

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultomiris 300 mg/3 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Ultomiris 1.100 mg/11 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ultomiris is een formulering van ravulizumab geproduceerd in celkweek van Chinese-hamsterovariumcellen (CHO-cellen) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 3 ml bevat 300 mg ravulizumab (100 mg/ml).

Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing voor infusie 50 mg/ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Natrium (4,6 mg per injectieflacon van 3 ml), polysorbaat 80 (1,5 mg per injectieflacon)

Ultomiris 1.100 mg/11 ml concentraat voor oplossing voor infusie

Elke injectieflacon van 11 ml bevat 1.100 mg ravulizumab (100 mg/ml).

Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de oplossing voor infusie 50 mg/ml.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Natrium (16,8 mg per injectieflacon van 11 ml), polysorbaat 80 (5,5 mg per injectieflacon)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Kleurloze, heldere tot gelige oplossing met een pH van 7,4 en een osmolaliteit van ongeveer 250-350 mOsm/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH)

Ultomiris is geïndiceerd voor gebruik bij de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met PNH:

- bij patiënten met hemolyse met klinische symptomen die wijzen op een hoge ziekteactiviteit.
- bij patiënten die klinisch stabiel zijn nadat ze ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab.

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

Ultomiris is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van 10 kg of meer met aHUS, die complementremmer-naïef zijn of eculizumab hebben ontvangen gedurende ten minste 3 maanden en bewijs hebben van respons op eculizumab.

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Ultomiris is geïndiceerd als aanvullende standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam.

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD)

Ultomiris is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met NMOSD die positief zijn voor antilichamen tegen aquaporine-4 (AQP4) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ravulizumab moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische, renale, neuromusculaire of neuro-inflammatoire aandoeningen.

Voor patiënten die de infusies in het ziekenhuis goed hebben verdragen, kan toediening van de infusie thuis worden overwogen. De beslissing of een patiënt de infusies thuis kan ontvangen, moet worden gemaakt na een beoordeling en aanbeveling door de behandelend arts. Thuisinfusies moeten worden uitgevoerd door een bevoegd beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Volwassen patiënten met PNH, aHUS, gMG of NMOSD

Het aanbevolen doseringsschema bestaat uit een oplaaddosis gevolgd door een onderhoudsdosering, toegediend door middel van intraveneuze infusie. De toe te dienen doses zijn afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt, zoals weergegeven in tabel 1. Voor volwassen patiënten (≥ 18 jaar) dienen onderhoudsdoses eenmaal per 8 weken te worden toegediend, te beginnen 2 weken na toediening van de oplaaddosis.

Het toedieningsschema mag af en toe met ± 7 dagen afwijken van de geplande infusiedag (met uitzondering van de eerste onderhoudsdosis ravulizumab), maar de volgende dosis dient weer volgens het oorspronkelijke schema te worden toegediend.

Tabel 1: Gewichtsafhankelijk doseringsschema ravulizumab voor volwassen patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan of gelijk aan 40 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Oplaaddosis (mg)	Onderhoudsdosis (mg)*	Doseringsinterval
≥ 40 tot < 60	2.400	3.000	Om de 8 weken
≥ 60 tot < 100	2.700	3.300	Om de 8 weken
≥ 100	3.000	3.600	Om de 8 weken

*De eerste onderhoudsdosis wordt 2 weken na de oplaaddosis toegediend

Instructies voor het instellen van de behandeling bij patiënten die complementremmer-naïef zijn of die overschakelen van eculizumab, staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2: Instructies voor het instellen van de behandeling met ravulizumab

Populatie	Gewichtsafhankelijke oplaaddosis ravulizumab	Tijdstip van eerste, gewichtsafhankelijke onderhoudsdosis ravulizumab
Geen huidige behandeling met ravulizumab of eculizumab	Bij het begin van de behandeling	2 weken na de oplaaddosis ravulizumab
Huidige behandeling met eculizumab	Op het moment van de volgende geplande dosis eculizumab	2 weken na de oplaaddosis ravulizumab

Pediatrische patiënten met PNH of aHUS

Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 40 kg

Deze patiënten moeten worden behandeld conform het doseringsadvies voor volwassenen (zie tabel 1).

Pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht ≥ 10 kg tot < 40 kg

De gewichtsafhankelijke doses en doseringsintervallen voor pediatrische patiënten ≥ 10 kg tot < 40 kg zijn weergegeven in tabel 3.

Bij patiënten die overschakelen van eculizumab op ravulizumab dient de oplaaddosis ravulizumab te worden toegediend 2 weken na de laatste infusie van eculizumab; onderhoudsdoses dienen vervolgens volgens het gewichtsafhankelijke doseringsschema, zoals weergegeven in tabel 3, te worden toegediend, te beginnen 2 weken na toediening van de oplaaddosis.

Tabel 3: Gewichtsafhankelijk doseringsschema ravulizumab voor pediatrische patiënten van minder dan 40 kg met PNH of aHUS

Lichaamsgewicht (kg)	Oplaaddosis (mg)	Onderhoudsdosis (mg)*	Doseringsinterval
≥ 10 tot < 20	600	600	Om de 4 weken
≥ 20 tot < 30	900	2.100	Om de 8 weken
≥ 30 tot < 40	1.200	2.700	Om de 8 weken

*De eerste onderhoudsdosis wordt 2 weken na de oplaaddosis toegediend

Ravulizumab is niet onderzocht bij pediatrische patiënten met PNH met een gewicht van minder dan 30 kg. De aanbevolen dosering voor deze patiënten is gebaseerd op de dosering die wordt gebruikt voor pediatriche patiënten met aHUS, op basis van de farmacokinetische/farmacodynamische gegevens die beschikbaar zijn voor aHUS- en PNH-patiënten die met ravulizumab werden behandeld.

PNH is een chronische ziekte en het wordt aangeraden de patiënt levenslang te behandelen met ravulizumab, tenzij stopzetten van de behandeling met ravulizumab klinisch geïndiceerd is (zie rubriek 4.4).

Bij aHUS dient behandeling met ravulizumab voor manifestaties van trombotische microangiopathie (TMA) een duur te hebben van ten minste 6 maanden; de duur van de behandeling daarna moet voor iedere patiënt individueel worden bepaald. Bij patiënten met een verhoogd risico op recidief van TMA, vastgesteld door de behandelend beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg (of volgens klinische indicatie), kan chronische therapie noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.4).

Bij volwassen patiënten met gMG of NMOSD is behandeling met ravulizumab alleen onderzocht bij chronische toediening (zie rubriek 4.4).

Ravulizumab is niet onderzocht bij gMG-patiënten met een MGFA klasse V.

Aanvullende dosering na behandeling met plasmawisseling (PE), plasmaferese (PP) of intraveneus immunoglobuline (IVIg)

Het is gebleken dat plasmawisseling (PE), plasmaferese (PP) en intraveneus immunoglobuline (IVIg) de serumconcentratie van ravulizumab verlagen. Een aanvullende dosis ravulizumab is vereist bij PE, PP of IVIg (tabel 4).

Tabel 4: Aanvullende dosis ravulizumab na PP, PE of IVIg

Bereik lichaamsgewicht (kg)	Recentste dosis ravulizumab (mg)	Aanvullende dosis (mg) na elke interventie met PE of PP	Aanvullende dosis (mg) na voltooiing van een IVIg-cyclus
≥ 40 tot < 60	2.400	1.200	600
	3.000	1.500	
≥ 60 tot < 100	2.700	1.500	600
	3.300	1.800	
≥ 100	3.000	1.500	600
	3.600	1.800	
Tijdstip voor aanvullende dosis ravulizumab		Binnen 4 uur na elke interventie met PE of PP	Binnen 4 uur na voltooiing van een IVIg-cyclus

Afkortingen: IVIg = intraveneus immunoglobuline, kg = kilogram, PE = plasmawisseling, PP = plasmaferese

Speciale populaties

Ouderen

Bij patiënten met PNH, aHUS, gMG of NMOSD van 65 jaar en ouder is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er zijn geen aanwijzingen die erop duiden dat er bijzondere voorzorgsmaatregelen nodig zijn bij het behandelen van geriatrische patiënten, hoewel de ervaring met ravulizumab bij oudere patiënten met PNH, aHUS of NMOSD in klinische studies beperkt is.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van ravulizumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis, maar farmacokinetische gegevens suggereren dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ravulizumab bij kinderen met PNH of aHUS met een lichaamsgewicht van minder dan 10 kg zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

De veiligheid en werkzaamheid van ravulizumab bij kinderen met gMG of NMOSD zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneuze infusie.

Dit geneesmiddel moet worden toegediend door een filter van 0,2 µm heen en mag niet worden toegediend als intraveneuze push- of bolusinjectie. Spoel de hele lijn na toediening van Ultomiris met een 0,9% natriumchloride-injectie, USP.

Ultomiris concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in injectieflacons van 3 ml en 11 ml en moet worden verdund tot een eindconcentratie van 50 mg/ml. Na verdunning moet Ultomiris worden toegediend door middel van intraveneuze infusie met behulp van een spuitpomp of een infuuspomp gedurende ten minste 0,17 tot 1,3 uur (10 tot 75 minuten) afhankelijk van het lichaamsgewicht (zie tabel 5 en tabel 6 hieronder).

Tabel 5: Dosis en toedieningssnelheid voor Ultomiris

Lichaamsgewicht (kg) ^a	Oplaaddosis (mg)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)	Onderhoudsdosis (mg)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 10 tot < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 tot < 30 ^b	900	35 (0,6)	2.100	75 (1,3)
≥ 30 tot < 40 ^b	1.200	31 (0,5)	2.700	65 (1,1)
≥ 40 tot < 60	2.400	45 (0,8)	3.000	55 (0,9)
≥ 60 tot < 100	2.700	35 (0,6)	3.300	40 (0,7)
≥ 100	3.000	25 (0,4)	3.600	30 (0,5)

^a Lichaamsgewicht op het moment van de behandeling.

^b Uitsluitend voor de indicaties PNH en aHUS.

Tabel 6: Dosis en toedieningssnelheid voor aanvullende doses van Ultomiris

Bereik lichaamsgewicht (kg) ^a	Aanvullende dosis ^b (mg)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 40 tot < 60	600	15 (0,25)
	1.200	25 (0,42)
	1.500	30 (0,5)
≥ 60 tot < 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 Lichaamsgewicht op het moment van de behandeling.

^b Zie tabel 4 voor de selectie van een aanvullende dosis ravulizumab.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met een aanhoudende *Neisseria meningitidis*-infectie op het moment dat de behandeling wordt ingezet (zie rubriek 4.4).
- Patiënten die op dat moment niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, tenzij zij profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen tot 2 weken na vaccinatie (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Ernstige meningokokkeninfectie

Vanwege zijn werkingsmechanisme verhoogt ravulizumab de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie/-sepsis (*Neisseria meningitidis*). Meningokokkeninfectie kan door elke serogroep worden veroorzaakt (zie rubriek 4.8). Om het risico op infectie te verkleinen, moeten alle patiënten gevaccineerd zijn tegen meningokokkeninfecties ten minste twee weken vóór het inzetten van de behandeling met ravulizumab, tenzij het risico van uitstel van therapie met ravulizumab hoger is dan het risico van het ontwikkelen van een meningokokkeninfectie. Patiënten die minder dan 2 weken na het krijgen van een meningokokkenvaccin beginnen met de behandeling met ravulizumab, moeten tot 2 weken na de vaccinatie behandeld worden met geschikte profylactische antibiotica.

Vaccins tegen alle beschikbare serogroepen, waaronder A, C, Y, W135 en B, worden aanbevolen ter preventie van de vaak pathogene meningokokkensero groepen. Patiënten moeten vaccinaties en hervaccinaties krijgen volgens de huidige nationale richtlijnen voor het toepassen van vaccinaties. Indien de patiënt overgeschakeld wordt van eculizumab, dienen artsen te controleren of de meningokokkenvaccinatie up-to-date is volgens de nationale richtlijnen voor vaccinatie.

Vaccinatie is mogelijk niet voldoende om meningokokkeninfectie te voorkomen. Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen. Gevallen van ernstige of dodelijke meningokokkeninfectie/-sepsis zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met ravulizumab en bij patiënten die behandeld werden met andere remmers van het terminale complement. Alle patiënten dienen gecontroleerd te worden op vroege tekenen van meningokokkeninfectie en -sepsis, onmiddellijk onderzocht te worden bij verdenking van een infectie, en behandeld te worden met de juiste antibiotica. Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van deze tekenen en symptomen en er dienen maatregelen te worden genomen om onmiddellijke medische hulp in te roepen. Artsen dienen een patiëntengids en een patiëntenkaart aan de patiënt mee te geven.

Immunisatie

Het wordt aanbevolen voorafgaand aan het inzetten van de behandeling met ravulizumab patiënten te vaccineren conform de huidige vaccinatierichtlijnen.

Door vaccinatie kan verdere activering van het complement optreden. Als gevolg daarvan kunnen bij patiënten met complement-gemedieerde ziekten de tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte verergeren. Patiënten dienen daarom na de aanbevolen vaccinatie nauwlettend te worden gemonitord op symptomen van de ziekte.

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten gevaccineerd zijn tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties en moeten zich strikt houden aan de nationale richtlijnen voor het toepassen van vaccinaties voor elke leeftijdsgroep.

Overige systemische infecties

De therapie met ravulizumab dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties. Ravulizumab blokkeert de activering van het terminale complement-systeem; patiënten kunnen daardoor een verhoogde vatbaarheid hebben voor infecties veroorzaakt door *Neisseria*-soorten en kapseldragende bacteriën. Ernstige infecties met *Neisseria*-soorten (anders dan *Neisseria meningitidis*), waaronder gedissemineerde gonokokkeninfecties, zijn gemeld.

Patiënten moeten de informatie uit de bijsluiter krijgen om hen meer bewust te maken van potentieel ernstige infecties en de bijhorende tekenen en symptomen. Artsen dienen patiënten te adviseren over het voorkomen van gonorroe.

Infusiegerelateerde reacties

Toediening van ravulizumab kan leiden tot systemische infusiegerelateerde reacties en allergische reacties of overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie (zie rubriek 4.8).

Bij een systemische infusiegerelateerde reactie dient de toediening van ravulizumab te worden onderbroken en dienen geschikte ondersteunende maatregelen te worden genomen indien er tekenen van cardiovasculaire instabiliteit of ademhalingsproblemen optreden.

Staken van de behandeling voor PNH

Indien bij patiënten met PNH de behandeling met ravulizumab wordt gestaakt, dienen zij nauwlettend te worden opgevolgd op tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse. Deze zijn te herkennen aan een verhoogde LDH-spiegel (lactaatdehydrogenasespiegel) in combinatie met een plotselinge afname van de grootte van de PNH-kloon of een daling van het hemoglobinegehalte. Ook terugkeer van symptomen zoals vermoeidheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid (dyspneu), ernstige vasculaire voorvallen (waaronder trombose), dysfagie, of erectiele disfunctie dienen nauwlettend in de gaten gehouden worden. Patiënten die stoppen met het gebruik van ravulizumab dienen ten minste gedurende 16 weken regelmatig te worden gecontroleerd om eventuele hemolyse en andere reacties op te sporen. Indien er na staking van de behandeling tekenen en symptomen van hemolyse optreden, waaronder een verhoogd LDH-gehalte, overweeg dan de behandeling met ravulizumab te hervatten.

Staken van de behandeling voor aHUS

Er zijn geen specifieke gegevens betreffende staking van ravulizumab. In een prospectieve observationele langetermijnstudie leidde staking van de behandeling met een remmer van complementeiwit C5 (eculizumab) tot een 13,5-voudige verhoging van het recidiefpercentage van TMA en werd daarbij een trend waargenomen van een verminderde nierfunctie ten opzichte van patiënten die de behandeling bleven krijgen.

Indien bij patiënten de behandeling met ravulizumab moet worden gestaakt, dienen zij voortdurend nauwlettend te worden opgevolgd op tekenen en symptomen van TMA. Monitoring is mogelijk echter niet voldoende om ernstige complicaties als gevolg van TMA te voorspellen of te voorkomen.

TMA-complicaties na het staken van de behandeling kunnen worden vastgesteld bij constatering van een van de volgende bevindingen:

- Waarneming van gelijktijdig optreden van ten minste 2 van de volgende laboratoriumresultaten: een afname van het trombocytenaantal van 25% of meer ten opzichte van baseline of ten opzichte van de piekwaarde voor het trombocytenaantal tijdens de behandeling met ravulizumab; een toename van het serumcreatinine van 25% of meer ten opzichte van baseline of ten opzichte van de laagst gemeten waarde tijdens de behandeling met ravulizumab; of een toename van de LDH-serumspiegel van 25% of meer ten opzichte van baseline of ten opzichte van de laagst gemeten waarde tijdens de behandeling met ravulizumab (de resultaten dienen te worden bevestigd door een tweede meting)
- of
- een van de volgende symptomen van TMA: een verandering in de mentale status of insulten of andere extrarenale manifestaties van TMA waaronder cardiovasculaire afwijkingen, pericarditis, gastro-intestinale symptomen/diarree; of trombose.

Indien er na staking van de behandeling met ravulizumab complicaties als gevolg van TMA optreden, dient een hervatting van de behandeling met ravulizumab te worden overwogen, te beginnen met de oplaaddosis en de onderhoudsdosis (zie rubriek 4.2).

Staken van de behandeling voor gMG

Aangezien gMG een chronische ziekte is, moeten patiënten die baat hebben bij een behandeling met ravulizumab en de behandeling staken, worden opgevolgd op symptomen van de onderliggende ziekte. Indien er na staking van de behandeling symptomen van gMG optreden, overweeg dan de behandeling met ravulizumab te hervatten.

Staken van de behandeling voor NMOSD

Aangezien NMOSD een chronische ziekte is, moeten patiënten die baat hebben bij een behandeling met ravulizumab en de behandeling staken, worden opgevolgd op symptomen van recidief van NMOSD. Indien er na staking van de behandeling symptomen van recidief van NMOSD optreden, overweeg dan de behandeling met ravulizumab te hervatten.

Overschakelen van eculizumab op ravulizumab

Bij gMG-patiënten die niet reageren op een toegelaten doseringsschema van eculizumab, wordt behandeling met ravulizumab niet aanbevolen.

Natriumgehalte

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit geneesmiddel 0,18 g natrium per 72 ml bij de maximale dosis, overeenkomend met 9,1% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Polysorbaat 80-gehalte

Dit geneesmiddel bevat 1,5 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon van 3 ml en 5,5 mg in elke injectieflacon van 11 ml. Dit komt overeen met 0,53 mg/kg of minder bij de maximale dosis voor volwassen patiënten en pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 10 kg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van het potentiële remmende effect van ravulizumab op complementafhankelijke cytotoxiciteit van rituximab, kan ravulizumab de verwachte farmacodynamische effecten van rituximab verminderen.

Chronische behandeling met intraveneus humaan immunoglobuline (IVIg) kan interfereren met het recyclingmechanisme van de endosomale neonatale Fc-receptor (FcRn) van monoklonale antilichamen zoals ravulizumab en daardoor de serumconcentratie van ravulizumab verlagen.

Zie rubriek 4.2 voor richtlijnen in geval van gelijktijdige behandeling met PE, PP of IVIg.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en gedurende 8 maanden na de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van ravulizumab bij zwangere vrouwen.

Er is geen niet-klinische studie naar de reproductietoxiciteit uitgevoerd met ravulizumab (zie rubriek 5.3).

Studies naar de reproductietoxicologie zijn uitgevoerd bij muizen met behulp van het muriene surrogaatmolecuul BB5.1, waarin het effect van de blokkade van C5 op het voortplantingsstelsel werd onderzocht. In deze studies werden geen specifieke reproductietoxiciteiten gevonden die verband hielden met het onderzochte middel. Het is bekend dat humane immunoglobuline G (IgG)-moleculen de placentabarrière passeren, en ravulizumab kan daardoor mogelijk zorgen voor een remming van het terminale complement in de foetale bloedsomloop.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van ravulizumab bij zwangere vrouwen kan worden overwogen na beoordeling van de risico's en voordelen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of ravulizumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. In niet-klinische studies naar de reproductietoxicologie die zijn uitgevoerd bij muizen met het muriene surrogaatmolecuul BB5.1 zijn geen nadelige effecten op de jongen gevonden als gevolg van het drinken van melk van behandelde moeders.

Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Aangezien veel geneesmiddelen en immunoglobulinen worden uitgescheiden in de moedermelk, en vanwege de kans op ernstige ongewenste reacties bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met ravulizumab en gedurende 8 maanden na de behandeling.

Vruchtbaarheid

Er is geen specifieke niet-klinische studie naar de vruchtbaarheid uitgevoerd met ravulizumab. In niet-klinische studies naar de reproductietoxicologie die zijn uitgevoerd bij muizen met een murien surrogaatmolecuul (BB5.1) zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid van behandelde mannetjes of vrouwtjes gevonden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ultomiris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen bij gebruik van ravulizumab zijn hoofdpijn (30,6%), bovenste-luchtweginfectie (21,6%), nasofaryngitis (20,4%), diarree (18,7%), pyrexie (17,7%), nausea (15%), artralgie (14,4%), rugpijn (13,6%), vermoeidheid (13,3%), buikpijn (12,3%), duizeligheid (10,7%) en urineweginfectie (10,7%). De ernstigste bijwerkingen zijn meningokokkeninfectie (0,7%) met inbegrip van meningokokkensepsis, meningokokkenmeningitis, meningokokkenencefalitis, meningokokkeninfectie (zie rubriek 4.4) en gedissemineerde gonokokkeninfectie (0,2%), dat gedissemineerde gonokokkeninfectie en gonokokkeninfectie omvat.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 7 geeft de bijwerkingen weer die in klinische studies en in de postmarketingervaring werden waargenomen.

Bijwerkingen zijn vermeld per systeem/orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA en frequentie, waarbij de volgende conventie wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 7: Geneesmiddelbijwerkingen uit klinische studies en postmarketingervaring

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥ 1/10)	Vaak (≥ 1/100, < 1/10)	Soms (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Urineweginfectie ^a , bovenste-luchtweginfectie, nasofaryngitis		Meningokokkeninfectie ^b , gedissemineerde gonokokkeninfectie ^c
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid ^e	Anafylactische reactie ^d
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid		
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Diarree, nausea, buikpijn	Braken, dyspepsie	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Urticaria, pruritus, rash	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Artralgie, rugpijn	Myalgie, spierspasmen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Pyrexie, vermoeidheid	Influenza-achtige ziekte, koude rillingen, asthenie	
Letsels, intoxicaties en verrichtings-complicaties		Infusiegerelateerde reactie	

^a Urineweginfectie is een groepsterm die de volgende voorkeurstermen omvat: urineweginfectie, urineweginfectie bacterieel, enterokokkenurineweginfectie en *Escherichia* urineweginfectie.

^b Meningokokkeninfectie omvat de voorkeurstermen meningokokkeninfectie, meningokokkensepsis, meningokokkenmeningitis en meningokokkenencefalitis

^c Gedissemineerde gonokokkeninfectie omvat de voorkeurstermen gedissemineerde gonokokkeninfectie en gonokokkeninfectie

^d Geschat op basis van postmarketingervaring

^e Overgevoeligheid is een groepsterm voor de voorkeursterm geneesmiddelenovergevoeligheid met gerelateerde causaliteit en de voorkeursterm overgevoeligheid

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Meningokokkeninfectie/-sepsis/-encefalitis

Vaccinatie verkleint de kans op meningokokkeninfecties, maar sluit het risico niet geheel uit. In klinische studies ontwikkelde < 1% van de patiënten ernstige meningokokkeninfecties tijdens behandeling met ravulizumab; allen waren volwassen patiënten met PNH of NMOSD die gevaccineerd waren.

Zie rubriek 4.4 voor informatie over preventie en behandeling van een vermoedelijke meningokokkeninfectie. Bij patiënten die behandeld werden met ravulizumab hebben meningokokkeninfecties zich gemanifesteerd in de vorm van meningokokkensepsis en meningokokkenencefalitis. Patiënten dienen op de hoogte te worden gesteld van de tekenen en symptomen van meningokokkeninfectie en er dient hun te worden aangeraden onmiddellijk medische hulp in te roepen.

Infusiegerelateerde reacties

In klinisch onderzoek kwamen infusiegerelateerde reacties vaak voor (≥ 1%). Deze voorvallen, die licht tot matig van ernst waren en van voorbijgaande aard, omvatten rugpijn, buikpijn, spierspasmen, daling van de bloeddruk, stijging van de bloeddruk, rigors, ledematenongemak, overgevoeligheid (allergische reactie), dysgeusie (slechte smaak) en suf voelen. Deze reacties vereisten geen stopzetting van de behandeling met ravulizumab.

Immunogeniciteit

In studies bij volwassen PNH-patiënten (N = 475), een studie bij pediatrie PNH-patiënten (N = 13), aHUS-studies (N = 89), een gMG-studie (N = 86) en een NMOSD-studie (N = 58) zijn 2 gevallen

(0,3%) gemeld waarbij tijdens de behandeling met ravulizumab antigeneesmiddel-antilichamen werden gevormd (1 volwassen patiënt met PNH en 1 volwassen patiënt met aHUS). Deze antigeneesmiddel-antilichamen waren tijdelijk van aard met een lage titer en vertoonden geen correlatie met de klinische respons of met ongewenste voorvallen.

Pediatrische patiënten

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

Bij pediatrische PNH-patiënten (N = 13, in de leeftijd van 9 tot 17 jaar) die in de pediatrische PNH-studie (ALXN1210-PNH-304) werden opgenomen, leek het veiligheidsprofiel vergelijkbaar te zijn met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij volwassen PNH-patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen die gemeld zijn bij pediatrische PNH-patiënten waren buikpijn, nausea, nasofaryngitis en hoofdpijn, die voorkwamen bij 3 patiënten (23,1%).

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

Bij pediatrische patiënten met aanwijzingen van aHUS (N = 34, in de leeftijd van 10 maanden tot jonger dan 18 jaar) die deelnamen aan studie ALXN1210-aHUS-312 leek het veiligheidsprofiel van ravulizumab vergelijkbaar te zijn met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij volwassen patiënten met aanwijzingen van aHUS. De veiligheidsprofielen in de verschillende pediatriese leeftijdssubgroepen lijken vergelijkbaar te zijn. De veiligheidsgegevens voor patiënten jonger dan 2 jaar beperkt zich tot vier patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen (> 20%) die gemeld zijn bij pediatriese patiënten waren pyrexie, braken, diarree, hoofdpijn, nasofaryngitis, bovenste-luchtweginfectie en buikpijn.

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab is niet onderzocht bij pediatriese patiënten met gMG.

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD)

Ravulizumab is niet onderzocht bij pediatriese patiënten met NMOSD.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Bij patiënten die een overdosis krijgen, dient de infusie onmiddellijk te worden onderbroken en zij dienen nauwlettend te worden gemonitord voor tekenen of symptomen van bijwerkingen; een geschikte symptomatische behandeling dient te worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressiva, complementremmers, ATC-code: L04A J02

Werkingmechanisme

Ravulizumab is een monoklonaal IgG_{2/4K}-antilichaam dat specifiek bindt aan complementeiwit C5, waardoor het de klieving van dit eiwit tot C5a (het pro-inflammatoire anafylatoxine) en C5b (de initiërende subeenheid van het membrane-attack complex [MAC of C5b-9]) wordt geremd en de vorming van C5b-9 wordt voorkomen. Ravulizumab beschermt de vroege componenten van de

complementactivatie die essentieel zijn voor opsonisatie van micro-organismen en voor de klaring van immuuncomplexen.

Farmacodynamische effecten

Na behandeling met ravulizumab werd in fase 3-studies met PNH-patiënten bij zowel complementremmer-naïeve volwassen en pediatrische patiënten als bij patiënten die eerder eculizumab hadden gekregen, onmiddellijke, volledige en aanhoudende remming van vrij C5 in serum waargenomen (concentratie $< 0,5 \mu\text{g/ml}$) aan het eind van de eerste infusie, en deze hield bij alle patiënten gedurende de gehele behandelingsperiode van 26 weken aan. Onmiddellijke en volledige remming van vrij C5 in serum werd ook waargenomen bij volwassen en pediatrische patiënten met aHUS, bij volwassen patiënten met gMG en bij volwassen patiënten met NMOSD aan het eind van de eerste infusie en gedurende de primaire behandelingsperiode.

De mate en duur van de farmacodynamische respons bij patiënten met PNH, aHUS, gMG of NMOSD waren afhankelijk van de blootstelling aan ravulizumab. Concentraties vrij C5 lager dan $0,5 \mu\text{g/ml}$ waren gecorreleerd met maximale beheersing van intravasculaire hemolyse en volledige remming van het terminale complementsysteem. Bij gMG leidt activering van het terminale complementsysteem tot depositie van MAC op de neuromusculaire verbinding en tot verminderde neuromusculaire transmissie. Bij NMOSD leidt activering van het terminale complementsysteem tot de vorming van MAC en tot C5a-afhankelijke ontsteking, necrose van astrocyten, en schade aan gliacellen en neuronen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

De veiligheid en werkzaamheid van ravulizumab bij volwassen patiënten met PNH zijn beoordeeld in twee open-label, gerandomiseerde fase 3-studies met actieve controle:

- een studie bij complementremmer-naïeve volwassen patiënten met PNH (patiënten die nog nooit behandeld waren met een complementremmer);
- een studie na eerder gebruik van eculizumab bij volwassen patiënten met PNH die klinisch stabiel waren nadat ze gedurende ten minste de voorgaande 6 maanden behandeld waren met eculizumab.

Ravulizumab werd toegediend in overeenstemming met de aanbevolen dosering die wordt beschreven in rubriek 4.2 (4 infusies van ravulizumab gedurende 26 weken), terwijl eculizumab werd toegediend in overeenstemming met het goedgekeurde toedieningsschema van eculizumab van 600 mg iedere week gedurende de eerste 4 weken en 900 mg eens in de 2 weken (15 infusies gedurende 26 weken). De patiënten waren gevaccineerd tegen meningokokkeninfectie voorafgaand aan of op het moment van inzetten van de behandeling met ravulizumab of eculizumab, of kregen profylactische behandeling met geschikte antibiotica tot 2 weken na de vaccinatie.

Er waren in beide fase 3-studies geen noemenswaardige verschillen in de demografische kenmerken of de kenmerken bij baseline tussen de behandelingsgroep van ravulizumab en die van eculizumab. De 12 maanden durende voorgeschiedenis met betrekking tot transfusies was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroep van ravulizumab en die van eculizumab voor beide fase 3-studies.

Studie bij complementremmer-naïeve volwassen patiënten met PNH (ALXN1210-PNH-301)

De studie bij complementremmer-naïeve patiënten was een open-label, gerandomiseerde fase 3-multicenterstudie van 26 weken met actieve controle, uitgevoerd bij 246 patiënten die voorafgaand aan hun begin van deelname aan de studie nooit waren behandeld met een complementremmer, en werd gevolgd door een langdurige verlengingsperiode waarin alle patiënten ravulizumab kregen. Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan deze studie moesten een hoge ziekteactiviteit hebben, gedefinieerd als een LDH-spiegel $\geq 1,5 \times$ de bovengrens van normaal (*upper limit of normal*, ULN) tijdens de screening, in combinatie met de aanwezigheid van 1 of meer van de volgende PNH-gerelateerde tekenen of symptomen in de 3 maanden voorafgaand aan de screening: vermoedheid, hemoglobinurie, buikpijn, kortademigheid (dyspneu), anemie (hemoglobine $< 10 \text{ g/dl}$), voorgeschiedenis van een ernstig vasculair voorval (waaronder trombose),

dysfagie, of erectiele disfunctie; of een voorgeschiedenis van een transfusie met erytrocytenconcentraat (*packed red blood cells*, pRBC) vanwege PNH.

Meer dan 80% van de patiënten in beide behandelingsgroepen had een voorgeschiedenis van transfusie in de 12 maanden voorafgaand aan het begin van deelname aan de studie. Het bloed van het grootste deel van de complementremmer-naïeve onderzoekspopulatie was bij baseline zeer hemolytisch: 86,2% van de patiënten die in de studie waren opgenomen, presenteerde zich met een verhoogde LDH-spiegel van $\geq 3 \times \text{ULN}$, een waarde die bij PNH rechtstreeks duidt op intravasculaire hemolyse.

In tabel 8 zijn de kenmerken bij baseline weergegeven van de PNH-patiënten die waren opgenomen in de studie bij complementremmer-naïeve patiënten, waarbij geen duidelijke klinisch betekenisvolle veranderingen werden waargenomen tussen de behandelingsgroepen.

Tabel 8: Kenmerken bij baseline in de studie bij complementremmer-naïeve patiënten

Parameter	Statistische bepalingen	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Leeftijd (jaar) ten tijde van de diagnose PNH	Gemiddelde (SD) Mediaan Min.; max.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Leeftijd (jaar) bij eerste infusie in de studie	Gemiddelde (SD) Mediaan Min.; max.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Geslacht (n, %)	Man Vrouw	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
LDH-spiegel vóór behandeling	Gemiddelde (SD) Mediaan	1.633,5 (778,75) 1.513,5	1.578,3 (727,06) 1.445,0
Aantal patiënten met transfusies met erytrocytenconcentraat in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Aantal eenheden erytrocytenconcentraat toegediend via transfusie in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis	Totaal Gemiddelde (SD) Mediaan	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Totale grootte van de PNH-kloon binnen de rode bloedcellen	Mediaan	33,6	34,2
Totale grootte van de PNH-kloon binnen de granulocyten	Mediaan	93,8	92,4
Patiënten met een of meer aandoeningen door PNH ^a vóór het geven van geïnformeerde toestemming	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematurie of hemoglobininurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastische anemie		41 (32,8)	38 (31,4)
Nierfalen		19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplastisch syndroom		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicatie tijdens de zwangerschap		3 (2,4)	4 (3,3)
Overig ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

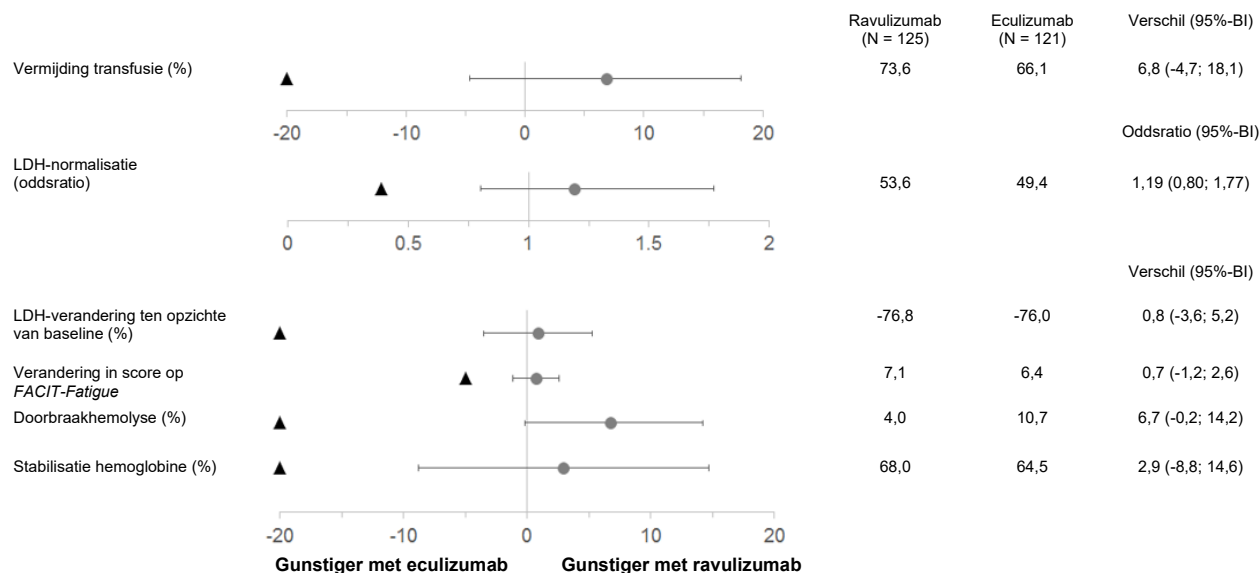
^a Op basis van de medische voorgeschiedenis.

^b Onder 'overig' vallen, zoals op het casusformulier is aangegeven, trombocytopenie, chronische nierziekte en pancytopenie, evenals een aantal andere aandoeningen.

De coprimaire eindpunten waren het vermijden van transfusie, en hemolyse, waarvoor normalisatie van de LDH-spiegels een rechtstreekse maatstaf was (LDH-spiegels $\leq 1 \times \text{ULN}$; de ULN voor LDH bedraagt 246 E/l). De belangrijkste secundaire eindpunten waren de procentuele verandering ten opzichte van baseline in LDH-spiegels, verandering in de kwaliteit van leven (*FACIT-Fatigue*), het percentage patiënten met doorbraakhemolyse en het percentage patiënten met een gestabiliseerd hemoglobinegehalte.

Ravulizumab was niet-inferieur ten opzichte van eculizumab voor beide coprimaire eindpunten (vermijden van transfusies met erythrocytenconcentraat conform de richtlijnen in het protocol, en normalisatie van de LDH-spiegels van dag 29 tot dag 183) en voor alle 4 de belangrijkste secundaire eindpunten (figuur 1).

Figuur 1: Analyse van coprimaire en secundaire eindpunten – volledige analyseset (studie bij complementremmer-naïeve patiënten)



NB: Zwarte driehoekjes geven de grenzen van niet-inferioriteit aan; grijze bolletjes geven puntschattingen aan.

NB: LDH = lactaatdehydrogenase; BI = betrouwbaarheidsinterval; FACIT = *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*.

De eindanalyse van de werkzaamheid voor de studie omvatte alle patiënten die ooit waren behandeld met ravulizumab (n=244), waarbij de mediane behandelingsduur 1.423 dagen was. De eindanalyse bevestigde dat responsen op de behandeling met ravulizumab die tijdens de primaire evaluatieperiode zijn waargenomen, behouden bleven gedurende de gehele studie.

Studie bij volwassen PNH-patiënten die eerder behandeld waren met eculizumab (ALXN1210-PNH-302)

De studie na eerder gebruik van eculizumab was een open-label, gerandomiseerde fase 3-multicenterstudie van 26 weken met actieve controle, uitgevoerd bij 195 patiënten met PNH die klinisch stabiel waren ($LDH \leq 1,5 \times ULN$) nadat ze gedurende ten minste de voorgaande 6 maanden behandeld waren met eculizumab, en werd gevolgd door een langdurige verlengingsperiode waarin alle patiënten ravulizumab kregen.

De medische voorgeschiedenis wat betreft PNH was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroep van ravulizumab en die van eculizumab. De 12 maanden durende voorgeschiedenis met betrekking tot transfusies was vergelijkbaar tussen de behandelingsgroep van ravulizumab en die van eculizumab en meer dan 87% van de patiënten in beide behandelingsgroepen had geen transfusie ontvangen in de 12 maanden voorafgaand aan het begin van deelname aan de studie. De gemiddelde totale grootte van de PNH-kloon binnen de rode bloedcellen was 60,05%, de gemiddelde totale grootte van de PNH-kloon binnen de granulocyten was 83,30%, en de gemiddelde totale grootte van de PNH-kloon binnen de monoccyten was 85,86%.

In tabel 9 zijn de kenmerken bij baseline weergegeven van de PNH-patiënten die waren opgenomen in de studie bij patiënten die eerder eculizumab hadden gebruikt, waarbij geen duidelijke klinisch betekenisvolle veranderingen werden waargenomen tussen de behandelingsgroepen.

Tabel 9: Kenmerken bij baseline in de studie bij patiënten die eerder eculizumab hadden gebruikt

Parameter	Statistische bepalingen	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Leeftijd (jaar) ten tijde van de diagnose PNH	Gemiddelde (SD) Mediaan Min.; max.	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Leeftijd (jaar) bij eerste infusie in de studie	Gemiddelde (SD) Mediaan Min.; max.	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Geslacht (n, %)	Man Vrouw	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
LDH-spiegel vóór behandeling	Gemiddelde (SD) Mediaan	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Aantal patiënten met transfusies met erytrocytenconcentraat/volbloed in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Aantal eenheden erytrocytenconcentraat/volbloed toegediend via transfusie in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis	Totaal	103	50
	Gemiddelde (SD)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Mediaan	4,0	2,5
Patiënten met een of meer aandoeningen door PNH ^a vóór het geven van geïnformeerde toestemming	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemie		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematurie of hemoglobinurie		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastische anemie		34 (35,1)	39 (39,8)
Nierfalen		11 (11,3)	7 (7,1)
Myelodysplastisch syndroom		3 (3,1)	6 (6,1)
Complicatie tijdens de zwangerschap		4 (4,1)	9 (9,2)
Overig ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

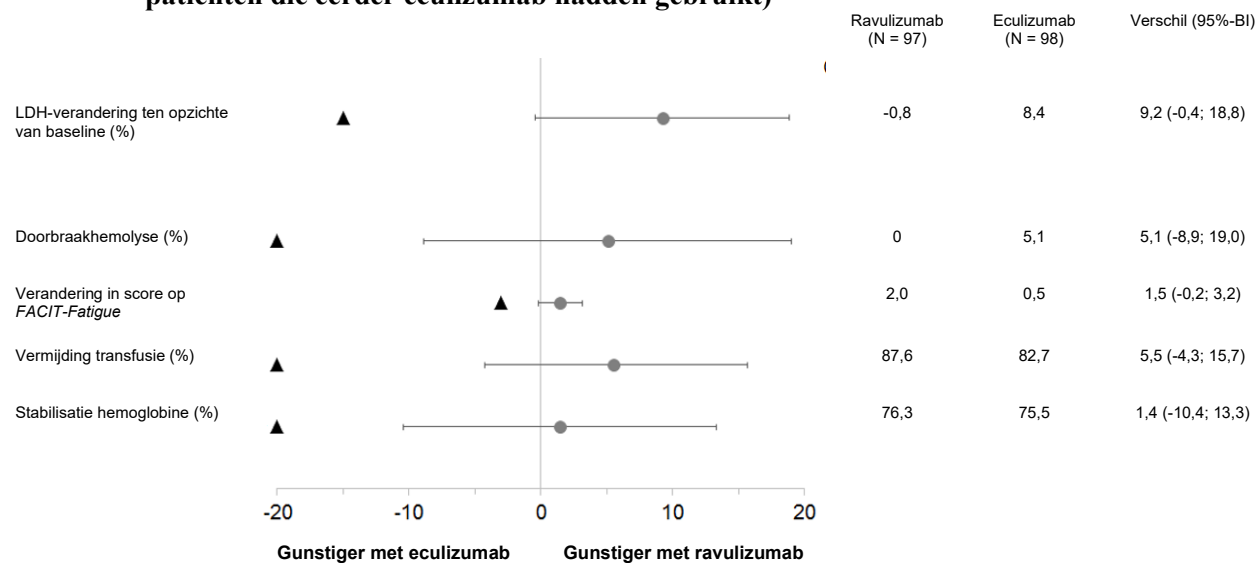
^a Op basis van de medische voorgeschiedenis.

^b In de categorie 'overig' vallen neutropenie, een verminderde nierfunctie en trombopenie, evenals een aantal andere aandoeningen.

Het primaire eindpunt was hemolyse, gemeten aan de hand van de procentuele verandering van de LDH-spiegel ten opzichte van baseline. Secundaire eindpunten waren onder andere het percentage patiënten met doorbraakhemolyse, kwaliteit van leven (*FACIT-Fatigue*), de vermijding van transfusie (*transfusion avoidance*, TA), en het percentage patiënten met een gestabiliseerd hemoglobinegehalte.

Ravulizumab was niet-inferieur ten opzichte van eculizumab voor het primaire eindpunt 'procentuele verandering van de LDH-spiegels van baseline tot dag 183' en voor alle 4 de belangrijkste secundaire eindpunten (figuur 2).

Figuur 2: Analyse van primaire en secundaire eindpunten – volledige analyseset (studie bij patiënten die eerder eculizumab hadden gebruikt)



NB: Zwarte driehoekjes geven de grenzen van niet-inferioriteit aan; grijze bolletjes geven puntschattingen aan.

NB: LDH = lactaatdehydrogenase; BI = betrouwbaarheidsinterval.

De eindanalyse van de werkzaamheid voor de studie omvatte alle patiënten die ooit zijn behandeld met ravulizumab (n=192), waarbij de mediane behandelingsduur 968 dagen was. De eindanalyse bevestigde dat responsen op de behandeling met ravulizumab die tijdens de primaire evaluatieperiode zijn waargenomen, behouden bleven gedurende de gehele studie.

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

Studie bij volwassen patiënten met aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

De studie bij volwassenen was een fase 3-multicenterstudie met een enkele groep, uitgevoerd bij patiënten met gedocumenteerde aHUS die voorafgaand aan hun deelname aan de studie nooit behandeld waren met een complementremmer en bij wie er aanwijzingen waren voor trombotische microangiopathie (TMA). De studie bestond uit een aanvankelijke beoordelingsperiode van 26 weken en patiënten mochten deelnemen aan een verlengingsperiode van maximaal 4,5 jaar.

In totaal namen er 58 patiënten met gedocumenteerde aHUS deel aan de studie. Volgens de deelnamecriteria waren patiënten met TMA, veroorzaakt door een desintegrine en metalloproteïnase met een trombospondine type 1-motief, lid 13 (ADAMTS13)-deficiëntie, hemolytisch-uremisch syndroom veroorzaakt door shigatoxine-producerende *Escherichia coli* (STEC-HUS) en een genetisch defect in het cobalamine C-metabolisme uitgesloten van deelname. Twee patiënten werden uitgesloten van de volledige analyseset vanwege een bevestigde diagnose STEC-HUS. Bij drieënnegentig procent van de patiënten waren bij baseline extrarenale tekenen (cardiovasculair, pulmonaal, centraal zenuwstelsel, gastro-intestinaal, huid, skeletspieren) of symptomen van aHUS aanwezig.

In tabel 10 zijn de demografische kenmerken en de kenmerken bij baseline weergegeven van de 56 volwassen patiënten die de volledige analyseset vormden van studie ALXN1210-aHUS-311.

Tabel 10: Kenmerken bij baseline in de studie bij volwassenen

Parameter	Statistische bepalingen	Ravulizumab (N = 56)
Leeftijd bij eerste infusie (jaar)	Gemiddelde (SD) Min.; max.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Geslacht Man	n (%)	19 (33,9)

Parameter	Statistische bepalingen	Ravulizumab (N = 56)
Ras	n (%)	
Aziatisch		15 (26,8)
Wit		29 (51,8)
Onbekend/overig		12 (21,4)
Voorgeschiedenis van transplantatie	n (%)	8 (14,3)
Trombocyten ($10^9/l$) in bloed	n	56
	Mediaan (min.; max.)	95,25 (18; 473)
Hemoglobine (g/l) in bloed	n	56
	Mediaan (min.; max.)	85,00 (60,5; 140)
LDH (E/l) in serum	n	56
	Mediaan (min.; max.)	508,00 (229,5; 3.249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%)	55
	Mediaan (min.; max.)	10,00 (4; 80)
Patiënten die dialyse krijgen	N (%)	29 (51,8)
Patiënten post partum	N (%)	8 (14,3)

NB: Percentages zijn op basis van het totale aantal patiënten.

Afkortingen: eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; LDH = lactaatdehydrogenase; max. = maximum; min. = minimum.

Het primaire eindpunt was een complete TMA-respons gedurende de aanvankelijke beoordelingsperiode van 26 weken, vastgesteld op basis van normalisatie van hematologische parameters (trombocytenaantal $\geq 150 \times 10^9/l$ en LDH ≤ 246 E/l) en $\geq 25\%$ verbetering van het serumcreatinine ten opzichte van baseline. De patiënten moesten voldoen aan alle criteria voor een complete TMA-respons tijdens 2 afzonderlijke beoordelingen met ten minste 4 weken (28 dagen) tussen de beoordelingen, en bij alle eventuele metingen in de tussentijd.

Een complete TMA-respons werd waargenomen bij 30 van de 56 patiënten (53,6%) gedurende de aanvankelijke beoordelingsperiode van 26 weken, zoals weergegeven in tabel 11.

Tabel 11: Analyse van complete TMA-respons en componenten van een complete TMA-respons voor de 26 weken durende aanvankelijke beoordelingsperiode (ALXN1210-aHUS-311)

	Totaal	Responders	
		n	Percentage (95%-BI) ^a
Complete TMA-respons	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Componenten van complete TMA-respons			
Normalisatie trombocytenaantal	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalisatie LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
$\geq 25\%$ verbetering van serum-creatinine ten opzichte van baseline	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Hematologische normalisatie	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a Waarden voor het 95%-BI voor het percentage zijn gebaseerd op de asymptotische benaderingsmethode van Gauss met continuïteitscorrectie.

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LDH = lactaatdehydrogenase; TMA = trombotische microangiopathie.

Een complete TMA-respons werd bij nog eens zes patiënten waargenomen tijdens de verlengingsperiode op dag 169, 302, 401, 407, 1.247 en 1.359, zodat tot het einde van de studie een complete TMA-respons optrad bij in totaal 36 van de 56 patiënten (64,3%; 95%-BI: 50,8%; 77,7%). De respons voor de afzonderlijke componenten kwam daarmee op 48 patiënten wat betreft normalisatie van het trombocytenaantal (85,7%; 95%-BI: 75,7%; 95,8%), 49 patiënten wat betreft normalisatie van de LDH-spiegel (87,5%; 95%-BI: 77,9%; 97,1%) en 37 patiënten wat betreft verbetering van de nierfunctie (66,1%; 95%-BI: 52,8%; 79,4%).

De mediane tijd tot een complete TMA-respons bedroeg 86 dagen (7 tot 1.359 dagen). Na het begin van de behandeling met ravulizumab werd een snelle toename van het gemiddelde trombocytenaantal waargenomen; dit nam toe van $118,52 \times 10^9/l$ bij baseline naar $243,54 \times 10^9/l$ op dag 8 en bleef hoger dan $227 \times 10^9/l$ bij alle volgende bezoeken tijdens de aanvankelijke beoordelingsperiode (26 weken). Tevens daalde de gemiddelde LDH-waarde in de eerste 2 maanden van de behandeling ten opzichte van baseline, en deze waarde hield bij alle patiënten gedurende de gehele aanvankelijke beoordelingsperiode (26 weken) aan.

Meer dan twee derde van de patiëntenpopulatie die grotendeels chronische nierziekte stadium 4 of 5 (CKD-stadium 4 of 5) vertoonde bij baseline, had een verbetering van 1 of meer CKD-stadia op dag 743 van de studie. Een verbetering van de nierfunctie, gemeten aan de hand van de eGFR, bleef stabiel tot het einde van de studie. Bij veel patiënten (19/30) bleef het stadium van hun chronische nierziekte verbeteren na het bereiken van een complete TMA-respons tijdens de aanvankelijke beoordelingsperiode van 26 weken.

Van de 27 patiënten die bij aanvang van hun deelname aan de studie geen dialyse nodig hadden, hadden 19 patiënten nog steeds geen dialyse nodig tijdens de gehele studie en begonnen 8 patiënten met dialyse tijdens de studie, waarbij 2 van deze patiënten de dialyse tijdens de studie stopzetten. Een van de patiënten die dialyse stopzette tijdens de verlengingsperiode van de studie, begon vervolgens opnieuw met dialyse en bleef dialyse krijgen tot het einde van de studie.

Tabel 12: Secundaire werkzaamheidsuitkomsten voor de 26 weken durende aanvankelijke beoordelingsperiode van studie ALXN1210-aHUS-311

Parameters	Studie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hematologische parameters TMA, dag 183	Waargenomen waarde (n = 48)	Verandering ten opzichte van baseline (n = 48)
Trombocyten ($10^9/l$) in bloed		
Gemiddelde (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediaan	232,00	125,00
LDH (E/l) in serum		
Gemiddelde (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediaan	176,50	-310,75
Toename van het hemoglobinegehalte ≥ 20 g/l ten opzichte van baseline met bevestigend resultaat gedurende de gehele aanvankelijke beoordelingsperiode		
n/m	40/56	
Percentage (95%-BI)*	0,714 (0,587; 0,842)	
Verandering CKD-stadium ten opzichte van baseline, dag 183		
Verbeterd ^a		
n/m	32/47	
Percentage (95%-BI)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Verslechterd ^b		
n/m	2/13	
Percentage (95%-BI)*	0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dag 183	Waargenomen waarde (n = 48)	Verandering ten opzichte van baseline (n = 47)
Gemiddelde (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediaan	40,00	29,00

NB: n: aantal patiënten met beschikbare gegevens voor betreffende beoordeling tijdens bezoek op dag 183.
m: aantal patiënten die aan betreffend criterium voldoen. De classificatie van het stadium van chronische nierziekte (*chronic kidney disease*, CKD) is op basis van het CKD-stadium volgens de *National Kidney Foundation*. Stadium 5 geldt als de slechtste categorie en stadium 1 als de beste categorie. De waarde bij baseline is verkregen op basis van de laatste beschikbare eGFR vóór het begin van de behandeling.
Verbeterd/verslechterd: ten opzichte van het CKD-stadium bij baseline. *Waarden voor het 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) zijn gebaseerd op exacte betrouwbaarheidsgrenzen aan de hand van de

Clopper-Pearson-methode. ^aPatiënten met CKD-stadium 1 bij baseline zijn uitgesloten van deze analyse, omdat bij hen geen verbetering mogelijk is. ^bPatiënten met CKD-stadium 5 bij baseline zijn uitgesloten van deze analyse, omdat bij hen geen verslechtering mogelijk is.
Afkortingen: eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; LDH = lactaatdehydrogenase;
TMA = trombotische microangiopathie.

De eindanalyse van de werkzaamheid voor de studie bij alle patiënten die behandeld werden met ravulizumab gedurende een mediane behandelingsduur van 130,36 weken, bevestigde dat responsen op de behandeling met ravulizumab die tijdens de primaire evaluatieperiode zijn waargenomen, behouden bleven gedurende de gehele studie.

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Studie bij volwassen patiënten met gMG

De werkzaamheid en veiligheid van ravulizumab bij volwassen patiënten met gMG zijn beoordeeld in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-multicenterstudie (ALXN1210-MG-306). Patiënten die deelnamen aan deze studie, mochten vervolgens deelnemen aan een open-label verlengingsperiode waarbij alle patiënten ravulizumab kregen.

Patiënten met gMG (gediagnosticeerd gedurende ten minste 6 maanden) met een positieve serologische test voor anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichamen, klinische classificatie volgens MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) klasse II tot IV en resterende symptomatologie, zoals aangetoond met een totale *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL)-score van ≥ 6 , werden gerandomiseerd naar behandeling met ravulizumab (N = 86) of placebo (N = 89). Patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva (corticosteroïden, azathioprine, cyclofosfamide, ciclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil of tacrolimus), mochten die behandeling voortzetten gedurende de hele studie. Bovendien was een rescue-therapie (waaronder een hoge dosis corticosteroïden, PE/PP of IVIg) toegelaten als de klinische toestand van een patiënt verslechterde, zoals gedefinieerd in het studieprotocol.

In totaal hebben 162 patiënten (92,6%) de 26 weken durende, gerandomiseerde-gecontroleerde periode van studie ALXN1210-MG-306 voltooid. De kenmerken bij baseline van de patiënten worden weergegeven in tabel 13. De meerderheid (97%) van de patiënten die in de studie werden opgenomen, was behandeld met ten minste één immunomodulerende therapie, waaronder behandeling met immunosuppressiva, PE/PP of IVIg in de laatste twee jaar vóór opname in de studie.

Tabel 13: Ziektekenmerken bij baseline in studie ALXN1210-MG-306

Parameter	Statistische bepalingen	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Geslacht	n (%)		
Man		44 (49,4)	42 (48,8)
Vrouw		45 (50,6)	44 (51,2)
Leeftijd bij de eerste dosis van het studiegeneesmiddel (jaar)	Gemiddelde (SD) (min.; max.)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Ouderen (≥ 65 jaar) bij opname in de studie	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Duur van MG sinds diagnose (jaar)	Gemiddelde (SD) (min.; max.) Mediaan	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
MG-ADL-score bij baseline	Gemiddelde (SD) (min.; max.) Mediaan	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
QMG-score bij baseline	Gemiddelde (SD) (min.; max.) Mediaan	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA-classificatie bij baseline	n (%)		
Klasse II (lichte zwakte)		39 (44)	39 (45)
Klasse III (matige zwakte)		45 (51)	41 (48)
Klasse IV (ernstige zwakte)		5 (6)	6 (7)

Een eerdere intubatie sinds diagnose (MGFA klasse V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Aantal patiënten met eerdere MG-crisis sinds diagnose ^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Aantal stabiele therapieën met immunosuppressiva ^b bij opname in de studie	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Informatie over een eerdere MG-crisis werd verzameld als onderdeel van de medische voorgeschiedenis en werd niet geëvalueerd conform de definitie van het klinische protocol.

^b Therapieën met immunosuppressiva omvatten corticosteroïden, azathioprine, cyclofosfamide, ciclosporine, methotrexaat, mycofenolaatmofetil of tacrolimus.

Afkortingen: max. = maximum; min. = minimum; MG = myasthenia gravis; MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*; MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America*; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; SD = standaardafwijking

Het primaire eindpunt was de wijziging van de totale MG-ADL-score vanaf baseline tot week 26.

De secundaire eindpunten, waarin ook wijzigingen beoordeeld werden vanaf baseline tot week 26, omvatten de wijzigingen van de totale *Quantitative Myasthenia Gravis* (QMG)-score, het percentage patiënten met verbeteringen van ten minste 5 en 3 punten voor respectievelijk de totale QMG- en MG-ADL-score evenals wijzigingen in de beoordelingen voor kwaliteit van leven.

Ravulizumab bleek een statistisch significante wijziging van de totale MG-ADL-score op te leveren in vergelijking met placebo. De resultaten voor primair eindpunt en secundaire eindpunten worden weergegeven in tabel 14.

Tabel 14: Analyse van primair eindpunt en secundaire eindpunten voor de werkzaamheid

Eindpunten voor de werkzaamheid in week 26	Placebo (N = 89) LS gemiddelde (SEM)	Ravulizumab (N = 86) LS gemiddelde (SEM)	Statistische bepaling voor vergelijking	Behandeleffect (95%-BI)	p-waarde (met gebruikmaking van herhaalde metingen met gemengd effect)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Verskil in wijziging t.o.v. baseline	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Verskil in wijziging t.o.v. baseline	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Verskil in wijziging t.o.v. baseline	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Verskil in wijziging t.o.v. baseline	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Het eindpunt werd niet formeel getest op statistische significantie; een nominale p-waarde werd gemeld.

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LS = kleinste kwadraten; MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*; MG-QoL15r = gereviseerde *Myasthenia Gravis Quality of Life*-schaal met 15 items; Neuro-QoL-fatigue = *Neurological Quality of Life Fatigue*; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*; SEM = standaardfout van gemiddelde.

In studie ALXN1210-MG-306 werd een klinische responder voor de totale MG-ADL-score gedefinieerd als een patiënt met een verbetering met ten minste 3 punten. Het percentage klinische responders in week 26 was 56,7% met ravulizumab, vergeleken met 34,1% met placebo (nominale p=0,0049). Een klinische responder voor de totale QMG-score werd gedefinieerd als een patiënt met een verbetering met ten minste 5 punten. Het percentage klinische responders in week 26 was 30,0% met ravulizumab, vergeleken met 11,3% met placebo (p=0,0052).

Tabel 15 geeft een overzicht van de patiënten met verslechtering van de klinische toestand en patiënten die rescue-therapie nodig hadden in de 26 weken durende, gerandomiseerde-gecontroleerde periode.

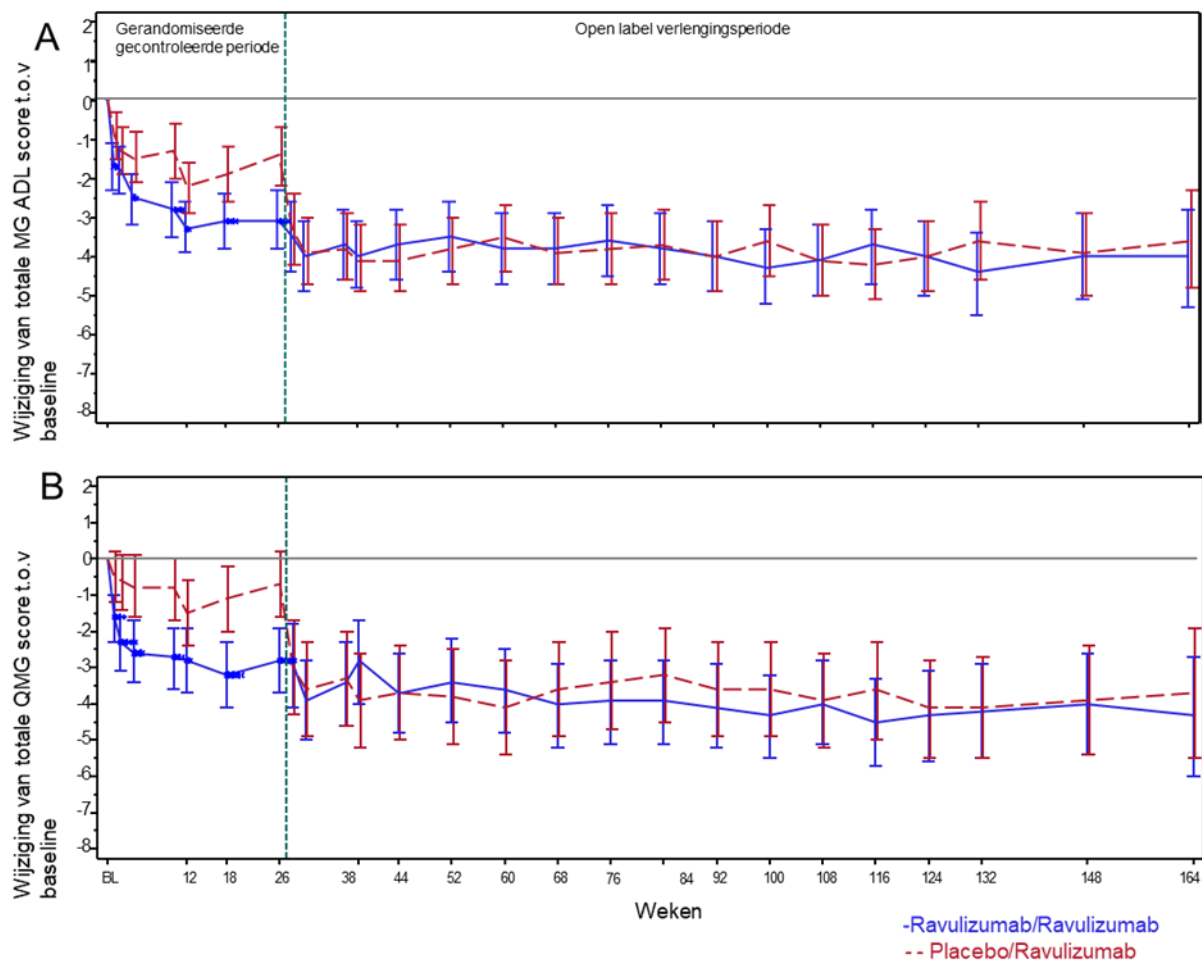
Tabel 15: Verslechtering van de klinische toestand en rescue-therapie

Variabele	Statistische bepaling	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Totaal aantal patiënten met verslechtering van de klinische toestand	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Totaal aantal patiënten die rescue-therapie nodig hadden ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Rescue-therapie omvatte een hoge dosis corticosteroïden, plasmawisseling/plasmaferese of intraveneus immunoglobuline.

Bij patiënten die aanvankelijk Ultomiris kregen tijdens de gerandomiseerde-gecontroleerde periode en Ultomiris bleven krijgen tot maximaal 164 weken van de open-label verlengingsperiode, bleef het behandelingseffect gehandhaafd (figuur 3). Bij patiënten die aanvankelijk placebo kregen tijdens de 26 weken durende gerandomiseerde-gecontroleerde periode en tijdens de open-label verlengingsperiode startten met een behandeling met Ultomiris, werd gedurende een mediane behandelingsduur van ongeveer 2 jaar op alle eindpunten, met inbegrip van MG-ADL en QMG, een snelle en aanhoudende respons op de behandeling waargenomen (figuur 3).

Figuur 3: Wijziging vanaf baseline van de gerandomiseerde-gecontroleerde periode voor totale MG-ADL-score (A) en totale QMG-score (B) tot maximaal week 164 (gemiddelde en 95%-BI)



NB: de cijfers voor de gerandomiseerde-gecontroleerde periode zijn gebaseerd op gegevens van 175 patiënten. De cijfers voor de open-label verlengingsperiode zijn gebaseerd op gegevens van 161 patiënten.
Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; MG-ADL = *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*; QMG = *Quantitative Myasthenia Gravis*

In de open-label verlengingsperiode van de studie hadden artsen de optie om de therapie met immunosuppressiva aan te passen. Aan het einde van de open-label verlengingsperiode (de mediane duur van behandeling met Ultomiris tijdens zowel de gerandomiseerde-gecontroleerde periode als de open-label verlenging bedroeg 759 dagen), verminderde 30,1% van de patiënten hun dagelijkse dosis van de behandeling met corticosteroïden en stopte 12,4% van de patiënten met de behandeling met corticosteroïden. De vaakst voorkomende reden voor wijziging van de therapie met corticosteroïden was verbetering van de MG-symptomen tijdens de behandeling met ravulizumab.

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD)

Studie bij volwassen patiënten met NMOSD

De werkzaamheid van ravulizumab bij volwassen patiënten met NMOSD die positief zijn voor antilichamen tegen AQP4 is beoordeeld in een internationale open-label klinische studie (ALXN1210-NMO-307).

In studie ALXN1210-NMO-307 waren 58 volwassen patiënten met NMOSD opgenomen met een positieve serologische test voor antilichamen tegen AQP4, ten minste 1 recidief in de 12 maanden voorafgaand aan de screeningsperiode, en een score ≤ 7 op de *Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Eerdere behandeling met immuunsuppressieve therapieën (IST's) was niet vereist voor opname in de studie en 53,4% van de patiënten kreeg ravulizumab als monotherapie. Patiënten die werden behandeld met geselecteerde IST's (corticosteroïden, azathioprine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus) mochten die behandeling voortzetten in combinatie met ravulizumab, waarbij een vereiste was dat zij tot week 106 in de studie een stabiele dosis bleven gebruiken. Bovendien was acute behandeling van recidief (waaronder een hoge dosis corticosteroïden, PE/PP of IVIg) toegelaten als een patiënt tijdens de studie een recidief kreeg.

De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de studie was 47,4 jaar (met een spreiding van 18 tot 74 jaar) en de meeste deelnemers waren vrouw (90%). De mediane leeftijd bij de eerste klinische manifestatie van NMOSD was 42,5 jaar, met een spreiding van 16 tot 73 jaar. Ziektekenmerken bij baseline worden weergegeven in tabel 16.

Tabel 16: Ziektegeschiedenis en kenmerken bij baseline in studie ALXN1210-NMO-307

Variabele	Statistische bepalingen	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Tijd vanaf eerste klinische manifestatie van NMOSD tot eerste dosis studiegeneesmiddel (jaar)	Gemiddelde (SD)	5,2 (6,38)
	Mediaan	2,0
	Min.; max.	0,19; 24,49
Historische ARR in de 24 maanden vóór screening	Gemiddelde (SD)	1,87 (1,59)
	Mediaan	1,44
	Min.; max.	0,5; 6,9
HAI-score bij baseline	Gemiddelde (SD)	1,2 (1,42)
	Mediaan	1,0
	Min.; max.	0; 7
EDSS-score bij baseline	Gemiddelde (SD)	3,30 (1,58)
	Mediaan	3,25
	Min.; max.	0,0; 7,0
Eventueel historisch gebruik van rituximab	n (%)	21 (36,2)

Aantal patiënten dat bij begin van deelname aan de studie een stabiele dosis corticosteroïden gebruikte	n (%)	11 (19,0)
Aantal patiënten dat bij begin van deelname aan de studie geen IST kreeg	n (%)	31 (53,4)

Afkortingen: ARR = aantal recidieven op jaarbasis (*annualized relapse rate*); EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; HAI = *Hauser Ambulation Index*; IST = immunosuppressieve therapie; Max. = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica-spectrumstoornis (*neuromyelitis optica spectrum disorder*); SD = standaardafwijking.

Het primaire eindpunt van studie ALXN1210-NMO-307 was de tijd tot het eerste geconstateerde recidief tijdens deelname aan de studie, vastgesteld door een onafhankelijke beoordelingscommissie. Tijdens de primaire behandelingsperiode werden geen vastgestelde recidieven tijdens deelname aan de studie waargenomen bij patiënten die behandeld werden met ravulizumab. Alle patiënten die met ravulizumab behandeld waren, bleven vrij van recidieven gedurende de mediane opvolging van 90,93 weken. Patiënten die behandeld waren met ravulizumab, hadden consequent het primaire eindpunt met als resultaat het uitblijven van recidieven, met of zonder gelijktijdige IST-behandeling. Bij de eindanalyse van de werkzaamheid met een mediane opvolging van 170,29 weken werden er geen vastgestelde recidieven tijdens deelname aan de studie waargenomen bij met ravulizumab behandelde patiënten tot het einde van het onderzoek. De responsen op de behandeling met ravulizumab die werden waargenomen tijdens de primaire evaluatieperiode werden de hele duur van het onderzoek behouden. Daarnaast hadden 17 (63%) van de 27 patiënten met een IST-behandeling bij baseline een lagere dosering van de IST-behandeling of stopten ze met ten minste één IST-behandeling tijdens de behandeling met ravulizumab.

Ravulizumab is niet onderzocht voor de acute behandeling van recidieven bij NMOSD-patiënten.

Pediatrische patiënten

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH)

Studie bij pediatrische patiënten met PNH (ALXN1210-PNH-304)

De pediatrische studie (ALXN1210-PNH-304) is een open-label fase 3-multicenterstudie die werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten met PNH die eerder met eculizumab waren behandeld en complementremmer-naïef waren. Op basis van tussentijdse resultaten hebben in totaal 13 pediatrische PNH-patiënten de behandeling met ravulizumab voltooid tijdens de primaire evaluatieperiode (26 weken) van studie ALXN1210-PNH-304. Vijf van de 13 patiënten waren niet eerder behandeld met een complementremmer en 8 patiënten waren vóór opname in de studie behandeld met eculizumab.

De meeste patiënten waren bij de eerste infusie tussen 12 jaar en 17 jaar oud (gemiddeld: 14,4 jaar), waarbij 2 patiënten jonger dan 12 jaar waren (11 jaar en 9 jaar oud). Acht van de 13 patiënten waren meisjes. Het gemiddelde gewicht bij baseline was 56 kg, variërend van 37 tot 72 kg. Tabel 17 geeft de ziektegeschiedenis en kenmerken bij baseline van de pediatrische patiënten die in studie ALXN1210-PNH-304 werden opgenomen.

Tabel 17: Ziektegeschiedenis en kenmerken bij baseline (volledige analyseset)

Variabele	Complementremmer-naïeve patiënten (N = 5)	Patiënten eerder behandeld met eculizumab (N = 8)
Totale grootte van de PNH-kloon binnen de rode bloedcellen (%)	(N = 4)	(N = 6)
Mediaan (min.; max.)	40,05 (6,9; 68,1)	71,15 (21,2; 85,4)
Totale grootte van de PNH-kloon binnen de granulocyten (%)		
Mediaan (min.; max.)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)

Variabele	Complementremmer-naïeve patiënten (N = 5)	Patiënten eerder behandeld met eculizumab (N = 8)
Aantal patiënten met transfusies met erytrocytenconcentraat/volbloed in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Aantal transfusies met erytrocytenconcentraat/volbloed in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis Totaal Mediaan (min.; max.)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Aantal eenheden erytrocytenconcentraat/volbloed toegediend via transfusie in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis Totaal Mediaan (min.; max.)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Patiënten met een of meer aandoeningen door PNH voorafgaand aan het geven van geïnformeerde toestemming, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemie	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematurie of hemoglobinurie	2 (40,0)	5 (62,5)
Aplastische anemie	3 (60,0)	1 (12,5)
Nierfalen	2 (40,0)	2 (25,0)
Overig ^a	0	1 (12,5)
LDH-waarden voorafgaand aan de behandeling (E/l) Mediaan (min.; max.)	588,50 (444; 2.269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Overige aandoeningen door PNH zijn gemeld als “nier- en miltinfarcten” en “meerdere laesies met betrekking tot het embolische proces”.

NB: Percentages werden gebaseerd op het totaal aantal patiënten in elke cohort.

Afkortingen: LDH = lactaatdehydrogenase; max. = maximum; min. = minimum; PNH = paroxismale nachtelijke hemoglobinurie.

Patiënten kregen op dag 1 op basis van lichaamsgewicht een oplaaddosis ravulizumab, gevolgd door een onderhoudsbehandeling op dag 15 en daarna eenmaal om de 8 weken (q8w) voor patiënten met een gewicht van ≥ 20 kg, of eenmaal om de 4 weken (q4w) voor patiënten met een gewicht van < 20 kg. Voor patiënten die in de studie werden opgenomen terwijl ze met eculizumab werden behandeld, was dag 1 van de studiebehandeling 2 weken na de laatste dosis eculizumab van de patiënt gepland.

Het gewichtsafhankelijke doseringsschema van ravulizumab bood gedurende de 26 weken durende primaire evaluatieperiode onmiddellijke, volledige en aanhoudende remming van het terminale complement, ongeacht voorafgaande behandeling met eculizumab. Na het inzetten van de behandeling met ravulizumab werden in beide cohorten onmiddellijk na de eerste dosis ‘steady state’ therapeutische serumconcentraties van ravulizumab bereikt en behouden gedurende de 26 weken durende primaire evaluatieperiode. Er waren geen gevallen van doorbraakhemolyse in de studie en er waren geen patiënten die na baseline vrije C5-waarden hadden die hoger lagen dan 0,5 µg/ml. Gedurende de 26 weken durende primaire evaluatieperiode was de gemiddelde procentuele verandering ten opzichte van baseline in LDH -47,91% op dag 183 in de complementremmer-naïeve cohort en bleef deze stabiel in de cohort die eerder was behandeld met eculizumab. Zestig procent (3/5) van de complementremmer-naïeve patiënten en 75% (6/8) van de eerder met eculizumab behandelde patiënten bereikten tegen week 26 stabilisatie van hemoglobine. Het vermijden van transfusie werd bereikt door 84,6% (11/13) van de patiënten tijdens de 26 weken durende primaire evaluatieperiode.

Deze tussentijdse werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in onderstaande tabel 18.

Tabel 18: Werkzaamheidsuitkomsten van de studie met pediatrische PNH-patiënten (ALXN1210-PNH-304) – 26 weken durende primaire evaluatieperiode

Eindpunt	Ravulizumab (naïef, N = 5)	Ravulizumab (overgeschakeld, N = 8)
LDH – procentuele verandering t.o.v. baseline Gemiddelde (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Vermijden van transfusie Percentage (95%-BI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilisatie hemoglobine Percentage (95%-BI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Doorbraakhemolyse (%)	0	0

Afkortingen: LDH = lactaatdehydrogenase

Werkzaamheidsresultaten op lange termijn tot het einde van de studie over een mediane behandelingsduur van 915 dagen resulteerden in een aanhoudende behandelingsrespons bij pediatrische patiënten met PNH.

Op basis van gegevens van deze tussentijdse resultaten lijkt de werkzaamheid van ravulizumab bij pediatrische PNH-patiënten vergelijkbaar te zijn met de werkzaamheid die is waargenomen bij volwassen PNH-patiënten.

Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS)

Het gebruik van Ultomiris bij pediatrische patiënten voor de behandeling van aHUS wordt ondersteund door resultaten van één klinische studie bij kinderen (in totaal namen 31 patiënten met gedocumenteerde aHUS deel aan de studie; de volledige analyseset omvatte 28 patiënten in de leeftijd van 10 maanden tot 17 jaar).

Studie bij pediatrische patiënten met aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

De pediatrische studie was een fase 3-multicenterstudie van 26 weken met een enkele groep die werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten en waarbij patiënten mochten deelnemen aan een verlengingsperiode gedurende maximaal 4,5 jaar.

In totaal werden 24 eculizumab-naïeve patiënten met gedocumenteerde diagnose aHUS en aanwijzingen voor TMA in de studie opgenomen, van wie er 20 werden opgenomen in de volledige analyseset. Volgens de deelnamecriteria waren patiënten met TMA veroorzaakt door een desintegrine en metalloproteïnase met een trombospondine type 1-motief, lid 13 (ADAMTS13)-deficiëntie, hemolytisch-uremisch syndroom veroorzaakt door shigatoxine-producerende *Escherichia coli* (STEC-HUS) en een genetisch defect in het cobalamine C-metabolisme uitgesloten van deelname. Vier patiënten kregen 1 dosis of 2 doses, maar zij stopten daarna met de behandeling en werden uitgesloten van de volledige analyseset omdat geschiktheid op basis van aHUS niet was bevestigd. Het gemiddelde gewicht bij baseline voor alle patiënten was 21,2 kg; de meeste patiënten bevonden zich bij baseline in de gewichtscategorie van ≥ 10 tot < 20 kg. Bij het grootste deel van de patiënten (70,0%) waren bij baseline vóór de behandeling extrarenale tekenen (cardiovasculair, pulmonaal, centraal zenuwstelsel, gastro-intestinaal, huid, skeletspieren) of symptomen van aHUS aanwezig. Bij baseline had 35,0% (n = 7) van de patiënten CKD-stadium 5.

In totaal werden 10 patiënten die waren overgezet van eculizumab op ravulizumab met gedocumenteerde diagnose aHUS en aanwijzingen voor TMA in de studie opgenomen. De patiënten moesten een klinische respons vertonen op eculizumab voordat ze in de studie werden opgenomen (d.w.z. LDH $< 1,5 \times$ ULN en trombocytenaantal $\geq 150.000/\mu\text{l}$, en eGFR > 30 ml/min/1,73 m²). Er is daarom geen informatie over het gebruik van ravulizumab bij patiënten die refractair zijn voor eculizumab.

In tabel 19 zijn de kenmerken bij baseline weergegeven van de pediatrische patiënten die zijn opgenomen in studie ALXN1210-aHUS-312.

Tabel 19: Demografische kenmerken en kenmerken bij baseline in studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Statistische bepalingen	Ravulizumab (Naïef, N = 20)	Ravulizumab (Overgeschakeld, N = 10)
Leeftijdscategorie bij eerste infusie (jaar)	n (%)		
Geboorte tot < 2 jaar		4 (20,0)	1 (10,0)
2 tot < 6 jaar		9 (45,0)	1 (10,0)
6 tot < 12 jaar		5 (25,0)	1 (10,0)
12 tot < 18 jaar		2 (10,0)	7 (70,0)
Geslacht	n (%)		
Man		8 (40,0)	9 (90,0)
Ras ^a	n (%)		
Amerikaans-Indiaans of inheems Alaska		1 (5,0)	0 (0,0)
Aziatisch		5 (25,0)	4 (40,0)
Zwart of Afrikaans-Amerikaans		3 (15,0)	1 (10,0)
Wit		11 (55,0)	5 (50,0)
Onbekend		1 (5,0)	0 (0,0)
Voorgeschiedenis van transplantatie	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocyten (10 ⁹ /l) in bloed	Mediaan (min.; max.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobine (g/l)	Mediaan (min.; max.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (E/l)	Mediaan (min.; max.)	1.963,0 (772; 4.985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Mediaan (min.; max.)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Dialyse nodig bij baseline	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

NB: Percentages zijn op basis van het totale aantal patiënten.

^a Per patiënt kunnen meerdere rassen geselecteerd zijn.

Afkortingen: eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; LDH = lactaatdehydrogenase; max. = maximum; min. = minimum.

Het primaire eindpunt was een complete TMA-respons gedurende de aanvankelijke beoordelingsperiode van 26 weken, vastgesteld op basis van normalisatie van hematologische parameters (trombocyten $\geq 150 \times 10^9/l$ en LDH ≤ 246 E/l) en $\geq 25\%$ verbetering van het serumcreatinine ten opzichte van baseline bij eculizumab-naïeve patiënten. De patiënten moesten voldoen aan alle criteria voor een complete TMA-respons tijdens 2 afzonderlijke beoordelingen met ten minste 4 weken (28 dagen) tussen de beoordelingen, en bij alle eventuele metingen in de tussentijd.

Een complete TMA-respons werd waargenomen bij 15 van de 20 naïeve patiënten (75,0%) gedurende de aanvankelijke beoordelingsperiode van 26 weken, zoals weergegeven in tabel 20.

Tabel 20: Analyse van complete TMA-respons en componenten van een complete TMA-respons gedurende de aanvankelijke beoordelingsperiode van 26 weken (ALXN1210-aHUS-312)

	Totaal	Responders	
		n	Percentage (95%-BI) ^a
Complete TMA-respons	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Componenten van complete TMA-respons			
Normalisatie trombocytenaantal	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalisatie LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
$\geq 25\%$ verbetering van serumcreatinine ten opzichte van baseline	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Hematologische normalisatie	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a Waarden voor het 95%-BI voor het percentage zijn gebaseerd op de asymptotische benaderingsmethode van Gauss met continuïteitscorrectie.

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; LDH = lactaatdehydrogenase; TMA = trombotische microangiopathie.

De mediane tijd tot het bereiken van een complete TMA-respons gedurende de aanvankelijke beoordelingsperiode bedroeg 30 dagen (15 tot 99 dagen). Alle patiënten met een complete TMA-respons behielden deze gedurende de gehele aanvankelijke beoordelingsperiode, waarbij continue verbeteringen in de nierfunctie werden gezien. Snel na het begin van de behandeling met ravulizumab werd een toename van het gemiddelde trombocytenaantal waargenomen; dit nam toe van $71,70 \times 10^9/l$ bij baseline naar $302,41 \times 10^9/l$ op dag 8 en bleef hoger dan $304 \times 10^9/l$ bij alle volgende bezoeken na dag 22 tijdens de aanvankelijke beoordelingsperiode (26 weken).

Tijdens de verlengingsperiode werd een complete TMA-respons waargenomen bij nog eens drie patiënten op dag 295 voor 2 patiënten en dag 351 voor 1 patiënt, zodat tot het einde van de studie een complete TMA-respons werd bereikt bij 18 van de 20 pediatrie patiënten (90%; 95%-BI: 68,3%; 98,8%). De respons voor de afzonderlijke componenten kwam daarmee op 19 van de 20 patiënten voor normalisatie van het trombocytenaantal (95,0%; 95%-BI: 75,1%; 99,9%), 19 van de 20 patiënten voor normalisatie van de LDH-spiegel (95,0%; 95%-BI: 75,1%; 99,9%) en bij 18 van de 20 patiënten voor verbetering van de nierfunctie (90,0%; 95%-BI: 68,3%; 98,8%).

Alle 7 patiënten die bij aanvang van hun deelname aan de studie dialysebehandeling nodig hadden, konden stoppen met de dialyse; 6 van hen hadden dit al gedaan op dag 36. Er waren geen patiënten die tijdens de studie met dialyse begonnen of opnieuw begonnen. Van de 16 patiënten van wie gegevens bij baseline en in week 52 (dag 351) beschikbaar waren, hadden 16 patiënten een verbetering van het stadium van chronische nierziekte (CKD-stadium) ten opzichte van baseline. Patiënten van wie gegevens beschikbaar waren tot het einde van de studie, bleven een verbetering vertonen of hun CKD-stadium veranderde niet. Een verbetering van de nierfunctie, gemeten aan de hand van de eGFR, bleef stabiel tot het einde van de studie. In tabel 21 wordt een overzicht gegeven van de secundaire werkzaamheidsresultaten voor studie ALXN1210-aHUS-312.

Tabel 21: Secundaire werkzaamheidsuitkomsten voor de 26 wekende durende aanvankelijke beoordelingsperiode voor studie ALXN1210-aHUS-312

Parameters	Studie ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Hematologische parameters TMA, dag 183	Waargenomen waarde (n = 17)	Verandering ten opzichte van baseline (n = 17)
Trombocyten ($10^9/l$) in bloed		
Gemiddelde (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediaan	318,00	247,00
LDH (E/l) in serum		
Gemiddelde (SD)	262,41 (59,995)	-2.044,13 (1.328,059)
Mediaan	247,00	-1.851,50
Toename van het hemoglobinegehalte ≥ 20 g/l ten opzichte van baseline met bevestigend resultaat gedurende de gehele aanvankelijke beoordelingsperiode		
n/m	17/20	
Percentage (95%-BI)*	0,850 (0,621; 0,968)	
Verandering CKD-stadium ten opzichte van baseline, dag 183		
Verbeterd ^a		
n/m	15/17	
Percentage (95%-BI)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Verslechterd ^b		
n/m	0/11	
Percentage (95%-BI)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dag 183	Waargenomen waarde (n = 17)	Verandering ten opzichte van baseline (n = 17)
Gemiddelde (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediaan	108,0	80,0

NB: n: aantal patiënten met beschikbare gegevens voor betreffende beoordeling tijdens bezoek op dag 183.
m: aantal patiënten die aan betreffend criterium voldoen. De classificatie van het stadium van chronische nierziekte (*chronic kidney disease*, CKD) is op basis van het CKD-stadium volgens de *National Kidney Foundation*. Stadium 1 geldt als de beste categorie en stadium 5 als de slechtste categorie. De waarde bij baseline is verkregen op basis van de laatste beschikbare eGFR vóór het begin van de behandeling.
Verbeterd/verslechterd: ten opzichte van het CKD-stadium bij baseline.

*Waarden voor het 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) zijn gebaseerd op exacte betrouwbaarheidsgrenzen aan de hand van de Clopper-Pearson-methode.

^aPatiënten met stadium 1 bij baseline zijn uitgesloten van de analyse wat betreft verbetering, omdat bij hen geen verbetering mogelijk is; ^bPatiënten met stadium 5 bij baseline zijn uitgesloten van de analyse wat betreft verslechtering, omdat bij hen geen verslechtering mogelijk is.

Afkortingen: eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid; LDH = lactaatdehydrogenase;
TMA = trombotische microangiopathie.

Bij patiënten die eerder eculizumab kregen, bleef na overzetten op ravulizumab de ziektebeheersing in stand, wat bleek uit stabiele hematologische en renale parameters, zonder merkbare impact op de veiligheid.

De werkzaamheid van ravulizumab voor de behandeling van aHUS lijkt vergelijkbaar bij pediatrische en volwassen patiënten. De eindanalyse van de werkzaamheid voor de studie bij alle pediatrische patiënten die gedurende een mediane behandelingsduur van 130,60 weken werden behandeld met ravulizumab, bevestigde dat responsen op de behandeling met ravulizumab die tijdens de primaire evaluatieperiode zijn waargenomen, behouden bleven gedurende de gehele studie.

Gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG)

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ultomiris in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van myasthenia gravis. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

Neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD)

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ultomiris in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van NMOSD. Zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omdat de toedieningsweg van ravulizumab een intraveneuze infusie en de farmaceutische vorm een oplossing is, wordt 100% van de toegediende dosis ravulizumab biologisch beschikbaar geacht. De tijd tot het bereiken van de maximale waargenomen concentratie ($t_{\max}$) is naar verwachting aan het eind van de infusie (EOI) of kort na het eind van de infusie. De therapeutische 'steady state' geneesmiddelconcentraties worden na de eerste dosis bereikt.

Distributie

Het gemiddelde (standaardafwijking [SD]) centrale volume en distributievolume bij 'steady state' voor volwassen en pediatrische patiënten met PNH of aHUS en volwassen patiënten met gMG of NMOSD worden weergegeven in tabel 22.

Biotransformatie en eliminatie

Als monoklonaal immunoglobuline gamma (IgG)-antilichaam wordt ravulizumab naar verwachting op dezelfde manier gemetaboliseerd als een endogeen IgG (degradatie tot kleine peptiden en aminozuren

via katabole routes) en is het onderhevig aan vergelijkbare eliminatie. Ravulizumab bevat uitsluitend van nature voorkomende aminozuren en heeft geen bekende actieve metabolieten. De gemiddelde (SD) waarden voor de terminale eliminatiehalfwaardetijd en klaring van ravulizumab bij volwassen en pediatrische patiënten met PNH, volwassen en pediatrische patiënten met aHUS en volwassen patiënten met gMG of NMOSD worden weergegeven in tabel 22.

Tabel 22: Parameters voor geschat centraal volume, distributie, biotransformatie en eliminatie na toediening van ravulizumab

	Volwassen en pediatrische patiënten met PNH	Volwassen en pediatrische patiënten met aHUS	Volwassen patiënten met gMG	Volwassen patiënten met NMOSD
Geschat centraal volume (liter) Gemiddelde (SD)	Volwassenen: 3,44 (0,66) Kinderen: 2,87 (0,60)	Volwassenen: 3,25 (0,61) Kinderen: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Distributievolume bij 'steady state' (liter) Gemiddelde (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Terminale eliminatiehalfwaardetijd (dagen) Gemiddelde (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Klaring (liter/dag) Gemiddelde (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Afkortingen: aHUS = atypisch hemolytisch-uremisch syndroom; gMG = gegeneraliseerde myasthenia gravis; NMOSD = neuromyelitis optica-spectrumstoornis; PNH = paroxismale nachtelijke hemoglobinurie; SD = standaardafwijking.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij het onderzochte bereik voor de dosis en het toedieningsschema vertoonde ravulizumab een dosisproportionele farmacokinetiek (PK) die lineair was met de tijd.

Speciale populaties

Gewicht

Lichaamsgewicht is een covariabele van aanzienlijk belang bij patiënten met PNH, aHUS, gMG of NMOSD, die ertoe leidt dat de blootstelling lager is bij zwaardere patiënten. Een gewichtsafhankelijke dosering is voorgesteld in rubriek 4.2, tabel 1, tabel 3 en tabel 4.

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd naar de effecten van geslacht, ras, leeftijd (ouderen), lever- of nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van ravulizumab. Gebaseerd op een farmacokinetische populatiebeoordeling is er echter geen invloed van geslacht, leeftijd, ras en lever- of nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van ravulizumab gevonden in de onderzochte gezonde vrijwilligers, proefpersonen en patiënten met PNH, aHUS, gMG of NMOSD en daarom worden geen doseringsaanpassingen nodig geacht.

De farmacokinetiek van ravulizumab is onderzocht bij patiënten met aHUS met uiteenlopende nierfunctiestoornissen, onder wie patiënten die dialyse kregen. Er zijn geen verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters die zijn opgemerkt bij deze subpopulaties van patiënten, onder wie patiënten met proteïnurie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoeken naar de reproductietoxiciteit zijn niet uitgevoerd met ravulizumab, maar zijn bij muizen uitgevoerd met een complement-remmend murien surrogaatantilichaam, BB5.1. Er zijn geen

duidelijke behandelingsgerelateerde effecten of bijwerkingen waargenomen in de studies naar de reproductietoxiciteit bij muizen met het muriene surrogaatmolecuul. Bij blootstelling van de moeder aan het antilichaam tijdens de organogenese, werden twee gevallen van retinadysplasie en één geval van navelbreuk waargenomen onder 230 nakomelingen die waren geboren uit moeders die waren blootgesteld aan de hogere dosis antilichaam (ongeveer 4 keer de maximaal aanbevolen dosis ravulizumab bij mensen); de blootstelling leidde echter niet tot een stijging in foetusverlies of verhoogde neonatale mortaliteit.

Er zijn geen dierstudies uitgevoerd ter beoordeling van het genotoxisch en carcinogeen potentieel van ravulizumab.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van niet-klinische studies met behulp van een murien surrogaatmolecuul, BB5.1, bij muizen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumfosfaat dibasisch heptahydraat (E 339)
Natriumfosfaat monobasisch monohydraat (E 339)
Polysorbaat 80 (E 433)
Arginine
Sucrose
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Bij verdunning mag uitsluitend natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden gebruikt als verdunningsmiddel.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden.

Na verdunning dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Het is echter aangetoond dat het verdunde product chemisch en fysisch stabiel is tot 24 uur bij 2 °C - 8 °C en tot 4 uur bij kamertemperatuur.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C)
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingsgrootte van één injectieflacon.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentraat voor oplossing voor infusie

3 ml steriel concentraat in een injectieflacon (type I-glas) met een stop en een verzegeling.

Ultomiris 1.100 mg/11 ml concentraat voor oplossing voor infusie

11 ml steriel concentraat in een injectieflacon (type I-glas) met een stop en een verzegeling.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Iedere injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Dit geneesmiddel moet worden verdund tot een eindconcentratie van 50 mg/ml.

Aseptisch werken is vereist.

Ga voor het bereiden van Ultomiris concentraat voor oplossing voor infusie als volgt te werk:

1. Het aantal te verdunnen injectieflacons wordt bepaald op basis van het gewicht van de betreffende patiënt en de voorgeschreven dosis; zie rubriek 4.2.
2. Vóór verdunning dient de oplossing in de injectieflacons visueel te worden geïnspecteerd; er mogen geen deeltjes of neerslag in de oplossing aanwezig zijn. Gebruik een injectieflacon niet bij zichtbare deeltjes of neerslag.
3. Het berekende volume van het geneesmiddel wordt uit het overeenkomstige aantal injectieflacons opgezogen en verdund in een infuuszak; gebruik als verdunningsmiddel natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie. Zie de onderstaande referentietabellen voor toediening. Meng het product voorzichtig. Niet schudden.
4. Na verdunning bedraagt de eindconcentratie van de te infunderen oplossing 50 mg/ml.
5. De bereide oplossing dient onmiddellijk na bereiding te worden toegediend, tenzij deze wordt bewaard bij 2 °C - 8 °C. Indien de oplossing wordt bewaard bij 2 °C - 8 °C dient men de verdunde oplossing vóór toediening op kamertemperatuur te laten komen. Niet toedienen als intraveneuze push- of bolusinjectie. Zie tabel 5 en tabel 6 voor de minimale duur van de infusie. De infusie moet worden toegediend door een filter van 0,2 µm heen. Spoel de hele lijn na toediening van Ultomiris met een 0,9% natriumchloride-injectie, USP.
6. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk na verdunning wordt gebruikt, mogen de bewaartijden niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C of 4 uur bij kamertemperatuur, rekening houdend met de verwachte infusietijd.

Tabel 23: Referentietabel voor toediening van de oplaaddosis voor Ultomiris

Bereik lichaamsgewicht (kg) ^a	Oplaaddosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)
≥ 10 tot < 20 ^c	600	6	6	12
≥ 20 tot < 30 ^c	900	9	9	18
≥ 30 tot < 40 ^c	1.200	12	12	24
≥ 40 tot < 60	2.400	24	24	48
≥ 60 tot < 100	2.700	27	27	54
≥ 100	3.000	30	30	60

^a Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling.

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

^c Uitsluitend voor de indicaties PNH en aHUS.

Tabel 24: Referentietabel voor toediening van de onderhoudsdosis voor Ultomiris

Bereik lichaamsgewicht (kg) ^a	Onderhoudsdosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)
≥ 10 tot < 20 °	600	6	6	12
≥ 20 tot < 30 °	2.100	21	21	42
≥ 30 tot < 40 °	2.700	27	27	54
≥ 40 tot < 60	3.000	30	30	60
≥ 60 tot < 100	3.300	33	33	66
≥ 100	3.600	36	36	72

^a Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling.

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

^c Uitsluitend voor de indicaties PNH en aHUS.

Tabel 25: Referentietabel voor toediening van een aanvullende dosis voor Ultomiris

Bereik lichaams- gewicht (kg) ^a	Aanvullende dosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)
≥ 40 tot < 60	600	6	6	12
	1.200	12	12	24
	1.500	15	15	30
≥ 60 tot < 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 Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling.

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 juli 2019
Datum laatste verlenging van de vergunning: 19 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c,

onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Het educatieve programma heeft als doel het verstrekken van educatieve informatie aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (voorschrijvers en apothekers, indien van toepassing), zoals gedefinieerd voor elk land, over het belangrijke geïdentificeerde risico van meningokokkeninfectie door de belangrijkste veiligheidsinformatie te benadrukken die beschikbaar is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter..

De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat in elke lidstaat waar Ultomiris op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (voorschrijvers en apothekers, zoals van toepassing), zoals gedefinieerd voor elk land, waarvan verwacht wordt dat zij Ultomiris zullen voorschrijven/afleveren, toegang krijgen tot/worden voorzien van de volgende materialen:

- Samenvatting van de productkenmerken
- Patiëntenbijsluiter
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
- Gids voor de patiënt/ouder/verzorger
- Patiëntenkaart
- Vaccinatieherinneringen worden verzonden naar de voorschrijvers of apothekers die Ultomiris willen voorschrijven/afleveren

Het educatief materiaal voor artsen moet bestaan uit:

- Samenvatting van de productkenmerken;
- Gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

• De gids voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet de volgende belangrijke elementen bevatten:

- De behandeling met ravulizumab verhoogt het risico op *N. meningitidis*-infecties.
- De noodzaak dat patiënten twee weken vóór toediening van ravulizumab gevaccineerd worden tegen *Neisseria meningitidis* en/of antibioticaprofylaxe krijgen. Patiënten moeten vaccinaties en hervaccinaties krijgen volgens de huidige nationale richtlijnen voor vaccinatiegebruik.

- De noodzaak voor de voorschrijver om patiënten/ouders/verzorgers te informeren over het risico op een meningokokkeninfectie in verband met behandeling met ravulizumab, de symptomen en de te nemen maatregelen.
- De noodzaak voor de voorschrijver om alle patiënten te controleren op tekenen en symptomen van een meningokokkeninfectie.
- De noodzaak voor de voorschrijver om patiënten te instrueren de patiëntenkaart bij zich te dragen en alle zorgverleners te informeren dat zij met ravulizumab worden behandeld.

Het educatief materiaal voor patiënten/ouders/verzorgers moet bestaan uit:

- Patiëntenbijsluiter
 - Een Gids voor de patiënt/ouder/verzorger
 - Een patiëntenkaart
- **De gids voor patiënt/ouder/verzorger moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:**
 - De behandeling met ravulizumab verhoogt het risico op *N. meningitidis*-infecties.
 - Het belang van een meningokokkenvaccinatie voorafgaand aan de behandeling met ravulizumab en/of antibioticaprofylaxe te krijgen.
 - De patiënt moet vaccinaties en hervaccinaties krijgen volgens de huidige nationale richtlijnen voor vaccinatiegebruik
 - Teken en symptomen van meningokokkeninfectie en de noodzaak om spoedeisende medische zorg te krijgen.
 - De patiëntenkaart en de noodzaak die bij zich te hebben en elke behandelende beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te vertellen dat hij/zij met ravulizumab wordt behandeld.
 - Het risico op ernstige TMA-complicaties na stopzetting/uitstel van de toediening van ravulizumab, de tekenen en symptomen ervan en de aanbeveling om de voorschrijvende arts te raadplegen alvorens toedieningen van ravulizumab te staken/uit te stellen (alleen voor aHUS).
 - Mogelijke risico's van ernstige, niet-neisseria-infecties bij patiënten die behandeld worden met ravulizumab.
 - **De patiëntenkaart moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:**
 - Verklaring dat de patiënt ravulizumab krijgt en het risico op een meningokokkeninfectie.
 - Teken en symptomen van meningokokkeninfectie.
 - Waarschuwing dat men onmiddellijk medische zorg nodig heeft indien het hierboven vermelde aanwezig is.
 - Verklaring dat de patiënt vaccinatie of hervaccinatie moet krijgen volgens de huidige nationale vaccinatierichtlijnen voor vaccinatiegebruik.
 - De data van vaccinatie en hervaccinatie moeten op de patiëntenkaart worden vermeld.
 - Contactgegevens waar een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aanvullende informatie kan krijgen.

De vergunninghouder dient jaarlijks een herinnering te sturen aan voorschrijvende artsen of apothekers die ravulizumab voorschrijven/uitgeven, opdat de voorschrijvende arts/apotheker controleert of (her)vaccinatie tegen *Neisseria meningitidis* noodzakelijk is voor zijn/haar patiënten die met ravulizumab worden behandeld.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op de doos 1.100 mg/11 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultomiris 1.100 mg/11 ml concentraat voor oplossing voor infusie
ravulizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 11 ml bevat 1.100 mg ravulizumab.
(100 mg/ml)

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, bedraagt de
eindconcentratie van de oplossing 50 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFENHulpstoffen

Natriumfosfaat dibasisch heptahydraat (E 339), natriumfosfaat monobasisch monohydraat (E 339),
polysorbaat 80 (E 433), arginine, sucrose en water voor injectie.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1371/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Type I-glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik 1.100 mg/11 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ultomiris 1.100 mg/11 ml steriel concentraat.
ravulizumab
(100 mg/ml)
IV na verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket op de doos 300 mg/3 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ultomiris 300 mg/3 ml concentraat voor oplossing voor infusie
ravulizumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 3 ml bevat 300 mg ravulizumab.
(100 mg/ml)

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, bedraagt de
eindconcentratie van de oplossing 50 mg/ml.

3. LIJST VAN HULPSTOFFENHulpstoffen

Natriumfosfaat dibasisch heptahydraat (E 339), natriumfosfaat monobasisch monohydraat (E 339),
polysorbaat 80 (E 433), arginine, sucrose en water voor injectie.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na verdunning.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1371/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Type I-glazen injectieflacon voor eenmalig gebruik 300 mg/3 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ultomiris 300 mg/3 ml steriel concentraat
ravulizumab
(100 mg/ml)
IV na verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ultomiris 1.100 mg/11 ml concentraat voor oplossing voor infusie ravulizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ultomiris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ultomiris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ultomiris?

Ultomiris is een geneesmiddel dat de werkzame stof ravulizumab bevat en het behoort tot een klasse geneesmiddelen genaamd monoklonale antilichamen, die zich binden aan een specifiek doelwit in het lichaam. Ravulizumab is ontworpen om zich te binden aan complementeiwit C5; dat is een onderdeel van het afweersysteem van het lichaam dat wordt aangeduid als het 'complementsysteem'.

Waarvoor wordt Ultomiris gebruikt?

Ultomiris wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen met een gewicht van 10 kg en meer die een ziekte hebben met de naam paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH), onder wie patiënten die nog niet behandeld zijn met een complementremmer en patiënten die gedurende ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab. Bij patiënten met PNH is het complementsysteem overactief en valt het de eigen rode bloedcellen aan, wat kan leiden tot bloedarmoede (ook wel 'anemie' genoemd; een laag aantal bloedcellen), vermoeidheid, moeite met functioneren, pijn, buikpijn, donkere urine, kortademigheid, moeite met slikken, erectiestoornissen en bloedstolsels. Doordat het bindt aan het complementeiwit C5 en de werking daarvan blokkeert, kan dit geneesmiddel ervoor zorgen dat complementeiwitten geen rode bloedcellen meer aanvallen en zo de verschijnselen van de ziekte onder controle houden.

Ultomiris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen met een gewicht van 10 kg of meer die een ziekte hebben met de naam atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) die het bloedstelsel en de nieren aantast, onder wie patiënten die nog niet behandeld zijn met een complementremmer en patiënten die gedurende ten minste 3 maanden behandeld zijn met eculizumab. Bij patiënten met aHUS kunnen de nieren en bloedvaten, en ook de bloedplaatjes, ontstoken zijn. Dat kan leiden tot een laag aantal bloedcellen (trombocytopenie en bloedarmoede), een verminderde of helemaal geen nierfunctie, bloedstolsels, vermoeidheid en moeilijkheden bij het functioneren. Ultomiris kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en daarmee ook het vermogen van het lichaam om de eigen kwetsbare bloedvaten aan te vallen en te vernietigen. Het kan zo verschijnselen van de ziekte, waaronder schade aan de nieren, onder controle houden.

Ultomiris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een bepaald type ziekte dat de spieren aantast met de naam gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG). Bij patiënten met gMG kunnen hun spieren worden aangevallen en beschadigd door het afweersysteem van het lichaam. Dit kan leiden tot erge spierzwakte, verminderd gezichtsvermogen en verminderde beweeglijkheid, kortademigheid, erge vermoeidheid, risico op zich verslikken en sterk verstoorde activiteiten van het dagelijkse leven. Ultomiris kan de ontstekingsreactie van het lichaam en ook het vermogen om de eigen spieren aan te vallen en te vernietigen, blokkeren. Dit leidt tot verbetering van de samentrekkingen van de spieren. Daardoor verminderen de verschijnselen van de ziekte en heeft de ziekte minder invloed op de activiteiten van het dagelijkse leven. Ultomiris is specifiek bedoeld voor patiënten die verschijnselen van de ziekte blijven hebben, ondanks behandeling met andere therapieën.

Ultomiris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een ziekte van het centraal zenuwstelsel die voornamelijk de oogzenuwen en het ruggenmerg aantast, met de naam neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD). Bij patiënten met NMOSD worden de oogzenuwen en het ruggenmerg aangevallen en beschadigd door het afweersysteem dat niet goed werkt. Dit kan leiden tot blindheid in één of beide ogen, zwakte of het niet kunnen bewegen van de armen of benen, pijnlijke spasmen, verlies van gevoel, problemen met de werking van de blaas en de darmen en aanzienlijke moeite met de activiteiten van het dagelijks leven. Ultomiris kan de abnormale afweerreactie van het lichaam, en ook het vermogen om de eigen oogzenuwen en het ruggenmerg aan te vallen en te vernietigen, blokkeren. Daardoor wordt de kans dat NMOSD terugkomt of de kans op een nieuwe aanval van NMOSD kleiner.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent niet gevaccineerd tegen meningokokkeninfectie.
- U heeft een meningokokkeninfectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Verschijnselen van meningokokkeninfectie en andere infecties met *Neisseria*

Doordat het geneesmiddel de werking blokkeert van het complementsysteem, dat deel uitmaakt van het afweersysteem van het lichaam tegen infecties, heeft u bij gebruik van Ultomiris een grotere kans op een meningokokkeninfectie veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*. Dit zijn ernstige infecties van de hersenvliezen die ontsteking van de hersenen kunnen veroorzaken (encefalitis) en die zich kunnen verspreiden door het bloed en het lichaam (bloedvergiftiging: sepsis).

Raadpleeg uw arts vóór aanvang van de behandeling met Ultomiris om ervoor te zorgen dat u ten minste 2 weken vóór u de behandeling start, wordt gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*. Als u niet 2 weken van tevoren kunt worden gevaccineerd, schrijft uw arts antibiotica voor om het risico van infectie tot 2 weken na vaccinatie te beperken. Verzekert u ervan dat uw laatste meningokokkenvaccinatie nog geldig is. U moet zich er ook van bewust zijn dat vaccinatie dit type infectie mogelijk niet altijd kan voorkomen. Het is mogelijk dat uw arts van oordeel is dat u, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen, bijkomende maatregelen dient te nemen om een infectie te vermijden.

Verschijnselen van een meningokokkeninfectie

Omdat het belangrijk is dat een meningokokkeninfectie bij patiënten die Ultomiris krijgen toegediend snel wordt vastgesteld en behandeld, ontvangt u een zogenaamde 'patiëntenkaart' die u altijd bij u moet dragen, waarop specifieke tekenen en verschijnselen van een meningokokkeninfectie/-sepsis/-encefalitis vermeld staan.

Als u één of meer van de volgende verschijnselen krijgt, laat dat dan meteen weten aan uw arts:

- hoofdpijn met misselijkheid of braken
- hoofdpijn en koorts
- hoofdpijn met een stijve nek of stijve rug
- koorts
- koorts en huiduitslag
- verwardheid
- spierpijn met griepachtige verschijnselen
- gevoeligheid van de ogen voor licht

Behandeling van een meningokokkeninfectie als u op reis bent

Als u op reis gaat naar een gebied waar u geen contact op kunt nemen met uw arts of als u tijdelijk geen medische behandeling kunt ontvangen, kan uw arts u een voorschrift/recept geven voor een antibioticum tegen *Neisseria meningitidis*, dat u mee kunt nemen. Als er zich bij u één of meerdere van de bovenstaande verschijnselen voordoen, moet u de antibioticumkuur zoals voorgeschreven innemen. Denk eraan om zo snel mogelijk alsnog een arts te raadplegen, zelfs als u zich beter voelt nadat u de antibiotica heeft ingenomen.

Infecties

Als u infecties heeft, informeer dan uw arts voordat u begint met Ultomiris.

Reacties die verband houden met het infuus

Wanneer Ultomiris wordt toegediend, kan u reacties op het infuus ervaren (infusiereactie), zoals hoofdpijn, lage rugpijn en infusiegerelateerde pijn. Sommige patiënten kunnen een allergische reactie of overgevoelighedsreactie ervaren (waaronder anafylaxie, een ernstige allergische reactie die moeite met ademen of duizeligheid veroorzaakt).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten gevaccineerd zijn tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties.

Ouderen

Voor de behandeling van patiënten van 65 jaar en ouder zijn geen speciale voorzorgen nodig, hoewel de ervaring met Ultomiris bij oudere patiënten met PNH, aHUS of NMOSD in klinische studies beperkt is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ultomiris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het is niet bekend welk effect dit geneesmiddel op een ongeboren kind heeft. Daarom dient effectieve anticonceptie te worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende 8 maanden na de behandeling, bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Ultomiris wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ultomiris bevat natrium

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit middel 0,18 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 72 ml bij de maximale dosis. Dit komt overeen met 9,1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Houd hier rekening mee als u een zoutarm dieet volgt.

Ultomiris bevat polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 5,5 mg polysorbaat 80 per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,53 mg/kg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ten minste 2 weken voordat u begint met de behandeling met Ultomiris, krijgt u van uw arts een vaccin tegen meningokokkeninfecties, als u dat niet al eerder heeft gehad of als uw vaccinatie is verlopen. Als u niet ten minste 2 weken voor het begin van uw behandeling met Ultomiris kunt worden gevaccineerd, schrijft uw arts u antibiotica voor om de kans op infectie te verkleinen tot 2 weken nadat u bent gevaccineerd.

Als uw kind jonger is dan 18 jaar, krijgt hij of zij van uw arts een vaccin (als hij of zij dat nog niet heeft gehad) tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties volgens de nationale aanbevelingen voor vaccinatie voor elke leeftijdsgroep.

Instructies voor het juiste gebruik

Uw arts berekent welke dosis Ultomiris u krijgt, afhankelijk van uw lichaamsgewicht, zoals weergegeven in tabel 1. Uw eerste dosis wordt de 'oplaaddosis' genoemd. Twee weken nadat u uw oplaaddosis heeft gekregen, krijgt u een onderhoudsdosis Ultomiris, en die wordt vervolgens eens per 8 weken herhaald voor patiënten van meer dan 20 kg en eens per 4 weken voor patiënten van minder dan 20 kg.

Als u eerder een ander geneesmiddel tegen PNH, aHUS, gMG of NMOSD kreeg met de naam eculizumab, moet de oplaaddosis 2 weken na het laatste infuus met eculizumab worden gegeven.

Tabel 1: Gewichtsafhankelijk doseringsschema Ultomiris

Bereik lichaamsgewicht (kg)	Oplaaddosis (mg)	Onderhoudsdosis (mg)
10 tot minder dan 20 ^a	600	600
20 tot minder dan 30 ^a	900	2.100
30 tot minder dan 40 ^a	1.200	2.700
40 tot minder dan 60	2.400	3.000
60 tot minder dan 100	2.700	3.300
meer dan 100	3.000	3.600

^a Uitsluitend voor patiënten met PNH en aHUS.

Ultomiris wordt door middel van infusie (een infuus) in een bloedvat (ader) toegediend. Het infuus duurt ongeveer 45 minuten.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis Ultomiris heeft gekregen dan de voorgeschreven dosis, neem dan contact op met uw arts.

Bent u een afspraak voor het krijgen van Ultomiris vergeten?

Als u een afspraak bent vergeten, neem dan meteen contact op met uw arts voor advies, en lees de tekst onder de rubriek 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' hieronder.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij PNH

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kunnen uw PNH-verschijnselen in ernstiger mate terugkomen. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u ten minste 16 weken nauwlettend willen controleren.

De risico's bij het stoppen met Ultomiris bestaan onder andere uit een toename van de afbraak van uw rode bloedcellen, wat kan leiden tot:

- Een toename van uw gehalte lactaatdehydrogenase (LDH), een laboratoriummarker die wijst op de vernietiging van rode bloedcellen;
- Een aanzienlijke afname van uw aantal rode bloedcellen (bloedarmoede, ook wel anemie genoemd);
- Donkere urine;
- Vermoeidheid;
- Buikpijn;
- Kortademigheid;
- Moeite met slikken;
- Erectiestoornissen (impotentie);
- Verwardheid of een verandering in uw mate van alertheid;
- Pijn op de borst, of angina pectoris;
- Een toename van het creatininegehalte in uw serum (problemen met uw nieren), of
- Trombose (bloedstolsels).

Als u één of meer van deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij aHUS

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kunnen uw aHUS-verschijnselen terugkomen. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u nauwlettend willen controleren.

De risico's bij het stoppen met Ultomiris bestaan onder andere uit verergering van schade aan de kleine bloedvaten, wat kan leiden tot:

- Een aanzienlijke afname van uw aantal bloedplaatjes (trombocytopenie);
- Een aanzienlijke toename van de vernietiging van uw rode bloedcellen;
- Een toename van uw gehalte lactaatdehydrogenase (LDH), een laboratoriummarker die wijst op de vernietiging van rode bloedcellen;
- Minder plassen (problemen met uw nieren);
- Een toename van het creatininegehalte in uw serum (problemen met uw nieren);
- Verwardheid of een verandering in uw mate van alertheid;
- Verandering in uw gezichtsvermogen;
- Pijn op de borst, of angina pectoris;
- Kortademigheid;
- Buikpijn, diarree, of
- Trombose (bloedstolsels).

Als u één of meer van deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij gMG

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kunnen uw gMG-verschijnselen terugkomen. Neem contact op met uw arts voordat u stopt met Ultomiris. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u ook nauwlettend willen controleren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij NMOSD

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kan NMOSD terugkomen (dat heet een recidief). Neem contact op met uw arts voordat u stopt met Ultomiris. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u ook nauwlettend willen controleren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vóór de behandeling zal uw arts de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's en voordelen van Ultomiris zijn.

Ernstige bijwerkingen

De ernstigste bijwerking is meningokokkeninfectie, waaronder meningokokkensepsis en meningokokkenencefalitis.

Als u één of meer van de verschijnselen van een meningokokkeninfectie ervaart (zie rubriek 2: Verschijnselen van meningokokkeninfectie), moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Andere bijwerkingen

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen inhouden, vraag uw arts dan om uitleg.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree, misselijkheid, buikpijn
- koorts, vermoeidheid
- infectie van de bovenste luchtwegen
- verkoudheid
- rugpijn, gewrichtspijn (artralgie)
- urineweginfectie

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- braken, last van de maag na het eten (dyspepsie)
- galbulten, huiduitslag, jeuk op de huid
- spierpijn en spierspasmen
- griepachtige ziekte, koude rillingen, zwakte (asthenie)
- infusiegerelateerde reactie
- allergische reactie (overgevoeligheid)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- meningokokkeninfectie
- ernstige allergische reactie die moeite met ademen of duizeligheid veroorzaakt (anafylactische reactie)
- verspreide gonokokkeninfectie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt, of binnen 24 uur als het in de koelkast wordt bewaard of binnen 4 uur als het bij kamertemperatuur wordt bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ravulizumab. Elke injectieflacon met oplossing bevat 1.100 mg ravulizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumfosfaat dibasisch heptahydraat (E 339), natriumfosfaat monobasisch monohydraat (E 339), polysorbaat 80 (E 433), arginine, sucrose, water voor injectie.

Dit geneesmiddel bevat natrium en polysorbaat 80 (zie rubriek 2 'Ultomiris bevat natrium' en 'Ultomiris bevat polysorbaat').

Hoe ziet Ultomiris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ultomiris wordt geleverd als concentraat voor oplossing voor infusie (11 ml in een injectieflacon – verpakkingsgrootte van 1).

Ultomiris is een kleurloze, heldere tot gelige oplossing, zonder deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
Gebruik van Ultomiris 1.100 mg/11 ml concentraat voor oplossing voor infusie

1- Hoe wordt Ultomiris geleverd?

Iedere injectieflacon met Ultomiris bevat 1.100 mg werkzame stof in 11 ml oplossing.

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

2- Vóór toediening

De verdunning dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de regels voor goede praktijken, met name wat betreft aseptisch werken.

Ultomiris dient te worden bereid voor toediening door hiervoor bevoegd medisch personeel waarbij gebruik wordt gemaakt van aseptische technieken.

- Inspecteer de Ultomiris-oplossing visueel op vaste deeltjes en verkleuring.
- Zuig met een steriele spuit de benodigde hoeveelheid Ultomiris uit de injectieflacon(s) op.
- Breng de aanbevolen dosis over naar een infuuszak.
- Verdun Ultomiris tot een eindconcentratie van 50 mg/ml (de beginconcentratie gedeeld door 2) door toevoeging van de juiste hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, aan de infusie, volgens de instructies in de onderstaande tabel.

Tabel 1: Referentietabel voor toediening van de oplaaddosis

Bereik lichaams-gewicht (kg) ^a	Oplaaddosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 10 tot < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 tot < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 tot < 40 ^c	1.200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 tot < 60	2.400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 tot < 100	2.700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3.000	30	30	60	25 (0,4)

^a Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

^c Uitsluitend voor de indicaties PNH en aHUS.

Tabel 2: Referentietabel voor toediening van de onderhoudsdosis

Bereik lichaams-gewicht (kg) ^a	Onderhouds-dosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 10 tot < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 tot < 30 ^c	2.100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 tot < 40 ^c	2.700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 tot < 60	3.000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 tot < 100	3.300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3.600	36	36	72	30 (0,5)

^a Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

^c Uitsluitend voor de indicaties PNH en aHUS.

Tabel 3: Referentietabel voor toediening van een aanvullende dosis

Bereik lichaams-gewicht (kg) ^a	Aanvullende dosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 40 tot < 60	600	6	6	12	15 (0,25)

	1.200	12	12	24	25 (0,42)
	1.500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 tot < 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 Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

- Beweeg de infuuszak met de verdunde Ultomiris-oplossing zachtjes heen en weer om te zorgen dat het geneesmiddel en het verdunningsmiddel goed gemengd zijn. Ultomiris niet schudden.
- Laat de verdunde oplossing gedurende ongeveer 30 min. op kamertemperatuur komen (18 °C - 25 °C) door opwarming via lucht van omgevingstemperatuur, alvorens deze toe te dienen.
- De verdunde oplossing mag niet worden opgewarmd in een magnetron of met andere warmtebronnen dan de aanwezige kamertemperatuur.
- Gooi eventueel in de injectieflacon achtergebleven ongebruikt geneesmiddel weg.
- De bereide oplossing dient onmiddellijk na bereiding te worden toegediend. De infusie moet worden toegediend door een filter van 0,2 µm heen. Spoel de hele lijn na toediening van Ultomiris met een 0,9% natriumchloride-injectie, USP.
- Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk na verdunning wordt gebruikt, mogen de bewaartijden niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C of 4 uur bij kamertemperatuur, rekening houdend met de verwachte infusietijd.

3- Toediening

- Ultomiris niet toedienen als intraveneuze push- of bolusinjectie.
- Ultomiris mag alleen worden toegediend via intraveneuze infusie.
- De verdunde Ultomiris-oplossing dient door middel van intraveneuze infusie gedurende ongeveer 45 minuten te worden toegediend, met behulp van een spuitpomp of een infuuspomp. Het is niet nodig de verdunde Ultomiris-oplossing te beschermen tegen licht tijdens toediening aan de patiënt.

De patiënt dient na de infusie één uur te worden gemonitord. Indien tijdens de toediening van Ultomiris een ongewenst voorval optreedt, kan de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt, naar inzicht van de arts.

4- Speciale instructies voor hantering en opslag

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ultomiris 300 mg/3 ml concentraat voor oplossing voor infusie ravulizumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ultomiris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ultomiris en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ultomiris?

Ultomiris is een geneesmiddel dat de werkzame stof ravulizumab bevat en het behoort tot een klasse geneesmiddelen genaamd monoklonale antilichamen, die zich binden aan een specifiek doelwit in het lichaam. Ravulizumab is ontworpen om zich te binden aan complementeiwit C5; dat is een onderdeel van het afweersysteem van het lichaam dat wordt aangeduid als het 'complementsysteem'.

Waarvoor wordt Ultomiris gebruikt?

Ultomiris wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen met een gewicht van 10 kg en meer die een ziekte hebben met de naam paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH), onder wie patiënten die nog niet behandeld zijn met een complementremmer en patiënten die gedurende ten minste de afgelopen 6 maanden behandeld zijn met eculizumab. Bij patiënten met PNH is het complementsysteem overactief en valt het de eigen rode bloedcellen aan, wat kan leiden tot bloedarmoede (ook wel 'anemie' genoemd; een laag aantal bloedcellen), vermoeidheid, moeite met functioneren, pijn, buikpijn, donkere urine, kortademigheid, moeite met slikken, erectiestoornissen en bloedstolsels. Doordat het bindt aan het complementeiwit C5 en de werking daarvan blokkeert, kan dit geneesmiddel ervoor zorgen dat complementeiwitten geen rode bloedcellen meer aanvallen en zo de verschijnselen van de ziekte onder controle houden.

Ultomiris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten en kinderen met een gewicht van 10 kg of meer die een ziekte hebben met de naam atypisch hemolytisch-uremisch syndroom (aHUS) die het bloedstelsel en de nieren aantast, onder wie patiënten die nog niet behandeld zijn met een complementremmer en patiënten die gedurende ten minste de afgelopen 3 maanden behandeld zijn met eculizumab. Bij patiënten met aHUS kunnen de nieren en bloedvaten, en ook de bloedplaatjes, ontstoken zijn. Dat kan leiden tot een laag aantal bloedcellen (trombocytopenie en bloedarmoede), een verminderde of helemaal geen nierfunctie, bloedstolsels, vermoeidheid en moeilijkheden bij het functioneren. Ultomiris kan de ontstekingsreactie van het lichaam blokkeren en daarmee ook het vermogen van het lichaam om de eigen kwetsbare bloedvaten aan te vallen en te vernietigen. Het kan zo verschijnselen van de ziekte, waaronder schade aan de nieren, onder controle houden.

Ultomiris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een bepaald type ziekte dat de spieren aantast met de naam gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG). Bij patiënten met gMG kunnen hun spieren worden aangevallen en beschadigd door het afweersysteem van het lichaam. Dit kan leiden tot erge spierzwakte, verminderd gezichtsvermogen en verminderde beweeglijkheid, kortademigheid, erge vermoeidheid, risico op zich verslikken en sterk verstoorde activiteiten van het dagelijkse leven. Ultomiris kan de ontstekingsreactie van het lichaam en ook het vermogen om de eigen spieren aan te vallen en te vernietigen, blokkeren. Dit leidt tot verbetering van de samentrekkingen van de spieren. Daardoor verminderen de verschijnselen van de ziekte en heeft de ziekte minder invloed op de activiteiten van het dagelijkse leven. Ultomiris is specifiek bedoeld voor patiënten die verschijnselen van de ziekte blijven hebben, ondanks behandeling met andere therapieën.

Ultomiris wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met een ziekte van het centraal zenuwstelsel die voornamelijk de oogzenuwen en het ruggenmerg aantast, met de naam neuromyelitis optica-spectrumstoornis (NMOSD). Bij patiënten met NMOSD worden de oogzenuwen en het ruggenmerg aangevallen en beschadigd door het afweersysteem dat niet goed werkt. Dit kan leiden tot blindheid in één of beide ogen, zwakte of het niet kunnen bewegen van de armen of benen, pijnlijke spasmen, verlies van gevoel, problemen met de werking van de blaas en de darmen en aanzienlijke moeite met de activiteiten van het dagelijks leven. Ultomiris kan de abnormale afweerreactie van het lichaam, en ook het vermogen om de eigen oogzenuwen en het ruggenmerg aan te vallen en te vernietigen, blokkeren. Daardoor wordt de kans dat NMOSD terugkomt of de kans op een nieuwe aanval van NMOSD kleiner.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent niet gevaccineerd tegen meningokokkeninfectie.
- U heeft een meningokokkeninfectie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Verschijnselen van meningokokkeninfectie en andere infecties met *Neisseria*

Doordat het geneesmiddel de werking blokkeert van het complementsysteem, dat deel uitmaakt van het afweersysteem van het lichaam tegen infecties, heeft u bij gebruik van Ultomiris een grotere kans op een meningokokkeninfectie veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*. Dit zijn ernstige infecties van de hersenvliezen die ontsteking van de hersenen kunnen veroorzaken (encefalitis) en die zich kunnen verspreiden door het bloed en het lichaam (bloedvergiftiging: sepsis).

Raadpleeg uw arts vóór aanvang van de behandeling met Ultomiris om ervoor te zorgen dat u ten minste 2 weken vóór u de behandeling start, wordt gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis*. Als u niet 2 weken van tevoren kunt worden gevaccineerd, schrijft uw arts antibiotica voor om het risico van infectie tot 2 weken na vaccinatie te beperken. Verzekert u ervan dat uw laatste meningokokkenvaccinatie nog geldig is. U moet zich er ook van bewust zijn dat vaccinatie dit type infectie mogelijk niet altijd kan voorkomen. Het is mogelijk dat uw arts van oordeel is dat u, in overeenstemming met de nationale aanbevelingen, bijkomende maatregelen dient te nemen om een infectie te vermijden.

Verschijnselen van een meningokokkeninfectie

Omdat het belangrijk is dat een meningokokkeninfectie bij patiënten die Ultomiris krijgen toegediend snel wordt vastgesteld en behandeld, ontvangt u een zogenaamde 'patiëntenkaart' die u altijd bij u moet dragen, waarop specifieke tekenen en verschijnselen van een meningokokkeninfectie/-sepsis/-encefalitis vermeld staan.

Als u één of meer van de volgende verschijnselen krijgt, laat dat dan meteen weten aan uw arts:

- hoofdpijn met misselijkheid of braken
- hoofdpijn en koorts
- hoofdpijn met een stijve nek of stijve rug
- koorts
- koorts en huiduitslag
- verwardheid
- spierpijn met griepachtige verschijnselen
- gevoeligheid van de ogen voor licht

Behandeling van een meningokokkeninfectie als u op reis bent

Als u op reis gaat naar een gebied waar u geen contact op kunt nemen met uw arts of als u tijdelijk geen medische behandeling kunt ontvangen, kan uw arts u een voorschrift/recept geven voor een antibioticum tegen *Neisseria meningitidis*, dat u mee kunt nemen. Als er zich bij u één of meerdere van de bovenstaande verschijnselen voordoen, moet u de antibioticumkuur zoals voorgeschreven innemen. Denk eraan om zo snel mogelijk alsnog een arts te raadplegen, zelfs als u zich beter voelt nadat u de antibiotica heeft ingenomen.

Infecties

Als u infecties heeft, informeer dan uw arts voordat u begint met Ultomiris.

Reacties die verband houden met het infuus

Wanneer Ultomiris wordt toegediend, kan u reacties op het infuus ervaren (infusiereactie), zoals hoofdpijn, lage rugpijn en infusiegerelateerde pijn. Sommige patiënten kunnen een allergische reactie of overgevoeligheidsreactie ervaren (waaronder anafylaxie, een ernstige allergische reactie die moeite met ademen of duizeligheid veroorzaakt).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Patiënten jonger dan 18 jaar moeten gevaccineerd zijn tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties.

Ouderen

Voor de behandeling van patiënten van 65 jaar en ouder zijn geen speciale voorzorgen nodig, hoewel de ervaring met Ultomiris bij oudere patiënten met PNH, aHUS of NMOSD in klinische studies beperkt is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Ultomiris nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Het is niet bekend welk effect dit geneesmiddel op een ongeboren kind heeft. Daarom dient effectieve anticonceptie te worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende 8 maanden na de behandeling, bij vrouwen die zwanger kunnen worden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Ultomiris wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Ultomiris bevat natrium

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie bevat dit middel 0,18 g natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per 72 ml bij de maximale dosis. Dit komt overeen met 9,1% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

Houd hier rekening mee als u een zoutarm dieet volgt.

Ultomiris bevat polysorbaat

Dit geneesmiddel bevat 1,5 mg polysorbaat 80 per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,53 mg/kg. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ten minste 2 weken voordat u begint met de behandeling met Ultomiris, krijgt u van uw arts een vaccin tegen meningokokkeninfecties, als u dat niet al eerder heeft gehad of als uw vaccinatie is verlopen. Als u niet ten minste 2 weken voor het begin van uw behandeling met Ultomiris kunt worden gevaccineerd, schrijft uw arts u antibiotica voor om de kans op infectie te verkleinen tot 2 weken nadat u bent gevaccineerd.

Als uw kind jonger is dan 18 jaar, krijgt hij of zij van uw arts een vaccin (als hij of zij dat nog niet heeft gehad) tegen *Haemophilus influenzae* en pneumokokkeninfecties volgens de nationale aanbevelingen voor vaccinatie voor elke leeftijdsgroep.

Instructies voor het juiste gebruik

Uw arts berekent welke dosis Ultomiris u krijgt, afhankelijk van uw lichaamsgewicht, zoals weergegeven in tabel 1. Uw eerste dosis wordt de 'oplaaddosis' genoemd. Twee weken nadat u uw oplaaddosis heeft gekregen, krijgt u een onderhoudsdosis Ultomiris, en die wordt vervolgens eens per 8 weken herhaald voor patiënten van meer dan 20 kg en eens per 4 weken voor patiënten van minder dan 20 kg.

Als u eerder een ander geneesmiddel tegen PNH, aHUS, gMG of NMOSD kreeg met de naam eculizumab, moet de oplaaddosis 2 weken na het laatste infuus met eculizumab worden gegeven.

Tabel 1: Gewichtsafhankelijk doseringsschema Ultomiris

Bereik lichaamsgewicht (kg)	Oplaaddosis (mg)	Onderhoudsdosis (mg)
10 tot minder dan 20 ^a	600	600
20 tot minder dan 30 ^a	900	2.100
30 tot minder dan 40 ^a	1.200	2.700
40 tot minder dan 60	2.400	3.000
60 tot minder dan 100	2.700	3.300
meer dan 100	3.000	3.600

^a Uitsluitend voor patiënten met PNH en aHUS.

Ultomiris wordt door middel van infusie (een infuus) in een bloedvat (ader) toegediend. Het infuus duurt ongeveer 45 minuten.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Als u vermoedt dat u per ongeluk een hogere dosis Ultomiris heeft gekregen dan de voorgeschreven dosis, neem dan contact op met uw arts.

Bent u een afspraak voor het krijgen van Ultomiris vergeten?

Als u een afspraak bent vergeten, neem dan meteen contact op met uw arts voor advies, en lees de tekst onder de rubriek 'Als u stopt met het gebruik van dit middel' hieronder.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij PNH

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kunnen uw PNH-verschijnselen in ernstiger mate terugkomen. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u ten minste 16 weken nauwlettend willen controleren.

De risico's bij het stoppen met Ultomiris bestaan onder andere uit een toename van de afbraak van uw rode bloedcellen, wat kan leiden tot:

- Een toename van uw gehalte lactaatdehydrogenase (LDH), een laboratoriummarker die wijst op de vernietiging van rode bloedcellen;
- Een aanzienlijke afname van uw aantal rode bloedcellen (bloedarmoede, ook wel anemie genoemd);
- Donkere urine;
- Vermoeidheid;
- Buikpijn;
- Kortademigheid;
- Moeite met slikken;
- Erectiestoornissen (impotentie);
- Verwardheid of een verandering in uw mate van alertheid;
- Pijn op de borst, of angina pectoris;
- Een toename van het creatininegehalte in uw serum (problemen met uw nieren), of
- Trombose (bloedstolsels).

Als u één of meer van deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij aHUS

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kunnen uw aHUS-verschijnselen terugkomen. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u nauwlettend willen controleren.

De risico's bij het stoppen met Ultomiris bestaan onder andere uit verergering van schade aan de kleine bloedvaten, wat kan leiden tot:

- Een aanzienlijke afname van uw aantal bloedplaatjes (trombocytopenie);
- Een aanzienlijke toename van de vernietiging van uw rode bloedcellen;
- Een toename van uw gehalte lactaatdehydrogenase (LDH), een laboratoriummarker die wijst op de vernietiging van rode bloedcellen;
- Minder plassen (problemen met uw nieren);
- Een toename van het creatininegehalte in uw serum (problemen met uw nieren);
- Verwardheid of een verandering in uw mate van alertheid;
- Verandering in uw gezichtsvermogen;
- Pijn op de borst, of angina pectoris;
- Kortademigheid;
- Buikpijn, diarree, of;
- Trombose (bloedstolsels).

Als u één of meer van deze verschijnselen heeft, neem dan contact op met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij gMG

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kunnen uw gMG-verschijnselen terugkomen. Neem contact op met uw arts voordat u stopt met Ultomiris. Uw arts zal de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u ook nauwlettend willen controleren.

Als u stopt met het gebruik van dit middel bij NMOSD

Als u de behandeling met Ultomiris onderbreekt of beëindigt, kan NMOSD terugkomen (dat heet een recidief). Neem contact op met uw arts voordat u stopt met Ultomiris. Uw arts zal de mogelijke

bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's zijn. Uw arts zal u ook nauwlettend willen controleren.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vóór de behandeling zal uw arts de mogelijke bijwerkingen met u bespreken en uitleggen wat de risico's en voordelen van Ultomiris zijn.

Ernstige bijwerkingen

De ernstigste bijwerking is meningokokkeninfectie, waaronder meningokokkensepsis en meningokokkenencefalitis.

Als u één of meer van de verschijnselen van een meningokokkeninfectie ervaart (zie rubriek 2: Verschijnselen van meningokokkeninfectie), moet u onmiddellijk uw arts informeren.

Andere bijwerkingen

Als u niet zeker weet wat de onderstaande bijwerkingen inhouden, vraag uw arts dan om uitleg.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- diarree, misselijkheid, buikpijn
- koorts, vermoeidheid
- infectie van de bovenste luchtwegen
- verkoudheid
- rugpijn, gewrichtspijn (artralgie)
- urineweginfectie

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- braken, last van de maag na het eten (dyspepsie)
- galbulten, huiduitslag, jeuk op de huid
- spierpijn en spierspasmen
- griepachtige ziekte, koude rillingen, zwakte (asthenie)
- infusiegerelateerde reactie
- allergische reactie (overgevoeligheid)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- meningokokkeninfectie
- ernstige allergische reactie die moeite met ademen of duizeligheid veroorzaakt (anafylactische reactie)
- verspreide gonokokkeninfectie

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na verdunning met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), oplossing voor injectie, moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt, of binnen 24 uur als het in de koelkast wordt bewaard of binnen 4 uur als het bij kamertemperatuur wordt bewaard.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ravulizumab. Elke injectieflacon met oplossing bevat 300 mg ravulizumab.
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumfosfaat dibasisch heptahydraat (E 339), natriumfosfaat monobasisch monohydraat (E 339), polysorbaat 80 (E 433), arginine, sucrose, water voor injectie.

Dit geneesmiddel bevat natrium en polysorbaat 80 (zie rubriek 2 'Ultomiris bevat natrium' en 'Ultomiris bevat polysorbaat').

Hoe ziet Ultomiris eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ultomiris wordt geleverd als concentraat voor oplossing voor infusie (3 ml in een injectieflacon – verpakkingsgrootte van 1).

Ultomiris is een kleurloze, heldere tot gelige oplossing, zonder deeltjes.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Ierland

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Gebruiksaanwijzing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg
Gebruik van Ultomiris 300 mg/3 ml concentraat voor oplossing voor infusie

1- Hoe wordt Ultomiris geleverd?

Iedere injectieflacon met Ultomiris bevat 300 mg werkzame stof in 3 ml oplossing.

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

2- Vóór toediening

De verdunning dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de regels voor goede praktijken, met name wat betreft aseptisch werken.

Ultomiris dient te worden bereid voor toediening door hiervoor bevoegd medisch personeel waarbij gebruik wordt gemaakt van aseptische technieken.

- Inspecteer de Ultomiris-oplossing visueel op vaste deeltjes en verkleuring.
- Zuig met een steriele spuit de benodigde hoeveelheid Ultomiris uit de injectieflacon(s) op.
- Breng de aanbevolen dosis over naar een infuuszak.
- Verdun Ultomiris tot een eindconcentratie van 50 mg/ml (de beginconcentratie gedeeld door 2) door toevoeging van de juiste hoeveelheid natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie, aan de infusie, volgens de instructies in de onderstaande tabel.

Tabel 1: Referentietabel voor toediening van de oplaaddosis

Bereik lichaams-gewicht (kg) ^a	Oplaaddosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 10 tot < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 tot < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 tot < 40 ^c	1.200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 tot < 60	2.400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 tot < 100	2.700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3.000	30	30	60	25 (0,4)

^a Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

^c Uitsluitend voor de indicaties PNH en aHUS.

Tabel 2: Referentietabel voor toediening van de onderhoudsdosis

Bereik lichaams-gewicht (kg) ^a	Onderhouds-dosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 10 tot < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 tot < 30 ^c	2.100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 tot < 40 ^c	2.700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 tot < 60	3.000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 tot < 100	3.300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3.600	36	36	72	30 (0,5)

^a Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

^c Uitsluitend voor de indicaties PNH en aHUS.

Tabel 3: Referentietabel voor toediening van een aanvullende dosis

Bereik lichaams-gewicht (kg) ^a	Aanvullende dosis (mg)	Volume Ultomiris (ml)	Volume NaCl ter verdunning ^b (ml)	Totaal volume (ml)	Minimale duur van de infusie; minuten (uur)
≥ 40 tot < 60	600	6	6	12	15 (0,25)

	1.200	12	12	24	25 (0,42)
	1.500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 tot < 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 Lichaamsgewicht ten tijde van de behandeling

^b Ultomiris mag uitsluitend worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie

- Beweeg de infuuszak met de verdunde Ultomiris-oplossing zachtjes heen en weer om te zorgen dat het geneesmiddel en het verdunningsmiddel goed gemengd zijn. Ultomiris niet schudden.
- Laat de verdunde oplossing gedurende ongeveer 30 min. op kamertemperatuur komen (18 °C - 25 °C) door opwarming via lucht van omgevingstemperatuur, alvorens deze toe te dienen.
- De verdunde oplossing mag niet worden opgewarmd in een magnetron of met andere warmtebronnen dan de aanwezige kamertemperatuur.
- Gooi eventueel in de injectieflacon achtergebleven ongebruikt geneesmiddel weg.
- De bereide oplossing dient onmiddellijk na bereiding te worden toegediend. De infusie moet worden toegediend door een filter van 0,2 µm heen. Spoel de hele lijn na toediening van Ultomiris met een 0,9% natriumchloride-injectie, USP.
- Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk na verdunning wordt gebruikt, mogen de bewaartijden niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C of 4 uur bij kamertemperatuur, rekening houdend met de verwachte infusietijd.

3- Toediening

- Ultomiris niet toedienen als intraveneuze push- of bolusinjectie.
- Ultomiris mag alleen worden toegediend via intraveneuze infusie.
- De verdunde Ultomiris-oplossing dient door middel van intraveneuze infusie gedurende ongeveer 45 minuten te worden toegediend, met behulp van een spuitpomp of een infuuspomp. Het is niet nodig de verdunde Ultomiris-oplossing te beschermen tegen licht tijdens toediening aan de patiënt.

De patiënt dient na de infusie één uur te worden gemonitord. Indien tijdens de toediening van Ultomiris een ongewenst voorval optreedt, kan de infusiesnelheid worden verlaagd of de infusie worden gestopt, naar inzicht van de arts.

4- Speciale instructies voor hantering en opslag

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.