,9%; 97,1%) pazienti per la normalizzazione dell'LDH e a 37 (66,1%; IC al 95%: 52,8%; 79,4%) pazienti per il miglioramento della funzionalità renale.

Il tempo mediano alla Risposta completa alla MAT è stato di 86 giorni (da 7 a 1 359 giorni). Un rapido aumento della conta piastrinica media è stato osservato dopo l'inizio di ravulizumab, con un incremento da $118,52 \times 10^9/L$ al basale a $243,54 \times 10^9/L$ al giorno 8 e un mantenimento oltre $227 \times 10^9/L$ in tutte le visite successive nel periodo di valutazione iniziale (26 settimane). Analogamente, il valore medio di LDH è diminuito rispetto al basale nell'arco dei primi 2 mesi di trattamento ed è stato mantenuto per l'intera durata del periodo di valutazione iniziale (26 settimane).

Oltre due terzi della popolazione di pazienti che avevano prevalentemente CKD di stadio 4 o 5 al basale hanno registrato un miglioramento di 1 o più stadi della CKD entro il giorno 743 dello studio. Il miglioramento della funzionalità renale, misurato mediante l'eGFR, si è mantenuto stabile fino al termine dello studio. Lo stadio della malattia renale cronica ha continuato a migliorare per molti pazienti (19/30) dopo il conseguimento della Risposta completa alla MAT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane.

Dei 27 pazienti che non necessitavano di dialisi all'ingresso nello studio, 19 pazienti sono rimasti non dializzati per l'intero periodo dello studio mentre 8 pazienti hanno iniziato la dialisi durante lo studio, e 2 di questi pazienti l'hanno interrotta durante lo studio. Uno dei pazienti che ha interrotto la dialisi durante il periodo di estensione ha ripreso la dialisi e l'ha continuata fino al completamento dello studio.

Tabella 14: Endpoint di efficacia secondari per il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane dello Studio ALXN1210-aHUS-311

Parametri	Studio ALXN1210-aHUS-311 (n = 56)	
Parametri ematologici della MAT, giorno 183	Valore osservato (n = 48)	Variazione rispetto al basale (n = 48)
Piastrine ($10^9/L$), sangue		
Media (DS)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
LDH (U/L), siero		
Media (DS)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediana	176,50	-310,75
Aumento dell'emoglobina ≥ 20 g/L rispetto al basale, con risultato confermato per tutto il periodo di valutazione iniziale		
n/m	40/56	
percentuale (IC al 95%)*	0,714 (0,587; 0,842)	
Variazione dello stadio della CKD rispetto al basale, giorno 183		
Migliorato ^a		
n/m	32/47	
Percentuale (IC al 95%)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Peggiorato ^b		
n/m	2/13	
Percentuale (IC al 95%)*	0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (mL/min/1,73 m ²), giorno 183	Valore osservato (n = 48)	Variazione rispetto al basale (n = 47)
Media (DS)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Nota: n: numero di pazienti con dati disponibili per la valutazione specifica alla visita del giorno 183. m: numero di pazienti che soddisfano un criterio specifico. Lo stadio della malattia renale cronica (CKD) è determinato sulla base del Chronic Kidney Disease Stage della National Kidney Foundation. Lo stadio 5 è considerato lo stadio peggiore, mentre lo stadio 1 è considerato il migliore. Il valore al basale è derivato sulla scorta dell'ultima eGFR disponibile prima di iniziare il trattamento. Migliorato/Peggiorato: rispetto allo stadio della CKD al basale. *Gli intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%) si basano sui limiti di confidenza esatti utilizzando il metodo di

Clopper-Pearson. ^aEsclude i pazienti con CKD di stadio 1 al basale, data l'impossibilità di miglioramento.

^bEsclude i pazienti con CKD di stadio 5 al basale, data l'impossibilità di peggioramento.

Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; MAT = microangiopatia trombotica.

L'analisi di efficacia finale per lo studio su tutti i pazienti trattati con ravulizumab, per una durata mediana del trattamento di 130,36 settimane, ha confermato che le risposte al trattamento con ravulizumab osservate nel corso del periodo di valutazione primaria sono state mantenute per la durata dello studio.

Miastenia gravis generalizzata (MGg)

Studio in pazienti adulti affetti da MGg

L'efficacia e la sicurezza di ravulizumab in pazienti adulti affetti da MGg è stata valutata in uno studio di fase 3 multicentrico, in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo (ALXN1210-MG-306). Ai pazienti partecipanti a questo studio è stato successivamente consentito di passare a un periodo di estensione in aperto, durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto ravulizumab.

Pazienti affetti da MGg (diagnosticata da almeno 6 mesi) con test sierologico positivo per gli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR), di classe II-IV secondo la classificazione clinica della MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) e con sintomatologia residua come evidenziato da un punteggio totale della scala *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) ≥ 6 sono stati randomizzati a ricevere ravulizumab (n = 86) o placebo (n = 89). Ai pazienti che ricevevano terapie immunosoppressive (corticosteroidi, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetile o tacrolimus) è stato consentito di proseguire la terapia per l'intera durata dello studio. Inoltre, era consentita la terapia di salvataggio (compresi corticosteroidi ad alte dosi, SP/PP o IVIg) in caso di deterioramento clinico di un paziente, come definito dal protocollo dello studio.

In totale, 162 (92,6%) pazienti hanno completato il periodo randomizzato e controllato di 26 settimane dello Studio ALXN1210-MG-306. Le caratteristiche dei pazienti al basale sono presentate nella Tabella 15. La maggior parte (97%) dei pazienti inclusi nello studio era stata trattata con almeno una terapia immunomodulatoria, comprese terapie immunosoppressive, SP/PP o IVIg negli ultimi due anni prima dell'arruolamento.

Tabella 15: Caratteristiche di malattia al basale nello Studio ALXN1210-MG-306

Parametro	Statistica	Placebo (n = 89)	Ravulizumab (n = 86)
Sesso	n (%)		
Maschio		44 (49,4)	42 (48,8)
Femmina		45 (50,6)	44 (51,2)
Età alla prima dose del farmaco in studio (anni)	Media (DS) (min, max)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Anziani (≥ 65 anni di età) all'ingresso nello studio	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Durata della MG dalla diagnosi (anni)	Media (DS) (min, max) Mediana	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Punteggio MG-ADL al basale	Media (DS) (min, max) Mediana	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Punteggio QMG al basale	Media (DS) (min, max) Mediana	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Classificazione MGFA al basale	n (%)		
Classe II (debolezza lieve)		39 (44)	39 (45)
Classe III (debolezza moderata)		45 (51)	41 (48)
Classe IV (debolezza grave)		5 (6)	6 (7)

Eventuali intubazioni pregresse dalla diagnosi (classe V MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Numero di pazienti con precedenti crisi di MG dalla diagnosi	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Numero di terapie immunosoppressive stabili^b all'ingresso nello studio	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Le informazioni sulle precedenti crisi di MG sono state raccolte nell'ambito dell'anamnesi medica e non valutate in base alla definizione del protocollo clinico.

^b Le terapie immunosoppressive includono corticosteroidi, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetile o tacrolimus.

Sigle: max = massimo; min = minimo; MG = miastenia gravis; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; DS = deviazione standard.

L'endpoint primario era la variazione dal basale alla settimana 26 nel punteggio totale MG-ADL.

Gli endpoint secondari, che hanno anch'essi valutato le variazioni dal basale alla settimana 26, includevano la variazione nel punteggio totale *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG), la percentuale di pazienti con miglioramenti rispettivamente di almeno 5 e 3 punti nei punteggi totali QMG e MG-ADL, nonché le variazioni nelle valutazioni della qualità della vita.

Ravulizumab ha dimostrato una variazione statisticamente significativa nel punteggio totale MG-ADL rispetto al placebo. I risultati per gli endpoint primario e secondari sono presentati nella Tabella 16.

Tabella 16: Analisi degli endpoint primario e secondari di efficacia

Endpoint di efficacia alla settimana 26	Placebo (n = 89) Media MQ (ESM)	Ravulizumab (n = 86) Media MQ (ESM)	Statistica per confronto	Effetto del trattamento (IC al 95%)	Valore p (usando misure ripetute a effetto misto)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Differenza nella variazione dal basale	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Differenza nella variazione dal basale	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Differenza nella variazione dal basale	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Differenza nella variazione dal basale	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a L'endpoint non è stato testato formalmente per la significatività statistica; è stato riferito un valore p nominale. Sigle: IC = intervallo di confidenza; MQ = minimi quadrati; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r = scala di 15 item Revised Myasthenia Gravis Quality of Life; Neuro-QoL-fatigue = Neurological Quality of Life Fatigue; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; ESM = errore standard della media.

Nello Studio ALXN1210-MG-306, un responder clinico in base al punteggio totale MG-ADL era definito come un soggetto con un miglioramento di almeno 3 punti. La percentuale dei responder clinici alla settimana 26 era 56,7% per ravulizumab rispetto a 34,1% per il placebo (p nominale = 0,0049). Un responder clinico in base al punteggio totale QMG era definito come un soggetto con un miglioramento di almeno 5 punti. La percentuale dei responder clinici alla settimana 26 era 30,0% per ravulizumab rispetto a 11,3% per il placebo (p = 0,0052).

La Tabella 17 presenta una panoramica dei pazienti con peggioramento clinico e dei pazienti che hanno necessitato di terapia di salvataggio nell'arco del periodo randomizzato e controllato di 26 settimane.

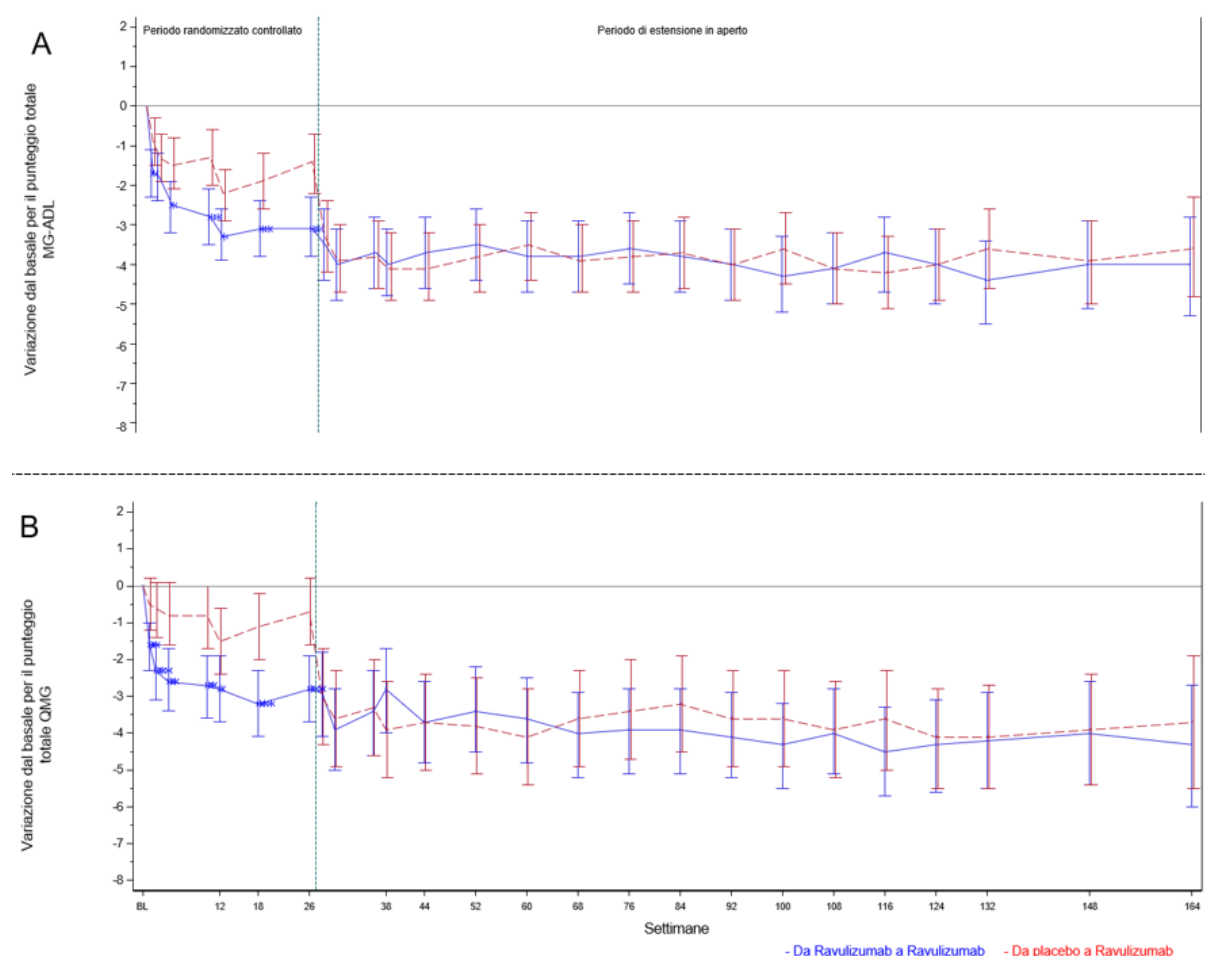
Tabella 17: Peggioramento clinico e terapia di salvataggio

Variabile	Statistica	Placebo (n = 89)	Ravulizumab (n = 86)
Numero totale di pazienti con peggioramento clinico	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Numero totale di pazienti che hanno necessitato di terapia di salvataggio ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a La terapia di salvataggio includeva corticosteroide ad alte dosi, scambio plasmatico/plasmaferesi o immunoglobulina per via endovenosa.

Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente ULTOMIRIS durante il periodo randomizzato e controllato e che hanno continuato a ricevere ULTOMIRIS fino a 164 settimane del periodo di estensione in aperto, l'effetto del trattamento si è mantenuto prolungato (Figura 3). Nei pazienti che hanno ricevuto inizialmente il placebo durante il periodo randomizzato e controllato di 26 settimane e che hanno avviato il trattamento con ULTOMIRIS durante il periodo di estensione in aperto, è stata osservata una risposta rapida e prolungata al trattamento in tutti gli endpoint, inclusi MG-ADL e QMG (Figura 3), nell'arco di una durata mediana del trattamento di circa 2 anni.

Figura 3: Variazione dal basale del periodo randomizzato e controllato nel punteggio totale per MG-ADL (A) e nel punteggio totale per QMG (B) fino alla settimana 164 (media e IC al 95%)



Nota: le cifre del periodo controllato randomizzato si basano sui dati derivati da 175 pazienti. Le cifre del periodo di estensione in aperto si basano sui dati derivati da 161 pazienti.

Sigle: IC = intervallo di confidenza; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis.

Nel periodo di estensione in aperto dello studio i medici avevano la facoltà di aggiustare le terapie immunosoppressive. Al termine del periodo di estensione in aperto (la durata mediana del trattamento con ULTOMIRIS, sia durante il periodo controllato randomizzato sia durante l'estensione in aperto, è stata di 759 giorni), il 30,1% dei soggetti ha ridotto la propria dose giornaliera della terapia con corticosteroidi e il 12,4% ha interrotto la terapia con corticosteroidi. Il motivo più comune per il cambiamento delle terapie con corticosteroidi era il miglioramento dei sintomi della MG nel corso del trattamento con ravulizumab.

Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)

Studio in pazienti adulti affetti da NMOSD

L'efficacia di ravulizumab in pazienti adulti affetti da NMOSD positivo per gli anticorpi anti-AQP4 è stata valutata in uno studio clinico globale in aperto (ALXN1210-NMO-307).

Nello studio ALXN1210-NMO-307 sono stati arruolati 58 pazienti affetti da NMOSD con test sierologico positivo per gli anticorpi anti-AQP4, almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti il periodo di screening, e un punteggio alla scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ≤ 7 . Il precedente trattamento con terapie immunosoppressive non era richiesto per l'arruolamento e il 51,7% dei pazienti era sottoposto a monoterapia con ravulizumab. Ai pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive selezionate (ad esempio corticosteroidi, azatioprina, micofenolato mofetile, tacrolimus) è stato consentito di continuare la terapia in associazione con ravulizumab, con il requisito di una posologia stabile fino al raggiungimento della settimana 106 dello studio. Inoltre, la terapia acuta per il trattamento delle recidive (inclusi corticosteroidi ad alta dose, SP/PP e IVIg) era consentita se il paziente manifestava una recidiva durante lo studio.

I pazienti inclusi nello studio avevano un'età media di 47,4 anni (intervallo: da 18 a 74 anni) ed erano per la maggior parte di sesso femminile (90%). L'età mediana alla presentazione clinica iniziale della NMOSD era di 42,5 anni, con un intervallo compreso tra 16 e 73 anni. Le caratteristiche della malattia al basale sono riportate nella Tabella 18.

Tabella 18: Anamnesi patologica e caratteristiche al basale dei pazienti nello studio ALXN1210-NMO-307

Variabile	Statistica	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (n = 58)
Tempo dalla presentazione clinica iniziale della NMOSD alla prima dose del farmaco in studio (anni)	Media (DS)	5,2 (6,38)
	Mediana	2,0
	Min, Max	0,19; 24,49
ARR storico nei 24 mesi precedenti lo screening	Media (DS)	1,87 (1,59)
	Mediana	1,44
	Min, Max	0,5; 6,9
Punteggio HAI al basale	Media (DS)	1,2 (1,42)
	Mediana	1,0
	Min, Max	0; 7
Punteggio EDSS al basale	Media (DS)	3,30 (1,58)
	Mediana	3,25
	Min, Max	0,0; 7,0
Eventuale utilizzo di rituximab in anamnesi	n (%)	21 (36,2)
Numero di pazienti sottoposti a terapia stabile con solo corticosteroidi all'ingresso nello studio	n (%)	12 (20,7)
Numero di pazienti non sottoposti ad IST all'ingresso nello studio	n (%)	30 (51,7)

Sigle: ARR = tasso di recidiva annualizzato (*annualized relapse rate*); EDSS = Expanded Disability Status Scale; HAI = Hauser Ambulation Index; IST = terapia immunosoppressiva (*immunosuppressant therapy*); Max = massimo; Min = minimo; NMOSD = disturbo dello spettro della neuromielite ottica (*neuromyelitis optica spectrum disorder*); DS = deviazione standard.

L'endpoint primario dello studio ALXN1210-NMO-307 è stato il tempo alla prima recidiva confermata nel corso dello studio, determinata da un comitato indipendente. Nessuna recidiva confermata nel corso dello studio è stata osservata nei pazienti trattati con ravulizumab durante il Periodo di Trattamento Primario. Tutti i pazienti trattati con ravulizumab sono rimasti liberi da recidiva nell'arco del follow-up mediano di 90,93 settimane. I pazienti trattati con ravulizumab hanno conseguito un risultato coerente all'endpoint primario di libertà da recidive con o senza trattamento IST concomitante.

Ravulizumab non è stato studiato per il trattamento acuto delle recidive nei pazienti affetti da NMOSD.

Popolazione pediatrica

Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

Studio in pazienti pediatrici con EPN (ALXN1210-PNH-304)

Lo studio pediatrico (ALXN1210-PNH-304) è uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, condotto in pazienti pediatrici affetti da EPN già trattati con eculizumab e naïve agli inibitori del complemento. Dai risultati ad interim, in totale 13 pazienti pediatrici affetti da EPN hanno completato il trattamento con ravulizumab durante il periodo di valutazione primaria (26 settimane) dello studio ALXN1210-PNH-304. Cinque dei 13 pazienti non erano mai stati trattati con un inibitore del complemento, mentre 8 pazienti avevano ricevuto il trattamento con eculizumab prima dell'ingresso nello studio.

La maggior parte dei pazienti aveva un'età compresa tra 12 e 17 anni alla prima infusione (media: 14,4 anni), con 2 pazienti sotto i 12 anni (11 anni e 9 anni). Otto dei 13 pazienti erano di sesso femminile. Il peso medio al basale era di 56 kg, compreso in un intervallo tra 37 e 72 kg. La

Tabella 19 presenta l'anamnesi patologica e le caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici arruolati nello studio ALXN1210-PNH-304.

Tabella 19: Anamnesi patologica e caratteristiche al basale (Set di dati per l'analisi completa)

Variabile	Pazienti naïve agli inibitori del complemento (n = 5)	Pazienti già trattati con eculizumab (n = 8)
Dimensioni totali del clone EPN negli eritrociti (%)	(n = 4)	(n = 6)
Mediana (min, max)	40,05 (6,9; 68,1)	71,15 (21,2; 85,4)
Dimensioni totali del clone EPN nei granulociti (%)		
Mediana (min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Numero di pazienti con trasfusioni di pRBC/sangue intero nei 12 mesi precedenti la prima dose, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Numero di trasfusioni di pRBC/sangue intero nei 12 mesi precedenti la prima dose		
Totale	10	2
Mediana (min, max)	5,0 (4; 6)	1,0 (1; 1)
Unità di pRBC/sangue intero trasfuse nei 12 mesi precedenti la prima dose		
Totale	14	2
Mediana (min, max)	7,0 (3; 11)	2,0 (2; 2)
Pazienti con qualsiasi condizione associata a EPN prima del consenso informato, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemia	2 (40,0)	5 (62,5)
Ematuria o emoglobinuria	2 (40,0)	5 (62,5)
Anemia aplastica	3 (60,0)	1 (12,5)
Insufficienza renale	2 (40,0)	2 (25,0)
Altro ^a	0	1 (12,5)
Livelli di LDH pre-trattamento (U/L)		
Mediana (min, max)	588,50 (444; 2 269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Altre condizioni associate a EPN sono state segnalate come "infarti renali e splenici" e "lesioni multiple relative a processo embolico".

Nota: le percentuali si basavano sul numero totale di pazienti in ciascuna coorte.

Sigle: LDH = lattato deidrogenasi; max = massimo; min = minimo; EPN = emoglobinuria parossistica notturna; pRBC = eritrociti concentrati; RBC = globulo rosso.

In base al peso corporeo, i pazienti hanno ricevuto una dose di carico di ravulizumab il giorno 1, seguita dal trattamento di mantenimento il giorno 15 e una volta ogni 8 settimane (q8w) successivamente per i pazienti di peso ≥ 20 kg, oppure una volta ogni 4 settimane (q4w) per i pazienti di peso < 20 kg. Per i pazienti che seguivano la terapia con eculizumab all'ingresso nello studio, il giorno 1 del trattamento era previsto 2 settimane dopo l'ultima dose di eculizumab del paziente.

Il regime posologico con ravulizumab basato sul peso corporeo ha fornito un'inibizione immediata, completa e sostenuta del complemento terminale per tutto il periodo di valutazione primaria di 26 settimane, indipendentemente dalla precedente esperienza di trattamento con eculizumab. Dopo l'inizio del trattamento con ravulizumab, le concentrazioni sieriche terapeutiche di ravulizumab allo *steady-state* sono state raggiunte subito dopo la prima dose e mantenute per tutto il periodo di valutazione primaria di 26 settimane in entrambe le coorti. Non vi sono stati eventi di emolisi intercorrente nello studio e nessun paziente aveva livelli post-basali di C5 libero superiori a 0,5 µg/mL.

La variazione percentuale media rispetto al basale dell'LDH è stata pari a -47,91% il giorno 183 nella coorte naïve agli inibitori del complemento ed è rimasta stabile nella coorte già trattata con

eculizumab durante il periodo di valutazione primaria di 26 settimane. Rispettivamente il sessanta per cento (3/5) dei pazienti naïve agli inibitori del complemento e il 75% (6/8) dei pazienti già trattati con eculizumab hanno conseguito una stabilizzazione dell'emoglobina alla settimana 26. L'assenza di necessità di trasfusioni è stata raggiunta dall'84,6% (11/13) dei pazienti durante il periodo di valutazione primaria di 26 settimane.

Questi risultati di efficacia ad interim sono presentati nella Tabella 20 seguente.

Tabella 20: Esiti di efficacia dello studio pediatrico nei pazienti con EPN (ALXN1210-PNH-304) - periodo di valutazione primaria di 26 settimane

Endpoint	Ravulizumab (naïve, n = 5)	Ravulizumab (passaggio da altra terapia, n = 8)
LDH - variazione percentuale rispetto al basale Media (DS)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Assenza di necessità di trasfusioni Percentuale (IC al 95%)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilizzazione dell'emoglobina Percentuale (IC al 95%)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Emolisi intercorrente (%)	0	0

Sigle: LDH = lattato deidrogenasi.

I risultati di efficacia a lungo termine fino alla fine dello studio, per una durata mediana del trattamento di 915 giorni, hanno evidenziato una risposta sostenuta al trattamento nei pazienti pediatrici con EPN.

Sulla base dei dati derivati da questi risultati ad interim, l'efficacia di ravulizumab nei pazienti pediatrici affetti da EPN appare simile a quella osservata nei pazienti adulti con EPN.

Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)

L'uso di Ultomiris in pazienti pediatrici per il trattamento della SEUa è corroborato dalle evidenze derivate da uno studio clinico pediatrico (sono stati arruolati in totale 31 pazienti con SEUa documentata; 28 pazienti di età compresa tra 10 mesi e 17 anni sono stati inclusi nel set di dati per l'analisi completa).

Studio in pazienti pediatrici con SEUa (ALXN1210-aHUS-312)

Lo studio pediatrico era uno studio di fase 3 multicentrico, a braccio singolo, della durata di 26 settimane, condotto in pazienti pediatrici, con possibilità per i pazienti di entrare in un periodo di estensione per un massimo di 4,5 anni.

Sono stati arruolati in totale 24 pazienti naïve a eculizumab con diagnosi documentata di SEUa ed evidenza di MAT, di cui 20 sono stati inclusi nel set di dati per l'analisi completa. I criteri di arruolamento prevedevano l'esclusione di pazienti con MAT dovuta a deficit di ADAMTS13 (disintegrina e metalloproteinasi con motivo trombospondina di tipo 1, membro 13), SEU da STEC un deficit genetico del metabolismo della Cobalamina C. A quattro pazienti sono state somministrate 1 o 2 dosi, ma hanno poi interrotto il trattamento e sono stati esclusi dal set di dati per l'analisi completa perché l'eleggibilità per la SEUa non era stata confermata. Il peso medio complessivo al basale era 21,2 kg; la maggior parte dei pazienti rientrava nella categoria di peso basale da ≥ 10 a < 20 kg. La maggior parte dei pazienti (70,0%) presentava segni extrarenali pre-trattamento (cardiovascolari, polmonari, del sistema nervoso centrale, gastrointestinali, cutanei, muscoloscheletrici) o sintomi di SEUa al basale. Al basale, il 35,0% (n = 7) dei pazienti aveva CKD di stadio 5.

Sono stati arruolati in totale 10 pazienti, che sono passati da eculizumab a ravulizumab e avevano diagnosi documentata di SEUa ed evidenza di MAT. I pazienti dovevano presentare una risposta clinica a eculizumab prima dell'arruolamento (ossia LDH $< 1,5$ volte l'ULN e conta piastrinica $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$,

ed eGFR > 30 mL/min/1,73 m²). Di conseguenza, non vi sono informazioni sull'uso di ravulizumab in pazienti refrattari a eculizumab.

La Tabella 21 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici arruolati nello Studio ALXN1210-aHUS-312.

Tabella 21: Caratteristiche demografiche e al basale nello Studio ALXN1210-aHUS-312

Parametro	Statistica	Ravulizumab (naïve, n = 20)	Ravulizumab (passaggio da altra terapia, n = 10)
Età al momento della prima infusione (anni), categoria	n (%)		
Dalla nascita a < 2 anni		4 (20,0)	1 (10,0)
Da 2 a < 6 anni		9 (45,0)	1 (10,0)
Da 6 a < 12 anni		5 (25,0)	1 (10,0)
Da 12 a < 18 anni		2 (10,0)	7 (70,0)
Sesso	n (%)		
Maschio		8 (40,0)	9 (90,0)
Origine etnica ^a	n (%)		
Nativi americani o dell'Alaska		1 (5,0)	0 (0,0)
Asiatici		5 (25,0)	4 (40,0)
Neri o afroamericani		3 (15,0)	1 (10,0)
Bianchi		11 (55,0)	5 (50,0)
Non nota		1 (5,0)	0 (0,0)
Anamnesi positiva per trapianto	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Piastrine (10 ⁹ /L), sangue	Mediana (min, max)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Emoglobina (g/L)	Mediana (min, max)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (U/L)	Mediana (min, max)	1963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	Mediana (min, max)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Necessità di dialisi al basale	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Nota: le percentuali si basano sul numero totale di pazienti.

^a Per i pazienti è possibile la selezione di più origini etniche.

Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; max = massimo; min = minimo.

L'endpoint primario era la Risposta completa alla MAT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, evidenziata dalla normalizzazione dei parametri ematologici (conta piastrinica $\geq 150 \times 10^9/L$ e LDH $\leq 246 U/L$) e dal miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale nei pazienti naïve a eculizumab. I pazienti dovevano soddisfare tutti i criteri di Risposta completa alla MAT in 2 valutazioni separate, eseguite a distanza di almeno 4 settimane (28 giorni), e in un'eventuale misurazione intermedia.

La Risposta completa alla MAT è stata osservata in 15 dei 20 pazienti naïve (75,0%) durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, come riportato nella Tabella 22.

Tabella 22: Analisi della Risposta completa alla MAT e dei componenti della Risposta completa alla MAT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (ALXN1210-aHUS-312)

	Totale	Responder	
		n	Percentuale (IC al 95%) ^a
Risposta completa alla MAT	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Componenti della Risposta completa alla MAT			
Normalizzazione della conta piastrinica	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalizzazione dell'LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
Miglioramento $\geq 25\%$ della creatinina sierica rispetto al basale	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Normalizzazione ematologica	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a Gli IC al 95% per la percentuale si basavano sul metodo di approssimazione gaussiana asintotico con una correzione di continuità.

Sigle: IC = intervallo di confidenza; LDH = lattato deidrogenasi; MAT = microangiopatia trombotica.

La Risposta completa alla MAT durante il periodo di valutazione iniziale è stata conseguita a un tempo mediano di 30 giorni (da 15 a 99 giorni). Tutti i pazienti con Risposta completa alla MAT l'hanno mantenuta per il periodo di valutazione iniziale, con miglioramenti continui osservati nella funzionalità renale. Un aumento della conta piastrinica media è stato osservato rapidamente dopo l'inizio di ravulizumab, con un incremento da $71,70 \times 10^9/L$ al basale a $302,41 \times 10^9/L$ al giorno 8 e un mantenimento oltre $304 \times 10^9/L$ in tutte le visite successive dopo il giorno 22 nel periodo di valutazione iniziale (26 settimane).

Una Risposta completa alla MAT è stata osservata in tre ulteriori pazienti durante il periodo di estensione il giorno 295 per 2 pazienti e il giorno 351 per 1 paziente, con conseguente raggiungimento di una Risposta completa alla MAT in 18 pazienti pediatriche su 20 (90%; IC al 95%: 68,3%; 98,8%) fino al termine dello studio. La risposta dei singoli componenti è aumentata a 19 su 20 (95,0%; IC al 95%: 75,1%; 99,9%) pazienti per la normalizzazione della conta piastrinica, a 19 su 20 (95,0%; IC al 95%: 75,1%; 99,9%) pazienti per la normalizzazione dell'LDH e a 18 su 20 (90,0%; IC al 95%: 68,3%; 98,8%) pazienti per il miglioramento della funzionalità renale.

Tutti i 7 pazienti che necessitavano di dialisi all'ingresso nello studio hanno potuto interromperla, 6 dei quali già al giorno 36. Nessun paziente ha iniziato o ripreso la dialisi durante lo studio. Per i 16 pazienti con dati disponibili al basale e alla settimana 52 (giorno 351), 16 pazienti hanno registrato un miglioramento dello stadio della malattia renale cronica (CKD) rispetto al basale. I pazienti con dati disponibili fino al termine dello studio hanno continuato a registrare miglioramenti o assenza di variazioni dello stadio della CKD. Il miglioramento della funzionalità renale, misurato mediante l'eGFR, si è mantenuto stabile fino al termine dello studio. La Tabella 23 riassume i risultati di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-312.

Tabella 23: Endpoint di efficacia secondari per il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane dello Studio ALXN1210-aHUS-312

Parametri	Studio ALXN1210-aHUS-312 (n = 20)	
Parametri ematologici della MAT, giorno 183	Valore osservato (n = 17)	Variazione rispetto al basale (n = 17)
Piastrine ($10^9/L$), sangue		
Media (DS)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediana	318,00	247,00
LDH (U/L), siero		
Media (DS)	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Mediana	247,00	-1 851,50
Aumento dell'emoglobina ≥ 20 g/L rispetto al basale, con risultato confermato per tutto il periodo di valutazione iniziale		
n/m	17/20	
percentuale (IC al 95%)*	0,850 (0,621; 0,968)	

Parametri	Studio ALXN1210-aHUS-312 (n = 20)	
Variazione dello stadio della CKD rispetto al basale, giorno 183		
Migliorato ^a		
n/m	15/17	
Percentuale (IC al 95%)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Peggiorato ^b		
n/m	0/11	
Percentuale (IC al 95%)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (mL/min/1,73 m ²), giorno 183	Valore osservato (n = 17)	Variazione rispetto al basale (n = 17)
Media (DS)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,0

Nota: n: numero di pazienti con dati disponibili per la valutazione specifica alla visita del giorno 183. m: numero di pazienti che soddisfano un criterio specifico. Lo stadio della malattia renale cronica (CKD) è determinato sulla base del Chronic Kidney Disease Stage della National Kidney Foundation. Lo stadio 1 è considerato lo stadio migliore, mentre lo stadio 5 è considerato il peggiore. Il valore al basale è derivato sulla scorta dell'ultima eGFR disponibile prima di iniziare il trattamento. Migliorato/Peggiorato: rispetto alla stadio della CKD al basale.

*Gli intervalli di confidenza al 95% (IC al 95%) si basano sui limiti di confidenza esatti utilizzando il metodo di Clopper-Pearson.

^a “Migliorato” esclude i pazienti con CKD di stadio 1 al basale, data l'impossibilità di miglioramento;

^b “Peggiorato” esclude i pazienti con CKD di stadio 5 al basale, data l'impossibilità di peggioramento.

Sigle: eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; LDH = lattato deidrogenasi; MAT = microangiopatia trombotica.

In pazienti già trattati con eculizumab, il passaggio a ravulizumab ha consentito di mantenere il controllo della malattia, come evidenziato dalla stabilità dei parametri ematologici e renali, senza alcun impatto apparente sulla sicurezza.

L'efficacia di ravulizumab per il trattamento della SEUa appare simile nei pazienti pediatrici e adulti. L'analisi di efficacia finale per lo studio su tutti i pazienti pediatrici trattati con ravulizumab, per una durata mediana del trattamento di 130,60 settimane, ha confermato che le risposte al trattamento con ravulizumab osservate nel corso del periodo di valutazione primaria sono state mantenute per tutta la durata dello studio.

Miastenia gravis generalizzata (MGg)

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ultomiris in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della miastenia gravis (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ultomiris in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della NMOSD (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Poiché la via di somministrazione è l'infusione endovenosa e la forma farmaceutica è una soluzione, si considera biodisponibile il 100% della dose somministrata di ravulizumab. Il tempo alla concentrazione massima osservata (t_{max}) è previsto alla fine dell'infusione o subito dopo. Le concentrazioni terapeutiche del farmaco allo *steady-state* si raggiungono dopo la prima dose.

Distribuzione

Il volume centrale e il volume di distribuzione medi (deviazione standard [DS]) allo *steady-state* per i pazienti adulti e pediatrici con EPN o SEUa e per i pazienti adulti con MGg o NMOSD sono presentati nella Tabella 24.

Biotrasformazione ed eliminazione

Trattandosi di un anticorpo monoclonale immunoglobulina gamma (IgG), il metabolismo di ravulizumab è prevedibilmente identico a quello delle IgG endogene (degradazione in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche) ed è soggetto a un'eliminazione simile. Ravulizumab contiene solo aminoacidi naturalmente presenti e non ha metaboliti attivi noti. I valori medi (DS) per l'emivita di eliminazione terminale e la clearance di ravulizumab in pazienti adulti e pediatrici con EPN, in pazienti adulti e pediatrici con SEUa e in pazienti adulti con MGg o NMOSD sono presentati nella Tabella 24.

Tabella 24: Volume centrale stimato, parametri di distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione successivamente alla somministrazione di ravulizumab

	Pazienti adulti e pediatrici con EPN	Pazienti adulti e pediatrici con SEUa	Pazienti adulti con MGg	Pazienti adulti con NMOSD
Volume centrale stimato (litri) Media (DS)	Adulti: 3,44 (0,66) Pediatrici: 2,87 (0,60)	Adulti: 3,25 (0,61) Pediatrici: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Volume di distribuzione allo <i>steady-state</i> (litri) Media (DS)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Emivita di eliminazione terminale (giorni) Media (DS)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clearance (litri/die) Media (DS)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Sigle: SEUa = sindrome emolitico uremica atipica; MGg = miastenia gravis generalizzata; NMOSD = disturbo dello spettro della neuromielite ottica; EPN = emoglobinuria parossistica notturna; DS = deviazione standard.

Linearità/Non linearità

Nell'ambito dell'intervallo di dose e regime studiati, ravulizumab ha presentato una farmacocinetica proporzionale alla dose e lineare nel tempo.

Popolazioni speciali

Peso

Il peso corporeo è una covariata significativa nei pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD, determinando una riduzione dell'esposizione nei pazienti di peso maggiore. Una posologia basata sul peso è proposta nella Tabella 1, nella Tabella 3 e nella Tabella 4, paragrafo 4.2.

Non sono stati condotti studi formali dell'effetto di sesso, etnia, età (geriatrica), compromissione epatica o renale sulla farmacocinetica di ravulizumab. Tuttavia, in base a una valutazione di farmacocinetica di popolazione, non è stato individuato alcun impatto di sesso, età, etnia e funzionalità epatica o renale sulla farmacocinetica di ravulizumab, nei volontari sani, nei soggetti e nei pazienti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD studiati; di conseguenza, non si ritiene necessario un aggiustamento della dose.

La farmacocinetica di ravulizumab è stata studiata nei pazienti affetti da SEUa con diversi livelli di compromissione renale, inclusi pazienti dializzati. Non si sono osservate differenze nei parametri farmacocinetici in queste sottopopolazioni di pazienti, inclusi pazienti con proteinuria.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi di tossicologia riproduttiva con ravulizumab negli animali, ma sono stati effettuati degli studi con un anticorpo murino surrogato inibitore del complemento, BB5.1, nel topo. Negli studi di tossicologia riproduttiva condotti nel topo con il surrogato murino, non sono stati osservati chiari effetti correlati al trattamento o eventi avversi. Quando si è verificata l'esposizione materna all'anticorpo durante l'organogenesi, su una prole di 230 animali nati da madri esposte a una dose anticorpale maggiore (circa 4 volte la dose massima di ravulizumab raccomandata nell'uomo, calcolata in base a un confronto del peso corporeo) si sono osservati due casi di displasia retinica e un caso di ernia ombelicale; l'esposizione, tuttavia, non ha aumentato il numero degli aborti o delle morti neonatali.

Non sono stati condotti studi negli animali per valutare il potenziale genotossico e cancerogeno di ravulizumab.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi preclinici nel topo con molecola surrogata murina, BB5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Polisorbato 80
Arginina
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Sodio fosfato dibasico eptaidrato
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Per la diluizione, deve essere utilizzata unicamente soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) come diluente.

6.3 Periodo di validità

Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

18 mesi.

Dopo la diluizione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica del prodotto diluito è stata dimostrata per un periodo fino a 24 ore a 2°C – 8°C e fino a 4 ore a temperatura ambiente.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

30 mesi.

Dopo la diluizione, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica del prodotto diluito è stata dimostrata per un periodo fino a 24 ore a 2°C – 8°C e fino a 6 ore a temperatura ambiente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C)

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da un flaconcino.

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione

3 mL di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo e sigillo.

Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

11 mL di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo e sigillo.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

30 mL di concentrato sterile in un flaconcino (vetro di tipo I) con tappo e sigillo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Questo medicinale richiede diluizione a una concentrazione finale di 50 mg/mL.

Deve essere utilizzata una tecnica in asepsi.

Preparare Ultomiris concentrato per soluzione per infusione nel modo seguente:

1. Il numero di flaconcini da diluire è stabilito in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta, vedere paragrafo 4.2.
2. Prima della diluizione, la soluzione nei flaconcini deve essere ispezionata visivamente; la soluzione deve essere priva di particelle o precipitato. Non utilizzare in presenza di particelle o precipitato.

3. Il volume calcolato di medicinale viene prelevato dal numero appropriato di flaconcini e diluito in una sacca da infusione, utilizzando una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) come diluente. Consultare le tabelle di riferimento per la somministrazione riportate di seguito. Il medicinale deve essere miscelato delicatamente, senza essere agitato.
4. Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 50 mg/mL.
5. La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione a meno che non sia conservata a una temperatura di 2 °C – 8 °C. Se conservata a 2 °C – 8 °C, lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo. Per la durata minima dell'infusione consultare la Tabella 5 e la Tabella 6. L'infusione deve essere somministrata utilizzando un filtro da 0,2 µm.
6. Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, o 4 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.

Tabella 25: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di carico (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	6	6	12
da ≥ 20 a < 30	900	9	9	18
da ≥ 30 a < 40	1 200	12	12	24
da ≥ 40 a < 60	2 400	24	24	48
da ≥ 60 a < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Tabella 26: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di mantenimento (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	6	6	12
da ≥ 20 a < 30	2 100	21	21	42
da ≥ 30 a < 40	2 700	27	27	54
da ≥ 40 a < 60	3 000	30	30	60
da ≥ 60 a < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Tabella 27: Tabella di riferimento per la somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris 300 mg/3 mL e 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose supplementare (mg)	Volume di ULTOMIRIS (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 40 a < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
da ≥ 60 a < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Questo medicinale richiede diluizione a una concentrazione finale di 5 mg/mL.

Deve essere utilizzata una tecnica di asepsi.

Preparare Ultomiris concentrato per soluzione per infusione nel modo seguente:

1. Il numero di flaconcini da diluire è stabilito in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta, vedere paragrafo 4.2.
2. Prima della diluizione, la soluzione nei flaconcini deve essere ispezionata visivamente; la soluzione deve essere priva di particelle o precipitato. Non utilizzare in presenza di particelle o precipitato.
3. Il volume calcolato di medicinale viene prelevato da un numero appropriato di flaconcini e diluito in una sacca da infusione, utilizzando una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) come diluente. Consultare le tabelle di riferimento per la somministrazione riportate di seguito. Il medicinale deve essere miscelato delicatamente, senza essere agitato.
4. Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 5 mg/mL.
5. La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione a meno che non sia conservata a una temperatura di 2 °C – 8 °C. Se conservata a 2 °C – 8 °C, lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo. Per la durata minima dell'infusione consultare la Tabella 7 e la Tabella 8. L'infusione deve essere somministrata tramite un filtro da 0,2 µm.
6. Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, o 6 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.

Tabella 28: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di carico (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	60	60	120
da ≥ 20 a < 30	900	90	90	180
da ≥ 30 a < 40	1 200	120	120	240
da ≥ 40 a < 60	2 400	240	240	480
da ≥ 60 a < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Tabella 29: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di mantenimento (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 10 a < 20	600	60	60	120
da ≥ 20 a < 30	2 100	210	210	420
da ≥ 30 a < 40	2 700	270	270	540
da ≥ 40 a < 60	3 000	300	300	600
da ≥ 60 a < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Tabella 30: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose supplementare di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose supplementare (mg)	Volume di ULTOMIRIS (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)
da ≥ 40 a < 60	600	60	60	120
	1 200	120	120	240
	1 500	150	150	300
da ≥ 60 a < 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

FRANCIA

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1371/001

EU/1/19/1371/002

EU/1/19/1371/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 02 luglio 2019

Data del rinnovo più recente: 19 aprile 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

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

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

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

Prima del lancio/utilizzo di Ultomiris in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educativo e di distribuzione controllata, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto pertinente.

Il programma educativo e di distribuzione controllata ha lo scopo di fornire informazioni e istruzioni agli operatori sanitari/ai pazienti in merito al rilevamento, all'attento monitoraggio e/o alla corretta gestione di rischi per la sicurezza associati a Ultomiris.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti che hanno l'intenzione di prescrivere, dispensare o utilizzare Ultomiris abbiano accesso a/ricevano il pacchetto educativo seguente, distribuito attraverso gli organismi professionali:

- Materiale educativo per i medici
- Pacchetto informativo per i pazienti/genitori

Il materiale educativo per i medici deve contenere:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida per gli operatori sanitari

- **La Guida per gli operatori sanitari** deve contenere i seguenti elementi chiave:
 - Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del trattamento nei pazienti affetti da EPN, complicanze gravi della MAT in pazienti affetti da SEUa dopo l'interruzione di ravulizumab, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
 - Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
 - Tutti i pazienti devono essere monitorati per verificare la comparsa di segni di meningite.
 - La necessità per i pazienti di essere vaccinati contro *N. meningitidis* due settimane prima di ricevere ravulizumab e/o di ricevere profilassi antibiotica.
 - Il rischio di immunogenicità e i consigli sul monitoraggio post-infusione.
 - Il rischio di sviluppare anticorpi contro ravulizumab.
 - Non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte. Ravulizumab deve essere somministrato in gravidanza soltanto se strettamente necessario. La necessità per le donne in età fertile di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento. L'allattamento deve essere interrotto durante e fino a otto mesi dopo il trattamento.
 - Il rischio di grave emolisi dopo la sospensione e il posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi parametri, il monitoraggio post-trattamento richiesto e la gestione proposta (solo EPN).
 - Il rischio di complicanze gravi della MAT in seguito all'interruzione e al posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi segni e sintomi, il monitoraggio e la gestione (solo SEUa).
 - La necessità di spiegare e di garantire che i pazienti comprendano:
 - il rischio associato al trattamento con ravulizumab (inclusi i potenziali rischi di tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti con EPN e di infezioni gravi)
 - i segni e sintomi di infezione meningococcica e quali azioni intraprendere
 - le guide per il paziente/i genitori e il loro contenuto
 - la necessità di portare con sé la Scheda per il paziente e di comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab
 - la necessità di vaccinazioni prima del trattamento/profilassi antibiotica
 - l'arruolamento nei registri EPN e SEUa
 - Informazioni dettagliate sul registro EPN e sul registro SEUa e come arruolare i pazienti

Il Pacchetto informativo per i pazienti/i genitori deve contenere:

- Foglio illustrativo
 - Guida per il paziente
 - Guida per i genitori
 - Scheda per il paziente
- **La guida per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Affrontare i rischi relativi a infezione meningococcica, grave emolisi dopo la sospensione del trattamento nei pazienti affetti da EPN, complicanze gravi della MAT in pazienti affetti da SEUa dopo l'interruzione di ravulizumab, immunogenicità, infezioni gravi, tumori maligni e anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN, uso nelle donne durante la gravidanza e in allattamento.
 - Il trattamento con ravulizumab aumenta il rischio di infezioni da *N. meningitidis*.
 - Segni e sintomi di infezione meningococcica e la necessità di ricorrere a cure mediche urgenti.
 - La scheda di sicurezza per il paziente e la necessità di portarla con sé e comunicare a ogni operatore sanitario che si è in trattamento con ravulizumab.
 - L'importanza della vaccinazione anti-meningococcica prima del trattamento e/o di ricevere profilassi antibiotica.
 - Il rischio di immunogenicità con ravulizumab, compresa l'anafilassi, e la necessità di un monitoraggio clinico post-infusione.
 - La necessità di usare misure contraccettive efficaci durante e fino a otto mesi dopo il trattamento, per le donne in età fertile, e di interrompere l'allattamento durante e fino a otto

- mesi dopo il trattamento.
- Il rischio di emolisi grave in seguito alla sospensione/posticipo delle somministrazioni di ravulizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare le somministrazioni di ravulizumab (solo EPN).
- Il rischio di complicanze gravi della MAT in seguito all'interruzione/al posticipo della somministrazione di ravulizumab, i relativi segni e sintomi e la raccomandazione di consultare il medico prima di interrompere/posticipare la somministrazione di ravulizumab (solo SEUa).
- I potenziali rischi di gravi infezioni non dovute a *Neisseria*, di tumori maligni e di anomalie ematologiche nei pazienti affetti da EPN trattati con ravulizumab.
- L'arruolamento nei registri EPN e SEUa.
- **La guida per i genitori** (fornita insieme alla guida per il paziente) dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Affrontare i rischi di infezione meningococcica e infezioni gravi in neonati e bambini.
- **La scheda per il paziente** dovrà contenere i seguenti messaggi chiave:
 - Segni e sintomi di infezione meningococcica
 - L'avvertimento di richiedere immediatamente assistenza medica in caso di comparsa di quanto indicato sopra
 - L'informazione che il paziente sta ricevendo ravulizumab
 - I recapiti a cui si può rivolgere un operatore sanitario per ricevere ulteriori informazioni
 - La scheda per il paziente deve essere conservata per 8 mesi dopo l'ultima dose di ravulizumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve inviare annualmente ai medici o ai farmacisti che prescrivono/dispensano ravulizumab un promemoria in modo che il medico/farmacista controlli se è necessario rivaccinare contro *Neisseria meningitidis* i pazienti in trattamento con ravulizumab.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che, in ogni Stato membro in cui Ultomiris è in commercio, sia previsto un sistema finalizzato alla distribuzione controllata di Ultomiris, addizionale rispetto alle misure di minimizzazione del rischio di routine. Prima della dispensazione del medicinale devono essere soddisfatti i seguenti requisiti:

- Presentazione di una conferma scritta che il paziente è stato sottoposto a vaccinazione contro tutti i sierotipi di *N. meningitidis* responsabili di infezione meningococcica disponibili e/o a profilassi antibiotica in conformità alle linee guida di vaccinazione nazionali.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Etichetta della confezione 300 mg/30 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione
ravulizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino da 30 mL contiene 300 mg di ravulizumab.
(10 mg/mL)

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la concentrazione finale della soluzione è 5 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio cloruro, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso dopo diluizione.

Non miscelare con Ultomiris 1100 mg/11 mL (100 mg/mL) o Ultomiris 300 mg/3 mL (100 mg/mL).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1371/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino monouso di vetro tipo I 300 mg/30 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato sterile
ravulizumab
(10 mg/mL)
E.V. dopo diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Etichetta della confezione 1100 mg/11 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione
ravulizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 11 mL contiene 1100 mg di ravulizumab.
(100 mg/mL)

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la concentrazione finale della soluzione è 50 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, polisorbato 80, arginina, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Non miscelare con Ultomiris 300 mg/30 mL (10 mg/mL).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1371/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino monouso di vetro tipo I 1100 mg/11 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato sterile
ravulizumab
(100 mg/mL)
E.V. dopo diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Etichetta della confezione 300 mg/3 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione
ravulizumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino da 3 mL contiene 300 mg di ravulizumab.
(100 mg/mL)

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), la concentrazione finale della soluzione è 50 mg/mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, polisorbato 80, arginina, saccarosio e acqua per preparazioni iniettabili.

Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso endovenoso dopo diluizione.
Non miscelare con Ultomiris 300 mg/30 mL (10 mg/mL).

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/19/1371/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

Flaconcino monouso di vetro tipo I 300 mg/3 mL

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato sterile
ravulizumab
(100 mg/mL)
E.V. dopo diluizione.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione ravulizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ultomiris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ultomiris
3. Come usare Ultomiris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ultomiris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ultomiris e a cosa serve

Cos'è Ultomiris

Ultomiris è un medicinale che contiene il principio attivo ravulizumab e appartiene a una classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali, che si legano a uno specifico bersaglio presente nell'organismo. Ravulizumab è stato concepito per legarsi alla proteina C5 del complemento, che fa parte del sistema di difesa dell'organismo chiamato "sistema del complemento".

A cosa serve Ultomiris

Ultomiris è utilizzato per trattare i pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da una malattia chiamata emoglobinuria parossistica notturna (EPN), inclusi i pazienti non trattati con inibitori del complemento e pazienti che hanno ricevuto eculizumab almeno negli ultimi 6 mesi. Nei pazienti affetti da EPN, il sistema del complemento è eccessivamente reattivo e attacca i suoi globuli rossi, provocando una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), stanchezza, difficoltà funzionali, dolore, dolore addominale, urine scure, respiro affannoso, difficoltà di deglutizione, disfunzione erettile e coaguli di sangue. Legandosi alla proteina C5 del complemento e bloccandola, questo medicinale può impedire alle proteine del complemento di attaccare i globuli rossi, controllando così i sintomi della malattia.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da una malattia che colpisce il sistema sanguigno e i reni, chiamata sindrome emolitico uremica atipica (SEUa), inclusi i pazienti non trattati con inibitori del complemento e pazienti che hanno ricevuto eculizumab almeno negli ultimi 3 mesi. Nei pazienti affetti da SEUa, i reni e i vasi sanguigni, incluse le piastrine, possono essere infiammati e ciò può provocare una diminuzione del numero di cellule del sangue (trombocitopenia e anemia), una riduzione o la perdita della funzionalità renale, coaguli di sangue, stanchezza e difficoltà funzionali. Ultomiris può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri vasi sanguigni vulnerabili, controllando così i sintomi della malattia, incluso il danno ai reni.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti affetti da un determinato tipo di malattia che colpisce i muscoli, chiamata miastenia gravis generalizzata (MGg). Nei pazienti affetti da MGg, i

muscoli possono essere attaccati e danneggiati dal sistema immunitario e ciò può provocare debolezza muscolare grave, compromissione della visione e della mobilità, respiro affannoso, stanchezza estrema, rischio di aspirazione e attività della vita quotidiana significativamente compromesse. Ultomiris può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri muscoli, migliorando così la contrazione muscolare e riducendo i sintomi della malattia e il suo impatto sulle attività della vita quotidiana. Ultomiris è indicato specificatamente per i pazienti che rimangono sintomatici nonostante il trattamento con altre terapie.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti affetti da una malattia del sistema nervoso centrale che colpisce prevalentemente i nervi ottici (degli occhi) e il midollo spinale, chiamata disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). Nei pazienti affetti da NMOSD, i nervi ottici e il midollo spinale vengono attaccati e danneggiati dal sistema immunitario che non funziona correttamente e ciò può portare a perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, debolezza o perdita del movimento delle gambe o delle braccia, spasmi dolorosi, perdita della sensibilità, problemi con la funzione della vescica e dell'intestino e notevoli difficoltà con le attività della vita quotidiana. Ultomiris è in grado di bloccare la risposta immunitaria anomala dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri nervi ottici e il proprio midollo spinale, riducendo così il rischio di una ricomparsa o di un attacco di NMOSD.

2. Cosa deve sapere prima di usare Ultomiris

Non usi Ultomiris

- Se è allergico a ravulizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica.
- Se ha un'infezione meningococcica in corso.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Ultomiris.

Sintomi di infezione meningococcica e di altre infezioni da *Neisseria*

Dato che il medicinale blocca il sistema del complemento, che fa parte delle difese dell'organismo contro le infezioni, l'uso di Ultomiris aumenta il rischio di infezione meningococcica causata da *Neisseria meningitidis*. Si tratta di infezioni gravi, che interessano le membrane di rivestimento del cervello e che possono causare infiammazione del cervello (encefalite) e diffondersi nel sangue e nell'organismo (sepsi).

Consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Ultomiris, per accertarsi di ricevere la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis*, almeno 2 settimane prima di iniziare la terapia. Se non può essere vaccinato 2 settimane prima, il medico le prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a 2 settimane dopo essere stato vaccinato. Verifichi che la sua vaccinazione contro l'infezione meningococcica non sia scaduta. Deve sapere inoltre che la vaccinazione può non sempre prevenire questo tipo di infezione. In conformità alle raccomandazioni nazionali, il medico può ritenere necessario che lei adotti misure aggiuntive per prevenire l'infezione.

Sintomi di infezione meningococcica

A causa dell'importanza di individuare e trattare rapidamente l'infezione meningococcica nei pazienti che ricevono Ultomiris, le verrà fornita una "Scheda per il paziente" da portare sempre con sé che elenca i segni e i sintomi pertinenti dell'infezione meningococcica/sepsi/encefalite.

Se compare uno dei seguenti sintomi, deve informare immediatamente il medico:

- mal di testa con nausea o vomito
- mal di testa e febbre
- mal di testa con rigidità del collo o della schiena
- febbre
- febbre ed eruzione cutanea

- confusione
- dolori muscolari con sintomi simil-influenzali
- sensibilità degli occhi alla luce

Trattamento dell'infezione meningococcica durante i viaggi

Se ha in programma un viaggio in un paese nel quale non sarà in grado di contattare il medico o non potrà temporaneamente ricevere assistenza medica, il medico può prescrivere un antibiotico contro *Neisseria meningitidis* da portare con sé. Se si manifesta uno dei sintomi descritti sopra, deve prendere il ciclo di antibiotici come prescritto. Tenga presente che dovrà consultare comunque un medico appena possibile, anche se si sente meglio dopo aver preso gli antibiotici.

Infezioni

Prima di iniziare il trattamento con Ultomiris informi il medico se ha infezioni in corso.

Reazioni correlate a infusione

Durante la somministrazione di Ultomiris possono manifestarsi reazioni all'infusione (flebo) (reazione correlata a infusione), quali mal di testa, dolore alla parte bassa della schiena e dolore correlato a infusione. Alcuni pazienti possono manifestare reazioni allergiche o da ipersensibilità (inclusa l'anafilassi, una grave reazione allergica che provoca difficoltà di respirazione o capogiro).

Bambini e adolescenti

I pazienti di età inferiore a 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco.

Anziani

Non sono necessarie precauzioni speciali per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 65 anni, sebbene l'esperienza con Ultomiris nei pazienti anziani affetti da EPN, SEUa o NMOSD negli studi clinici sia limitata.

Altri medicinali e Ultomiris

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Donne in età fertile

Non sono noti gli effetti del medicinale sul nascituro. Pertanto, nelle donne in età fertile devono essere utilizzati metodi anticoncezionali efficaci durante il trattamento e fino a 8 mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza/allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Ultomiris non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Ultomiris contiene sodio

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 2,65 g di sodio (componente principale del sale da cucina/tavola) in 720 mL alla dose

massima. Questo equivale a 133% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Deve tenere in considerazione questo dato se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

Ultomiris contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 6,0 mg di polisorbato 80 per flaconcino equivalente a 0,2 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Ultomiris

Almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Ultomiris, il medico le somministrerà un vaccino contro le infezioni meningococciche, se non ha ricevuto tale vaccino in precedenza o se la sua vaccinazione è scaduta. Se non può essere vaccinato almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Ultomiris, il medico prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Se suo figlio ha meno di 18 anni di età, il medico somministrerà un vaccino (a meno che la vaccinazione non sia già stata eseguita) contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco, secondo le raccomandazioni nazionali sulla vaccinazione per ogni fascia d'età.

Istruzioni per l'uso corretto

La dose di Ultomiris sarà calcolata dal medico sulla base del suo peso corporeo, come indicato nella Tabella 1. La prima dose si chiama "dose di carico". Due settimane dopo aver ricevuto la dose di carico, le sarà somministrata una dose di mantenimento di Ultomiris, che sarà ripetuta una volta ogni 8 settimane per i pazienti con peso superiore a 20 kg e ogni 4 settimane per i pazienti con peso inferiore a 20 kg.

Se ha ricevuto in precedenza un altro medicinale per l'EPN, la SEUa, la MGg o la NMOSD chiamato eculizumab, la dose di carico deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima infusione di eculizumab.

Tabella 1: Regime posologico di Ultomiris in base al peso corporeo

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di carico (mg)	Dose di mantenimento (mg)
da 10 a meno di 20 ^a	600	600
da 20 a meno di 30 ^a	900	2 100
da 30 a meno di 40 ^a	1 200	2 700
da 40 a meno di 60	2 400	3 000
da 60 a meno di 100	2 700	3 300
più di 100	3 000	3 600

^a Solo per pazienti con EPN e SEUa.

Ultomiris viene somministrato mediante infusione (flebo) in una vena. L'infusione richiederà circa 2 ore.

Se riceve più Ultomiris di quanto deve

Se sospetta di aver ricevuto accidentalmente una dose di Ultomiris superiore a quanto prescritto, chiedi consiglio al medico.

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di Ultomiris

Se dimentica un appuntamento, consulti immediatamente il medico e faccia riferimento al paragrafo successivo "Se interrompe il trattamento con Ultomiris".

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per l'EPN

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi dell'EPN con una maggiore intensità. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretta osservazione per almeno 16 settimane.

I rischi della sospensione di Ultomiris comprendono l'aumento della distruzione dei globuli rossi, che può causare:

- Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH), un marcatore di laboratorio della distruzione dei globuli rossi,
- Una riduzione significativa del numero dei globuli rossi (anemia),
- Urine scure,
- Stanchezza,
- Dolore addominale,
- Respiro affannoso,
- Difficoltà di deglutizione,
- Disfunzione erettile (impotenza),
- Confusione o variazione dei livelli di vigilanza,
- Dolore al torace o angina,
- Aumento dei livelli di creatinina nel siero (problemi ai reni) oppure
- Trombosi (formazione di coaguli nel sangue).

Se ha uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la SEUa

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi della SEUa. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretta osservazione.

I rischi della sospensione di Ultomiris comprendono l'aumento del danno ai piccoli vasi sanguigni, che può causare:

- Una riduzione significativa del numero di piastrine (trombocitopenia),
- Un aumento significativo della distruzione dei globuli rossi,
- Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH), un marcatore di laboratorio della distruzione dei globuli rossi,
- Una riduzione della produzione di urina (problemi ai reni),
- Un aumento del livello di creatinina nel siero (problemi ai reni),
- Confusione o variazione dei livelli di vigilanza,
- Alterazione della visione,
- Dolore al torace o angina,
- Respiro affannoso,
- Dolore addominale, diarrea o
- Trombosi (formazione di coaguli nel sangue).

Se ha uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la MGg

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi della MGg. Si rivolga al proprio medico prima di interrompere il trattamento con Ultomiris. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà anche sotto stretta osservazione.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la NMOSD

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa della NMOSD. Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento con Ultomiris. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà anche sotto stretta osservazione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Prima del trattamento il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e i benefici di Ultomiris.

Effetti indesiderati gravi

L'effetto indesiderato più grave è l'infezione meningococcica, incluse sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica.

Se manifesta uno dei sintomi dell'infezione meningococcica (vedere paragrafo 2 Sintomi di infezione meningococcica), deve informare immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati

Se ha qualsiasi dubbio sul significato degli effetti indesiderati sotto riportati, chieda spiegazioni al medico.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Mal di testa
- Capogiro
- Diarrea, nausea, dolore addominale
- Febbre, sensazione di affaticamento (stanchezza)
- Infezione delle vie respiratorie superiori
- Raffreddore comune (nasofaringite)
- Mal di schiena, dolore alle articolazioni (artralgia)
- Infezione delle vie urinarie

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Vomito, fastidio allo stomaco dopo i pasti (dispepsia)
- Orticaria, eruzione cutanea, pelle che prude (prurito)
- Dolore muscolare (mialgia) e spasmi muscolari
- Malattia simil-influenzale, brividi, debolezza (astenia)
- Reazione correlata a infusione
- Reazione allergica (ipersensibilità)

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- Infezione meningococcica
- Grave reazione allergica che provoca difficoltà di respirazione o capogiro (reazione anafilattica)
- Infezione gonococcica disseminata

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ultomiris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), il medicinale deve essere utilizzato immediatamente, entro 24 ore se refrigerato o entro 6 ore a temperatura ambiente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ultomiris

- Il principio attivo è ravulizumab. Ogni flaconcino di soluzione contiene 300 mg di ravulizumab.
- Gli altri componenti sono: sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, sodio cloruro, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

Questo medicinale contiene sodio (vedere paragrafo 2 "Ultomiris contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Ultomiris e contenuto della confezione

Ultomiris è fornito come concentrato per soluzione per infusione (30 mL in un flaconcino – confezione da 1).

Ultomiris è una soluzione da limpida a traslucida, di colore leggermente biancastro, praticamente priva di particelle.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Malta

Alexion Europe SAS

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.
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: +353 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

Tel: +353 1 800 882 840

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso per operatori sanitari **Manipolazione di Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione**

1- Come viene fornito Ultomiris?

Ogni flaconcino di Ultomiris contiene 300 mg di principio attivo in 30 mL di soluzione.

Al fine di migliorare la tracciabilità del medicinale biologico, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

2- Prima della somministrazione

La diluizione deve essere eseguita in conformità alle norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

In assenza di studi di compatibilità, Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con Ultomiris 300 mg/3 mL o 1100 mg/11 mL concentrati per soluzione per infusione.

Ultomiris deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica.

- Ispezionare visivamente la soluzione di Ultomiris per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore.
- Estrarre la quantità necessaria di Ultomiris dai/1 flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.
- Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.
- Diluire Ultomiris a una concentrazione finale di 5 mg/mL (concentrazione iniziale divisa per 2) aggiungendo all'infusione la quantità appropriata di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), secondo le istruzioni riportate nella tabella seguente.

Tabella 1: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di carico (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a $< 20^c$	600	60	60	120	113 (1,9)
da ≥ 20 a $< 30^c$	900	90	90	180	86 (1,5)
da ≥ 30 a $< 40^c$	1 200	120	120	240	77 (1,3)
da ≥ 40 a < 60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
da ≥ 60 a < 100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

^c Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 2: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose di mantenimento (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a $< 20^c$	600	60	60	120	113 (1,9)
da ≥ 20 a $< 30^c$	2 100	210	210	420	194 (3,3)
da ≥ 30 a $< 40^c$	2 700	270	270	540	167 (2,8)

da ≥ 40 a < 60	3 000	300	300	600	140 (2,3)
da ≥ 60 a < 100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

^c Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 3: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose supplementare

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose supplementare (mg)	Volume di ULTOMIRIS (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1 200	120	120	240	60 (1,0)
	1 500	150	150	300	72 (1,2)
da ≥ 60 a < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

- Agitare delicatamente la sacca da infusione contenente la soluzione diluita di Ultomiris per permettere una miscelazione completa di medicinale e diluente. Ultomiris non deve essere agitato.
- Lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente (18 °C – 25 °C) prima della somministrazione esponendola all'aria ambientale per circa 30 minuti.
- La soluzione diluita non deve essere riscaldata in un forno a microonde o mediante una fonte di calore diversa dalla temperatura ambiente.
- Eliminare la parte inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione. L'infusione deve essere somministrata tramite un filtro da 0,2 µm.
- Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, oppure 6 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.

3 - Somministrazione

- Non somministrare Ultomiris come iniezione endovenosa rapida o in bolo.
- Ultomiris deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa.
- La soluzione diluita di Ultomiris deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di circa 2 ore, utilizzando una pompa a siringa o una pompa a infusione. Non è necessario proteggere la soluzione diluita di Ultomiris dalla luce durante la somministrazione al paziente.

Il paziente deve essere monitorato per un'ora dopo l'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di Ultomiris, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico.

4- Precauzioni speciali per la manipolazione e la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione ravulizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ultomiris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ultomiris
3. Come usare Ultomiris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ultomiris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ultomiris e a cosa serve

Cos'è Ultomiris

Ultomiris è un medicinale che contiene il principio attivo ravulizumab e appartiene a una classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali, che si legano a uno specifico bersaglio presente nell'organismo. Ravulizumab è stato concepito per legarsi alla proteina C5 del complemento, che fa parte del sistema di difesa dell'organismo chiamato "sistema del complemento".

A cosa serve Ultomiris

Ultomiris è utilizzato per trattare i pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da una malattia chiamata emoglobinuria parossistica notturna (EPN), inclusi i pazienti non trattati con inibitori del complemento e pazienti che hanno ricevuto eculizumab almeno negli ultimi 6 mesi. Nei pazienti affetti da EPN, il sistema del complemento è eccessivamente reattivo e attacca i suoi globuli rossi, provocando una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), stanchezza, difficoltà funzionali, dolore, dolore addominale, urine scure, respiro affannoso, difficoltà di deglutizione, disfunzione erettile e coaguli di sangue. Legandosi alla proteina C5 del complemento e bloccandola, questo medicinale può impedire alle proteine del complemento di attaccare i globuli rossi, controllando così i sintomi della malattia.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da una malattia che colpisce il sistema sanguigno e i reni, chiamata sindrome emolitico uremica atipica (SEUa), inclusi i pazienti non trattati con inibitori del complemento e pazienti che hanno ricevuto eculizumab almeno negli ultimi 3 mesi. Nei pazienti affetti da SEUa, i reni e i vasi sanguigni, incluse le piastrine, possono essere infiammati e ciò può provocare una diminuzione del numero di cellule del sangue (trombocitopenia e anemia), una riduzione o la perdita della funzionalità renale, coaguli di sangue, stanchezza e difficoltà funzionali. Ultomiris può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri vasi sanguigni vulnerabili, controllando così i sintomi della malattia, incluso il danno ai reni.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti affetti da un determinato tipo di malattia che colpisce i muscoli, chiamata miastenia gravis generalizzata (MGg). Nei pazienti affetti da MGg, i

muscoli possono essere attaccati e danneggiati dal sistema immunitario e ciò può provocare debolezza muscolare grave, compromissione della visione e della mobilità, respiro affannoso, stanchezza estrema, rischio di aspirazione e attività della vita quotidiana significativamente compromesse. Ultomiris può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri muscoli, migliorando così la contrazione muscolare e riducendo i sintomi della malattia e il suo impatto sulle attività della vita quotidiana. Ultomiris è indicato specificatamente per i pazienti che rimangono sintomatici nonostante il trattamento con altre terapie.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti affetti da una malattia del sistema nervoso centrale che colpisce prevalentemente i nervi ottici (degli occhi) e il midollo spinale, chiamata disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). Nei pazienti affetti da NMOSD, i nervi ottici e il midollo spinale vengono attaccati e danneggiati dal sistema immunitario che non funziona correttamente e ciò può portare a perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, debolezza o perdita del movimento delle gambe o delle braccia, spasmi dolorosi, perdita della sensibilità, problemi con la funzione della vescica e dell'intestino e notevoli difficoltà con le attività della vita quotidiana. Ultomiris è in grado di bloccare la risposta immunitaria anomala dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri nervi ottici e il proprio midollo spinale, riducendo così il rischio di una ricomparsa o di un attacco di NMOSD.

2. Cosa deve sapere prima di usare Ultomiris

Non usi Ultomiris

- Se è allergico a ravulizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica.
- Se ha un'infezione meningococcica in corso.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Ultomiris.

Sintomi di infezione meningococcica e di altre infezioni da *Neisseria*

Dato che il medicinale blocca il sistema del complemento, che fa parte delle difese dell'organismo contro le infezioni, l'uso di Ultomiris aumenta il rischio di infezione meningococcica causata da *Neisseria meningitidis*. Si tratta di infezioni gravi, che interessano le membrane di rivestimento del cervello e che possono causare infiammazione del cervello (encefalite) e diffondersi nel sangue e nell'organismo (sepsi).

Consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Ultomiris, per accertarsi di ricevere la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis*, almeno 2 settimane prima di iniziare la terapia. Se non può essere vaccinato 2 settimane prima, il medico le prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a 2 settimane dopo essere stato vaccinato. Verifichi che la sua vaccinazione contro l'infezione meningococcica non sia scaduta. Deve sapere inoltre che la vaccinazione può non sempre prevenire questo tipo di infezione. In conformità alle raccomandazioni nazionali, il medico può ritenere necessario che lei adotti misure aggiuntive per prevenire l'infezione.

Sintomi di infezione meningococcica

A causa dell'importanza di individuare e trattare rapidamente l'infezione meningococcica nei pazienti che ricevono Ultomiris, le verrà fornita una "Scheda per il paziente" da portare sempre con sé che elenca i segni e i sintomi pertinenti dell'infezione meningococcica/sepsi/encefalite.

Se compare uno dei seguenti sintomi, deve informare immediatamente il medico:

- mal di testa con nausea o vomito
- mal di testa e febbre
- mal di testa con rigidità del collo o della schiena
- febbre
- febbre ed eruzione cutanea

- confusione
- dolori muscolari con sintomi simil-influenzali
- sensibilità degli occhi alla luce

Trattamento dell'infezione meningococcica durante i viaggi

Se ha in programma un viaggio in un paese nel quale non sarà in grado di contattare il medico o non potrà temporaneamente ricevere assistenza medica, il medico può prescrivere un antibiotico contro *Neisseria meningitidis* da portare con sé. Se si manifesta uno dei sintomi descritti sopra, deve prendere il ciclo di antibiotici come prescritto. Tenga presente che dovrà consultare comunque un medico appena possibile, anche se si sente meglio dopo aver preso gli antibiotici.

Infezioni

Prima di iniziare il trattamento con Ultomiris informi il medico se ha infezioni in corso.

Reazioni correlate a infusione

Durante la somministrazione di Ultomiris possono manifestarsi reazioni all'infusione (flebo) (reazione correlata a infusione), quali mal di testa, dolore alla parte bassa della schiena e dolore correlato a infusione. Alcuni pazienti possono manifestare reazioni allergiche o da ipersensibilità (inclusa l'anafilassi, una grave reazione allergica che provoca difficoltà di respirazione o capogiro).

Bambini e adolescenti

I pazienti di età inferiore a 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco.

Anziani

Non sono necessarie precauzioni speciali per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 65 anni, sebbene l'esperienza con Ultomiris nei pazienti anziani affetti da EPN, SEUa o NMOSD negli studi clinici sia limitata.

Altri medicinali e Ultomiris

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Donne in età fertile

Non sono noti gli effetti del medicinale sul nascituro. Pertanto, nelle donne in età fertile devono essere utilizzati metodi anticoncezionali efficaci durante il trattamento e fino a 8 mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza/allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Ultomiris non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Ultomiris contiene sodio

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 0,18 g di sodio (componente principale del sale da cucina/tavola) in 72 mL alla dose

massima. Questo equivale a 9,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Deve tenere in considerazione questo dato se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

Ultomiris contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 5,5 mg di polisorbato 80 per flaconcino equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Ultomiris

Almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Ultomiris, il medico le somministrerà un vaccino contro le infezioni meningococciche, se non ha ricevuto tale vaccino in precedenza o se la sua vaccinazione è scaduta. Se non può essere vaccinato almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Ultomiris, il medico prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Se suo figlio ha meno di 18 anni di età, il medico somministrerà un vaccino (a meno che la vaccinazione non sia già stata eseguita) contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco, secondo le raccomandazioni nazionali sulla vaccinazione per ogni fascia d'età.

Istruzioni per l'uso corretto

La dose di Ultomiris sarà calcolata dal medico sulla base del suo peso corporeo, come indicato nella Tabella 1. La prima dose si chiama "dose di carico". Due settimane dopo aver ricevuto la dose di carico, le sarà somministrata una dose di mantenimento di Ultomiris, che sarà ripetuta una volta ogni 8 settimane per i pazienti con peso superiore a 20 kg e ogni 4 settimane per i pazienti con peso inferiore a 20 kg.

Se ha ricevuto in precedenza un altro medicinale per l'EPN, la SEUa, la MGg o la NMOSD chiamato eculizumab, la dose di carico deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima infusione di eculizumab.

Tabella 1: Regime posologico di Ultomiris in base al peso corporeo

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di carico (mg)	Dose di mantenimento (mg)
da 10 a meno di 20 ^a	600	600
da 20 a meno di 30 ^a	900	2 100
da 30 a meno di 40 ^a	1 200	2 700
da 40 a meno di 60	2 400	3 000
da 60 a meno di 100	2 700	3 300
più di 100	3 000	3 600

^a Solo per pazienti con EPN e SEUa.

Ultomiris viene somministrato mediante infusione (flebo) in una vena. L'infusione richiederà circa 45 minuti.

Se riceve più Ultomiris di quanto deve

Se sospetta di aver ricevuto accidentalmente una dose di Ultomiris superiore a quanto prescritto, chiedi consiglio al medico.

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di Ultomiris

Se dimentica un appuntamento, consulti immediatamente il medico e faccia riferimento al paragrafo successivo "Se interrompe il trattamento con Ultomiris".

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per l'EPN

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi dell'EPN con una maggiore intensità. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretta osservazione per almeno 16 settimane.

I rischi della sospensione di Ultomiris comprendono l'aumento della distruzione dei globuli rossi, che può causare:

- Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH), un marcatore di laboratorio della distruzione dei globuli rossi,
- Una riduzione significativa del numero dei globuli rossi (anemia),
- Urine scure,
- Stanchezza,
- Dolore addominale,
- Respiro affannoso,
- Difficoltà di deglutizione,
- Disfunzione erettile (impotenza),
- Confusione o variazione dei livelli di vigilanza,
- Dolore al torace o angina,
- Aumento dei livelli di creatinina nel siero (problemi ai reni) oppure
- Trombosi (formazione di coaguli nel sangue).

Se ha uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la SEUa

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi della SEUa. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretta osservazione.

I rischi della sospensione di Ultomiris comprendono l'aumento del danno ai piccoli vasi sanguigni, che può causare:

- Una riduzione significativa del numero di piastrine (trombocitopenia),
- Un aumento significativo della distruzione dei globuli rossi,
- Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH), un marcatore di laboratorio della distruzione dei globuli rossi,
- Una riduzione della produzione di urina (problemi ai reni),
- Un aumento del livello di creatinina nel siero (problemi ai reni),
- Confusione o variazione dei livelli di vigilanza,
- Alterazione della visione,
- Dolore al torace o angina,
- Respiro affannoso,
- Dolore addominale, diarrea o
- Trombosi (formazione di coaguli nel sangue).

Se ha uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la MGg

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi della MGg. Si rivolga al proprio medico prima di interrompere il trattamento con Ultomiris. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà anche sotto stretta osservazione.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la NMOSD

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa della NMOSD. Si rivolga al medico prima di interrompere il trattamento con Ultomiris. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà anche sotto stretta osservazione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Prima del trattamento il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e i benefici di Ultomiris.

Effetti indesiderati gravi

L'effetto indesiderato più grave è l'infezione meningococcica, incluse sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica.

Se manifesta uno dei sintomi dell'infezione meningococcica (vedere paragrafo 2 Sintomi di infezione meningococcica), deve informare immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati

Se ha qualsiasi dubbio sul significato degli effetti indesiderati sotto riportati, chieda spiegazioni al medico.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Mal di testa
- Capogiro
- Diarrea, nausea, dolore addominale
- Febbre, sensazione di affaticamento (stanchezza)
- Infezione delle vie respiratorie superiori
- Raffreddore comune (nasofaringite)
- Mal di schiena, dolore alle articolazioni (artralgia)
- Infezione delle vie urinarie

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Vomito, fastidio allo stomaco dopo i pasti (dispepsia)
- Orticaria, eruzione cutanea, pelle che prude (prurito)
- Dolore muscolare (mialgia) e spasmi muscolari
- Malattia simil-influenzale, brividi, debolezza (astenia)
- Reazione correlata a infusione
- Reazione allergica (ipersensibilità)

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- Infezione meningococcica
- Grave reazione allergica che provoca difficoltà di respirazione o capogiro (reazione anafilattica)
- Infezione gonococcica disseminata

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ultomiris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), il medicinale deve essere utilizzato immediatamente, entro 24 ore se refrigerato o entro 4 ore a temperatura ambiente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ultomiris

- Il principio attivo è ravulizumab. Ogni flaconcino di soluzione contiene 1100 mg di ravulizumab.
- Gli altri componenti sono: sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, polisorbato 80, arginina, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

Questo medicinale contiene sodio (vedere paragrafo 2 "Ultomiris contiene sodio").

Descrizione dell'aspetto di Ultomiris e contenuto della confezione

Ultomiris è fornito come concentrato per soluzione per infusione (11 mL in un flaconcino – confezione da 1).

Ultomiris è una soluzione traslucida, da limpida a colore giallastro, praticamente priva di particelle.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Česká republika

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

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.
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: +353 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso per operatori sanitari **Manipolazione di Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione**

1- Come viene fornito Ultomiris?

Ogni flaconcino di Ultomiris contiene 1 100 mg di principio attivo in 11 mL di soluzione.

Al fine di migliorare la tracciabilità del medicinale biologico, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

2- Prima della somministrazione

La diluizione deve essere eseguita in conformità alle norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

In assenza di studi di compatibilità, Ultomiris 1100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione.

Ultomiris deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica.

- Ispezionare visivamente la soluzione di Ultomiris per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore.
- Estrarre la quantità necessaria di Ultomiris dai/1 flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.
- Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.
- Diluire Ultomiris a una concentrazione finale di 50 mg/mL (concentrazione iniziale divisa per 2) aggiungendo all'infusione la quantità appropriata di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), secondo le istruzioni riportate nella tabella seguente.

Tabella 1: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico

Intervallo di peso corporeo (kg)^a	Dose di carico (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
Da ≥ 10 a $< 20^c$	600	6	6	12	45 (0,8)
da ≥ 20 a $< 30^c$	900	9	9	18	35 (0,6)
da ≥ 30 a $< 40^c$	1 200	12	12	24	31 (0,5)
da ≥ 40 a < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
da ≥ 60 a < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

^c Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 2: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento

Intervallo di peso corporeo (kg)^a	Dose di mantenimento (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a $< 20^c$	600	6	6	12	45 (0,8)
da ≥ 20 a $< 30^c$	2 100	21	21	42	75 (1,3)
da ≥ 30 a $< 40^c$	2 700	27	27	54	65 (1,1)

da ≥ 40 a < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
da ≥ 60 a < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

^c Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 3: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose supplementare

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose supplementare (mg)	Volume di ULTOMIRIS (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
da ≥ 60 a < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

- Agitare delicatamente la sacca da infusione contenente la soluzione diluita di Ultomiris per permettere una miscelazione completa di medicinale e diluente. Ultomiris non deve essere agitato.
- Lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente (18°C – 25°C) prima della somministrazione esponendola all'aria ambientale per circa 30 minuti.
- La soluzione diluita non deve essere riscaldata in un forno a microonde o mediante una fonte di calore diversa dalla temperatura ambiente.
- Eliminare la parte inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione. L'infusione deve essere somministrata tramite un filtro da 0,2 µm.
- Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, oppure 4 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.

3 - Somministrazione

- Non somministrare Ultomiris come iniezione endovenosa rapida o in bolo.
- Ultomiris deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa.
- La soluzione diluita di Ultomiris deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di circa 45 minuti, utilizzando una pompa a siringa o una pompa a infusione. Non è necessario proteggere la soluzione diluita di Ultomiris dalla luce durante la somministrazione al paziente.

Il paziente deve essere monitorato per un'ora dopo l'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di Ultomiris, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico.

4- Precauzioni speciali per la manipolazione e la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione ravulizumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ultomiris e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Ultomiris
3. Come usare Ultomiris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ultomiris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ultomiris e a cosa serve

Cos'è Ultomiris

Ultomiris è un medicinale che contiene il principio attivo ravulizumab e appartiene a una classe di medicinali chiamati anticorpi monoclonali, che si legano a uno specifico bersaglio presente nell'organismo. Ravulizumab è stato concepito per legarsi alla proteina C5 del complemento, che fa parte del sistema di difesa dell'organismo chiamato "sistema del complemento".

A cosa serve Ultomiris

Ultomiris è utilizzato per trattare i pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da una malattia chiamata emoglobinuria parossistica notturna (EPN), inclusi i pazienti non trattati con inibitori del complemento e pazienti che hanno ricevuto eculizumab almeno negli ultimi 6 mesi. Nei pazienti affetti da EPN, il sistema del complemento è eccessivamente reattivo e attacca i suoi globuli rossi, provocando una diminuzione del numero di globuli rossi (anemia), stanchezza, difficoltà funzionali, dolore, dolore addominale, urine scure, respiro affannoso, difficoltà di deglutizione, disfunzione erettile e coaguli di sangue. Legandosi alla proteina C5 del complemento e bloccandola, questo medicinale può impedire alle proteine del complemento di attaccare i globuli rossi, controllando così i sintomi della malattia.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti e pediatrici con peso corporeo pari o superiore a 10 kg affetti da una malattia che colpisce il sistema sanguigno e i reni, chiamata sindrome emolitico uremica atipica (SEUa), inclusi i pazienti non trattati con inibitori del complemento e pazienti che hanno ricevuto eculizumab almeno negli ultimi 3 mesi. Nei pazienti affetti da SEUa, i reni e i vasi sanguigni, incluse le piastrine, possono essere infiammati e ciò può provocare una diminuzione del numero di cellule del sangue (trombocitopenia e anemia), una riduzione o la perdita della funzionalità renale, coaguli di sangue, stanchezza e difficoltà funzionali. Ultomiris può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri vasi sanguigni vulnerabili, controllando così i sintomi della malattia, incluso il danno ai reni.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti affetti da un determinato tipo di malattia che colpisce i muscoli, chiamata miastenia gravis generalizzata (MGg). Nei pazienti affetti da MGg, i

muscoli possono essere attaccati e danneggiati dal sistema immunitario e ciò può provocare debolezza muscolare grave, compromissione della visione e della mobilità, respiro affannoso, stanchezza estrema, rischio di aspirazione e attività della vita quotidiana significativamente compromesse. Ultomiris può bloccare la risposta infiammatoria dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri muscoli, migliorando così la contrazione muscolare e riducendo i sintomi della malattia e il suo impatto sulle attività della vita quotidiana. Ultomiris è indicato specificatamente per i pazienti che rimangono sintomatici nonostante il trattamento con altre terapie.

Ultomiris è utilizzato anche per trattare i pazienti adulti affetti da una malattia del sistema nervoso centrale che colpisce prevalentemente i nervi ottici (degli occhi) e il midollo spinale, chiamata disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). Nei pazienti affetti da NMOSD, i nervi ottici e il midollo spinale vengono attaccati e danneggiati dal sistema immunitario che non funziona correttamente e ciò può portare a perdita della vista in uno o entrambi gli occhi, debolezza o perdita del movimento delle gambe o delle braccia, spasmi dolorosi, perdita della sensibilità, problemi con la funzione della vescica e dell'intestino e notevoli difficoltà con le attività della vita quotidiana. Ultomiris è in grado di bloccare la risposta immunitaria anomala dell'organismo e la sua capacità di attaccare e distruggere i propri nervi ottici e il proprio midollo spinale, riducendo così il rischio di una ricomparsa o di un attacco di NMOSD.

2. Cosa deve sapere prima di usare Ultomiris

Non usi Ultomiris

- Se è allergico a ravulizumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se non è stato vaccinato contro l'infezione meningococcica.
- Se ha un'infezione meningococcica in corso.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Ultomiris.

Sintomi di infezione meningococcica e di altre infezioni da *Neisseria*

Dato che il medicinale blocca il sistema del complemento, che fa parte delle difese dell'organismo contro le infezioni, l'uso di Ultomiris aumenta il rischio di infezione meningococcica causata da *Neisseria meningitidis*. Si tratta di infezioni gravi, che interessano le membrane di rivestimento del cervello e che possono causare infiammazione del cervello (encefalite) e diffondersi nel sangue e nell'organismo (sepsi).

Consulti il medico prima di iniziare il trattamento con Ultomiris, per accertarsi di ricevere la vaccinazione contro *Neisseria meningitidis*, almeno 2 settimane prima di iniziare la terapia. Se non può essere vaccinato 2 settimane prima, il medico le prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a 2 settimane dopo essere stato vaccinato. Verifichi che la sua vaccinazione contro l'infezione meningococcica non sia scaduta. Deve sapere inoltre che la vaccinazione può non sempre prevenire questo tipo di infezione. In conformità alle raccomandazioni nazionali, il medico può ritenere necessario che lei adotti misure aggiuntive per prevenire l'infezione.

Sintomi di infezione meningococcica

A causa dell'importanza di individuare e trattare rapidamente l'infezione meningococcica nei pazienti che ricevono Ultomiris, le verrà fornita una "Scheda per il paziente" da portare sempre con sé che elenca i segni e i sintomi pertinenti dell'infezione meningococcica/sepsi/encefalite.

Se compare uno dei seguenti sintomi, deve informare immediatamente il medico:

- mal di testa con nausea o vomito
- mal di testa e febbre
- mal di testa con rigidità del collo o della schiena
- febbre

- febbre ed eruzione cutanea
- confusione
- dolori muscolari con sintomi simil-influenzali
- sensibilità degli occhi alla luce

Trattamento dell'infezione meningococcica durante i viaggi

Se ha in programma un viaggio in un paese nel quale non sarà in grado di contattare il medico o non potrà temporaneamente ricevere assistenza medica, il medico può prescrivere un antibiotico contro *Neisseria meningitidis* da portare con sé. Se si manifesta uno dei sintomi descritti sopra, deve prendere il ciclo di antibiotici come prescritto. Tenga presente che dovrà consultare comunque un medico appena possibile, anche se si sente meglio dopo aver preso gli antibiotici.

Infezioni

Prima di iniziare il trattamento con Ultomiris informi il medico se ha infezioni in corso.

Reazioni correlate a infusione

Durante la somministrazione di Ultomiris possono manifestarsi reazioni all'infusione (flebo) (reazione correlata a infusione), quali mal di testa, dolore alla parte bassa della schiena e dolore correlato a infusione. Alcuni pazienti possono manifestare reazioni allergiche o da ipersensibilità (inclusa l'anafilassi, una grave reazione allergica che provoca difficoltà di respirazione o capogiro).

Bambini e adolescenti

I pazienti di età inferiore a 18 anni devono essere vaccinati contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco.

Anziani

Non sono necessarie precauzioni speciali per il trattamento di pazienti di età pari o superiore a 65 anni, sebbene l'esperienza con Ultomiris nei pazienti anziani affetti da EPN, SEUa o NMOSD negli studi clinici sia limitata.

Altri medicinali e Ultomiris

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Donne in età fertile

Non sono noti gli effetti del medicinale sul nascituro. Pertanto, nelle donne in età fertile devono essere utilizzati metodi anticoncezionali efficaci durante il trattamento e fino a 8 mesi dopo la fine del trattamento.

Gravidanza/allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Ultomiris non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Ultomiris contiene sodio

Dopo diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), questo medicinale contiene 0,18 g di sodio (componente principale del sale da cucina/tavola) in 72 mL alla dose

massima. Questo equivale a 9,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

Deve tenere in considerazione questo dato se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sodio.

Ultomiris contiene polisorbato

Questo medicinale contiene 1,5 mg di polisorbato 80 per flaconcino equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Ultomiris

Almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Ultomiris, il medico le somministrerà un vaccino contro le infezioni meningococciche, se non ha ricevuto tale vaccino in precedenza o se la sua vaccinazione è scaduta. Se non può essere vaccinato almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con Ultomiris, il medico prescriverà antibiotici per ridurre il rischio di infezione fino a 2 settimane dopo la vaccinazione.

Se suo figlio ha meno di 18 anni di età, il medico somministrerà un vaccino (a meno che la vaccinazione non sia già stata eseguita) contro le infezioni da *Haemophilus influenzae* e pneumococco, secondo le raccomandazioni nazionali sulla vaccinazione per ogni fascia d'età.

Istruzioni per l'uso corretto

La dose di Ultomiris sarà calcolata dal medico sulla base del suo peso corporeo, come indicato nella Tabella 1. La prima dose si chiama "dose di carico". Due settimane dopo aver ricevuto la dose di carico, le sarà somministrata una dose di mantenimento di Ultomiris, che sarà ripetuta una volta ogni 8 settimane per i pazienti con peso superiore a 20 kg e ogni 4 settimane per i pazienti con peso inferiore a 20 kg.

Se ha ricevuto in precedenza un altro medicinale per l'EPN, la SEUa, la MGg o la NMOSD chiamato eculizumab, la dose di carico deve essere somministrata 2 settimane dopo l'ultima infusione di eculizumab.

Tabella 1: Regime posologico di Ultomiris in base al peso corporeo

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di carico (mg)	Dose di mantenimento (mg)
da 10 a meno di 20 ^a	600	600
da 20 a meno di 30 ^a	900	2 100
da 30 a meno di 40 ^a	1 200	2 700
da 40 a meno di 60	2 400	3 000
da 60 a meno di 100	2 700	3 300
più di 100	3 000	3 600

^aSolo per pazienti con EPN e SEUa.

Ultomiris viene somministrato mediante infusione (flebo) in una vena. L'infusione richiederà circa 45 minuti.

Se riceve più Ultomiris di quanto deve

Se sospetta di aver ricevuto accidentalmente una dose di Ultomiris superiore a quanto prescritto, chiedi consiglio al medico.

Se dimentica un appuntamento per la somministrazione di Ultomiris

Se dimentica un appuntamento, consulti immediatamente il medico e faccia riferimento al paragrafo successivo "Se interrompe il trattamento con Ultomiris".

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per l'EPN

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi dell'EPN con una maggiore intensità. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretta osservazione per almeno 16 settimane.

I rischi della sospensione di Ultomiris comprendono l'aumento della distruzione dei globuli rossi, che può causare:

- Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH), un marcatore di laboratorio della distruzione dei globuli rossi,
- Una riduzione significativa del numero dei globuli rossi (anemia),
- Urine scure,
- Stanchezza,
- Dolore addominale,
- Respiro affannoso,
- Difficoltà di deglutizione,
- Disfunzione erettile (impotenza),
- Confusione o variazione dei livelli di vigilanza,
- Dolore al torace o angina,
- Aumento dei livelli di creatinina nel siero (problemi ai reni) oppure
- Trombosi (formazione di coaguli nel sangue).

Se ha uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la SEUa

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi della SEUa. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà sotto stretta osservazione.

I rischi della sospensione di Ultomiris comprendono l'aumento del danno ai piccoli vasi sanguigni, che può causare:

- Una riduzione significativa del numero di piastrine (trombocitopenia),
- Un aumento significativo della distruzione dei globuli rossi,
- Un aumento dei livelli di lattato deidrogenasi (LDH), un marcatore di laboratorio della distruzione dei globuli rossi,
- Una riduzione della produzione di urina (problemi ai reni),
- Un aumento del livello di creatinina nel siero (problemi ai reni),
- Confusione o variazione dei livelli di vigilanza,
- Alterazione della visione,
- Dolore al torace o angina,
- Respiro affannoso,
- Dolore addominale, diarrea o
- Trombosi (formazione di coaguli nel sangue).

Se ha uno qualsiasi di questi sintomi, contatti il medico.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la MGg

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa dei sintomi della MGg. Si rivolga al proprio medico prima di interrompere il trattamento con Ultomiris. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà anche sotto stretta osservazione.

Se interrompe il trattamento con Ultomiris per la NMOSD

La sospensione o l'interruzione del trattamento con Ultomiris può provocare la ricomparsa della NMOSD. Si rivolga al proprio medico prima di interrompere il trattamento con Ultomiris. Il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi. Il medico la terrà anche sotto stretta osservazione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Prima del trattamento il medico discuterà con lei i possibili effetti indesiderati e le spiegherà i rischi e i benefici di Ultomiris.

Effetti indesiderati gravi

L'effetto indesiderato più grave è l'infezione meningococcica, incluse sepsi meningococcica ed encefalite meningococcica.

Se manifesta uno dei sintomi dell'infezione meningococcica (vedere paragrafo 2 Sintomi di infezione meningococcica), deve informare immediatamente il medico.

Altri effetti indesiderati

Se ha qualsiasi dubbio sul significato degli effetti indesiderati sotto riportati, chieda spiegazioni al medico.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10):

- Mal di testa
- Capogiro
- Diarrea, nausea, dolore addominale
- Febbre, sensazione di affaticamento (stanchezza)
- Infezione delle vie respiratorie superiori
- Raffreddore comune (nasofaringite)
- Mal di schiena, dolore alle articolazioni (artralgia)
- Infezione delle vie urinarie

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- Vomito, fastidio allo stomaco dopo i pasti (dispepsia)
- Orticaria, eruzione cutanea, pelle che prude (prurito)
- Dolore muscolare (mialgia) e spasmi muscolari
- Malattia simil-influenzale, brividi, debolezza (astenia)
- Reazione correlata a infusione
- Reazione allergica (ipersensibilità)

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- Infezione meningococcica
- Grave reazione allergica che provoca difficoltà di respirazione o capogiro (reazione anafilattica)
- Infezione gonococcica disseminata

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ultomiris

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la diluizione con soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), il medicinale deve essere utilizzato immediatamente, entro 24 ore se refrigerato o entro 4 ore a temperatura ambiente.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ultomiris

- Il principio attivo è ravulizumab. Ogni flaconcino di soluzione contiene 300 mg di ravulizumab.
- Gli altri componenti sono: sodio fosfato dibasico eptaidrato, sodio fosfato monobasico monoidrato, polisorbato 80, arginina, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

Questo medicinale contiene sodio (vedere paragrafo 2 “Ultomiris contiene sodio”).

Descrizione dell'aspetto di Ultomiris e contenuto della confezione

Ultomiris è fornito come concentrato per soluzione per infusione (3 mL in un flaconcino – confezione da 1).

Ultomiris è una soluzione traslucida, da limpida a colore giallastro, praticamente priva di particelle.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Česká republika

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

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.
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: +353 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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per l'uso per operatori sanitari **Manipolazione di Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione**

1- Come viene fornito Ultomiris?

Ogni flaconcino di Ultomiris contiene 300 mg di principio attivo in 3 mL di soluzione.

Al fine di migliorare la tracciabilità del medicinale biologico, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

2- Prima della somministrazione

La diluizione deve essere eseguita in conformità alle norme di buona pratica, in particolare nel rispetto dell'asepsi.

In assenza di studi di compatibilità, Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione non deve essere miscelato con Ultomiris 300 mg/30 mL concentrato per soluzione per infusione.

Ultomiris deve essere preparato per la somministrazione da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica.

- Ispezionare visivamente la soluzione di Ultomiris per verificare la presenza di particelle e alterazione del colore.
- Estrarre la quantità necessaria di Ultomiris dai/1 flaconcini/o utilizzando una siringa sterile.
- Trasferire la dose raccomandata in una sacca da infusione.
- Diluire Ultomiris a una concentrazione finale di 50 mg/mL (concentrazione iniziale divisa per 2) aggiungendo all'infusione la quantità appropriata di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%), secondo le istruzioni riportate nella tabella seguente.

Tabella 1: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico

Intervallo di peso corporeo (kg)^a	Dose di carico (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a $< 20^c$	600	6	6	12	45 (0,8)
da ≥ 20 a $< 30^c$	900	9	9	18	35 (0,6)
da ≥ 30 a $< 40^c$	1 200	12	12	24	31 (0,5)
da ≥ 40 a < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
da ≥ 60 a < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

^c Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 2: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento

Intervallo di peso corporeo (kg)^a	Dose di mantenimento (mg)	Volume di Ultomiris (mL)	Volume di diluente NaCl^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 10 a $< 20^c$	600	6	6	12	45 (0,8)
da ≥ 20 a $< 30^c$	2 100	21	21	42	75 (1,3)
da ≥ 30 a $< 40^c$	2 700	27	27	54	65 (1,1)

da ≥ 40 a < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
da ≥ 60 a < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

^c Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

Tabella 3: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose supplementare

Intervallo di peso corporeo (kg) ^a	Dose supplementare (mg)	Volume di ULTOMIRIS (mL)	Volume di diluente NaCl ^b (mL)	Volume totale (mL)	Durata minima dell'infusione minuti (ore)
da ≥ 40 a < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
da ≥ 60 a < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^a Peso corporeo al momento del trattamento.

^b Ultomiris deve essere diluito utilizzando unicamente una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

- Agitare delicatamente la sacca da infusione contenente la soluzione diluita di Ultomiris per permettere una miscelazione completa di medicinale e diluente. Ultomiris non deve essere agitato.
- Lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente (18°C – 25°C) prima della somministrazione esponendola all'aria ambientale per circa 30 minuti.
- La soluzione diluita non deve essere riscaldata in un forno a microonde o mediante una fonte di calore diversa dalla temperatura ambiente.
- Eliminare la parte inutilizzata rimasta nel flaconcino.
- La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione. L'infusione deve essere somministrata tramite un filtro da 0,2 µm.
- Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, oppure 4 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.

3 - Somministrazione

- Non somministrare Ultomiris come iniezione endovenosa rapida o in bolo.
- Ultomiris deve essere somministrato soltanto per infusione endovenosa.
- La soluzione diluita di Ultomiris deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di circa 45 minuti, utilizzando una pompa a siringa o una pompa a infusione. Non è necessario proteggere la soluzione diluita di Ultomiris dalla luce durante la somministrazione al paziente.

Il paziente deve essere monitorato per un'ora dopo l'infusione. Se si verifica un evento avverso durante la somministrazione di Ultomiris, l'infusione può essere rallentata o interrotta a discrezione del medico.

4- Precauzioni speciali per la manipolazione e la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usare questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.