

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ultomiris är en beredning av ravulizumab, producerad i CHO-celler (cellinje från äggstockar hos kinesisk hamster) med rekombinant DNA-teknik.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med 3 ml innehåller 300 mg ravulizumab (100 mg/ml).
Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 50 mg/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natrium (4,6 mg per 3 ml-injektionsflaska)

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med 11 ml innehåller 1 100 mg ravulizumab (100 mg/ml).
Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 50 mg/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natrium (16,8 mg per 11 ml-injektionsflaska)

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 300 mg ravulizumab (10 mg/ml).
Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 5 mg/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natrium (115 mg per 30 ml-injektionsflaska)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Genomskinlig, klar till gulaktig lösning med pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klar till genomskinlig, något vitaktig lösning med pH 7,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Ultomiris är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter med en kroppsvikt på 10 kg eller mer med PNH:

- hos patienter med hemolys med kliniska symtom som tyder på hög sjukdomsaktivitet
- hos patienter som är kliniskt stabila efter att ha behandlats med ekulizumab under minst de senaste 6 månaderna.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Ultomiris är avsett för behandling av vuxna och pediatrika patienter med en kroppsvikt på 10 kg eller mer med aHUS som är behandlingsnaiva för komplementhämmare eller har fått behandling med ekulizumab i minst 3 månader och som har visat behandlingssvar på ekulizumab.

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

Ultomiris är avsett som en tilläggsbehandling till standardterapi hos vuxna patienter med gMG som är positiva för antiacetylkolinreceptorantikropp (AChR).

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

Ultomiris är avsett för behandling av vuxna patienter med NMOSD som är positiva för antikroppar mot aquaporin 4 (AQP4) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxna patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD

Rekommenderad doseringsregim utgörs av en laddningsdos följt av underhållsdosering, administrerad genom intravenös infusion. Doseringen baseras på patientens kroppsvikt, så som visas i tabell 1. Till vuxna patienter (≥ 18 år), ska underhållsdoser ges var åttonde vecka, med början 2 veckor efter laddningsdosen.

Doseringsschemat kan vid enstaka tillfällen få variera med ± 7 dagar för den schemalagda infusionsdagen (utom för den första underhållsdosen av ravulizumab), men den påföljande dosen ska ges i enlighet med det ursprungliga schemat.

Tabell 1: Viktbaserad doseringsregim för ravulizumab för vuxna patienter med en kroppsvikt över eller lika med 40 kg

Kroppsviktsintervall (kg)	Laddningsdos (mg)	Underhållsdos (mg)*	Doseringsintervall
≥ 40 till < 60	2 400	3 000	Var 8:e vecka
≥ 60 till < 100	2 700	3 300	Var 8:e vecka
≥ 100	3 000	3 600	Var 8:e vecka

* Den första underhållsdosen ges 2 veckor efter laddningsdosen

Tabell 2 innehåller anvisningar för insättning av behandling hos patienter som är behandlingsnaiva för komplementhämmare eller som byter behandling från ekulizumab.

Tabell 2: Anvisningar för insättning av ravulizumabbehandling

Population	Viktbaserad laddningsdos av ravulizumab	Tidpunkt för första viktbaserade underhållsdos av ravulizumab
Behandlas för närvarande inte med ravulizumab eller ekulizumab	Vid behandlingsstart	2 veckor efter laddningsdos av ravulizumab
Behandlas för närvarande med ekulizumab	Vid nästa schemalagda ekulizumabdoser	2 veckor efter laddningsdos av ravulizumab

Pediatrika patienter med PNH eller aHUS

Pediatrika patienter med en kroppsvikt på ≥ 40 kg

Dessa patienter ska behandlas enligt behandlingsrekommendationer för vuxna (se tabell 1).

Pediatrika patienter en kroppsvikt på ≥ 10 kg till < 40 kg

Viktbaserade doser och doseringsintervall för pediatrika patienter som väger ≥ 10 kg till < 40 kg visas i tabell 3.

För patienter som går över från ekulizumab till ravulizumab ska laddningsdosen av ravulizumab ges 2 veckor efter den sista infusionen av ekulizumab, varefter underhållsdoser ska ges enligt den viktbaserade doseringsregimen som anges i tabell 3, med början 2 veckor efter laddningsdosen.

Tabell 3: Viktbaserad doseringsregim av ravulizumab för pediatrika patienter med PNH eller aHUS som väger under 40 kg

Kroppsviktintervall (kg)	Laddningsdos (mg)	Underhållsdos (mg)*	Doseringsintervall
≥ 10 till < 20	600	600	Var 4:e vecka
≥ 20 till < 30	900	2 100	Var 8:e vecka
≥ 30 till < 40	1 200	2 700	Var 8:e vecka

*Den första underhållsdosen ges 2 veckor efter laddningsdosen

Ravulizumab har inte studerats hos pediatrika patienter med PNH som väger mindre än 30 kg. Doseringsrekommendationen för dessa patienter baseras på doseringen som gäller för pediatrika patienter med aHUS, baserat på de farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) data som finns för aHUS- och PNH-patienter som behandlas med ravulizumab.

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

Vid aHUS ska behandling med ravulizumab mot manifestationer av trombotisk mikroangiopati (TMA) pågå i minst 6 månader. Efterföljande behandlingstid ska sedan bestämmas för varje enskild patient. Patienter som löper högre risk för TMA-recidiv, enligt behandlande läkares bedömning (eller på kliniska indikationer), kan behöva långtidsbehandling (se avsnitt 4.4).

Hos vuxna patienter med gMG eller NMOSD har behandling med ravulizumab endast studerats vid kronisk administrering (se avsnitt 4.4).

Ravulizumab har inte studerats hos gMG-patienter med MGFA klass V.

Kompletterande dosering efter behandling med plasmabytning (PE), plasmaferes (PP) eller intravenöst immunglobulin (IVIg)

Plasmabytning (PE), plasmaferes (PP) och intravenöst immunglobulin (IVIg) har visat sig minska ravulizumabnivåerna i serum. En kompletterande dos av ravulizumab krävs vid PE, PP eller IVIg (tabell 4).

Tabell 4: Kompletterande dos av ravulizumab efter PP, PE eller IVIg

Kroppsviktintervall (kg)	Senaste ravulizumabdosen (mg)	Kompletterande dos (mg) efter varje PE- eller PP-intervention	Kompletterande dos (mg) efter genomförd IVIg-cykel
≥ 40 till < 60	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
≥ 60 till < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Tidpunkt för kompletterande dos av ravulizumab		Inom 4 timmar efter varje PE- eller PP-intervention	Inom 4 timmar efter genomförd IVIg-cykel

Förkortningar: IVIg = intravenöst immunglobulin, kg = kilogram, PE = plasmabyte, PP = plasmaferes

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ravulizumab för barn med en kroppsvikt på under 10 kg med PHN eller aHUS har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Säkerhet och effekt för ravulizumab för barn med gMG eller NMOSD har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Endast för intravenös infusion.

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

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, får inte blandas med Ultomiris 300 mg/3 ml eller 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ultomiris koncentrat till infusionsvätska, lösning, finns i 3 ml- och 11 ml-injektionsflaskor (100 mg/ml) och måste spädas till en slutlig koncentration på 50 mg/ml. Efter spädning ska Ultomiris

administreras via intravenös infusion med sprutpump eller infusionspump under minst 0,17 till 1,3 timmar (10 till 75 minuter) beroende på kroppsvikt (se tabell 5 och tabell 6 nedan).

Tabell 5: Dosadministreringshastighet för Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)	Underhållsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 till < 30 ^b	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
≥ 30 till < 40 ^b	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
≥ 40 till < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
≥ 60 till < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

^b Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 6: Dosadministreringshastighet för kompletterande doser av Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos ^b (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 40 till < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
≥ 60 till < 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 Kroppsvikt vid tiden för behandlingen.

^b Se tabell 4 för val av kompletterande dos av ravulizumab.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ultomiris koncentration till infusionsvätska, lösning finns i 30 ml injektionsflaska (10 mg/ml) och måste spädas till en slutlig koncentration på 5 mg/ml. Efter spädning ska Ultomiris administreras via intravenös infusion med en sprutpump eller en infusionspump under minst 0,4 till 3,3 timmar (22 till 194 minuter) beroende på kroppsvikt (se tabell 7 och tabell 8 nedan).

Tabell 7: Dosadministreringshastighet för Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)	Underhållsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 till < 30	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
≥ 30 till < 40	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
≥ 40 till < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,3)
≥ 60 till < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

^b Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 8: Dosadministreringshastighet för kompletterande doser av Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos ^b (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 40 till < 60	600	30 (0,5)
	1 200	60 (1,0)
	1 500	72 (1,2)
≥ 60 till < 100	600	23 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandlingen.

^b Se tabell 4 för val av kompletterande dos av ravulizumab.

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

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Patienter med ej utläkt *Neisseria meningitidis*-infektion vid behandlingsstart (se avsnitt 4.4).
- Patienter som för närvarande inte är vaccinerade mot *Neisseria meningitidis* såvida de inte får profylaktisk behandling med lämpliga antibiotika fram till 2 veckor efter vaccination (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Allvarlig meningokockinfektion

På grund av dess verkningsmekanism ökar användningen av ravulizumab patientens känslighet för meningokockinfektion/sepsis (*Neisseria meningitidis*). Meningokocksjukdom orsakad av vilken serogrupp som helst kan uppstå (se avsnitt 4.8). För att minska denna risk för infektion måste alla patienter vaccineras mot meningokockinfektioner minst två veckor före insättning av ravulizumab såvida inte risken med att fördröja ravulizumabbehandlingen överväger risken för att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som inleder behandling med ravulizumab mindre än 2 veckor efter att ha fått meningokockvaccin måste behandlas med lämpliga profylaktiska antibiotika fram till 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y, W135 och B där de är tillgängliga, rekommenderas för att förebygga de allmänna patogena serogrupperna av meningokocker. Patienter måste vaccineras eller omvaccineras i enlighet med gällande nationella riktlinjer för vaccinering. Om patienten överförs från behandling med ekulizumab, ska läkare verifiera att meningokockvaccinationen är aktuell i enlighet med nationella riktlinjer för vaccinering.

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

Immunisering

Innan ravulizumab sätts in rekommenderas att patienter genomgår immunisering enligt gällande vaccinationsriktlinjer.

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

Patienter under 18 år måste vaccineras mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektion och nationella vaccinationsrekommendationer för varje åldersgrupp måste följas noga.

Övriga systemiska infektioner

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

Infusionsrelaterade reaktioner

Administrering av ravulizumab kan leda till systemiska infusionsrelaterade reaktioner och allergiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.8).

Vid systemiska infusionsrelaterade reaktioner, om tecken på kardiovaskulär instabilitet eller andningssvårigheter uppkommer, ska administrering med ravulizumab avbrytas och lämpliga stödjande åtgärder sättas in.

Behandlingsutsättning vid PNH

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

Behandlingsutsättning vid aHUS

Det finns inga specifika data om utsättning av ravulizumab. I en prospektiv långsiktig observationsstudie resulterade utsättning av behandling med komplement C5-hämmare (ekulizumab) i 13,5 gånger högre frekvens av TMA-recidiv och visade en trend mot försämrad njurfunktion jämfört med patienter som fortsatte med behandlingen.

Om behandlingen med ravulizumab måste avbrytas, ska patienten löpande övervakas noga avseende tecken och symtom på TMA. Övervakning kan dock vara otillräckligt för att förutse eller förhindra allvarliga TMA-komplikationer.

TMA-komplikationer efter utsatt behandling kan identifieras genom något av följande:

- Minst 2 av följande laboratorieresultat ses samtidigt: minskning av antalet trombocyter med 25 % eller mer jämfört med antingen baslinjevärdet eller det högsta trombocytvärdet under ravulizumabbehandlingen; ökning av serumkreatinin med 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta värdet under ravulizumabbehandlingen; eller en ökning av serum-

LDH med 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta värdet under ravulizumabbehandlingen (resultaten ska bekräftas genom ytterligare en mätning)

Eller

- något av följande symtom på TMA: förändring av psykiskt status eller krampanfall eller andra extrarenala manifestationer av TMA, såsom kardiovaskulära avvikelser, perikardit, gastrointestinala symtom/diarré; eller trombos.

Om TMA-komplikationer uppkommer efter utsättning av ravulizumab ska återinsättning av ravulizumab övervägas med laddningsdos och underhållsdos (se avsnitt 4.2).

Utsättande av behandling vid gMG

Med tanke på att gMG är en kronisk sjukdom ska patienter som har nytta av behandling med ravulizumab men som avbryter behandlingen övervakas för symtom på den underliggande sjukdomen. Om symtom på gMG återkommer efter utsättande bör förnyad behandling med ravulizumab övervägas.

Utsättande av behandling vid NMOSD

Med tanke på att NMOSD är en kronisk sjukdom ska patienter som har nytta av behandling med ravulizumab men som avbryter behandlingen övervakas för symtom på NMOSD-skov. Om symtom på NMOSD återkommer efter utsättande bör förnyad behandling med ravulizumab övervägas.

Byte från ekulizumab till ravulizumab

Hos gMG-patienter som inte svarar på den godkända doseringsregimen med ekulizumab rekommenderas inte behandling med ravulizumab.

Natriuminnehåll

Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, innehåller detta läkemedel 0,18 g natrium per 72 ml vid maximal dos, motsvarande 9,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, innehåller detta läkemedel 2,65 g natrium per 720 ml vid maximal dos, motsvarande 133 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Baserat på ravulizumabs potentiellt hämmande effekt på rituximabs komplementberoende cytotoxicitet kan ravulizumab reducera de förväntade farmakodynamiska effekterna av rituximab.

Kronisk behandling med intravenöst humant immunglobulin (IVIg) kan störa återvinningsmekanismen via den endosomala neonatala Fc-receptorn (FcRn) för monoklonala antikroppar som ravulizumab och därmed minska koncentrationer av ravulizumab i serum.

Se avsnitt 4.2 för vägledning vid fall av samtidig behandling av PE, PP eller IVIg.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

Graviditet

Det finns inga kliniska data från användningen av ravulizumab i gravida kvinnor.

Icke-kliniska studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med ravulizumab (se avsnitt 5.3).

Studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har utförts på möss med användning av den murina surrogatmolekylen BB5.1, där man bedömde effekten av C5-blockad på reproduktionssystemet. Inga specifika reproduktionstoxiciteter relaterade till testprodukten kunde identifieras i dessa studier. Det är känt att humant immunglobulin G (IgG) passerar den humana placentabariären, och därmed kan ravulizumab potentiellt orsaka terminal komplementhämning i fostercirkulationen.

Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

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

Amning

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

En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

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

Fertilitet

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

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna med ravulizumab är huvudvärk (30 %), övre luftvägsinfektion (21,1 %), nasofaryngit (20,1 %), diarré (18,1 %), pyrexia (17,6 %), illamående (14,6 %), artralgi (14,1 %), ryggsmärta (13,5 %), trötthet (13,1 %), buksmärta (12,3 %), yrsel (10,5 %) och urinvägsinfektion (10,2 %). De allvarligaste biverkningarna är meningokockinfektion (0,7 %) inklusive meningokocksepsis, meningokockencefalit och meningokockinfektion (se avsnitt 4.4) och disseminerad gonokockinfektion (0,2 %).

Tabell över biverkningar

I tabell 9 anges biverkningarna som observerats i kliniska studier samt efter godkännandet för försäljning.

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 9: Läkemedelsrelaterade biverkningar i kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer	Urinvägsinfektion ^a , Övre luftvägsinfektion, Nasofaryngit		Meningokock-infektion ^b Disseminerad gonokockinfektion ^c
Immunsystemet		Överkänslighet ^e	Anafylaktisk reaktion ^d
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, Huvudvärk		
Magtarmkanalen	Diarré, Illamående, Buksmärta	Kräkning, Dyspepsi	
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, Klåda, Hudutslag	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, Ryggsmärta	Myalgi, Muskelspasmer	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia, Trötthet	Influensaliknande sjukdom, Frossa, Asteni	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		Infusionsrelaterad reaktion	

^a Urinvägsinfektion är en gruppterm som inbegriper de rekommenderade termerna: urinvägsinfektion, bakteriell urinvägsinfektion, enterokock-urinvägsinfektion och Escherichia-urinvägsinfektion.

^b Meningokockinfektion inkluderar de rekommenderade termerna meningokockinfektion, meningokocksepsis och meningokockencefalit.

^c Disseminerad gonokockinfektion inbegriper de rekommenderade termerna disseminerad gonokockinfektion och gonokockinfektion.

^d Uppskattat från erfarenhet efter godkännandet för försäljning.

^e Överkänslighet är en gruppterm för den rekommenderade termen ("preferred term") läkemedelsöverkänslighet med relaterat orsakssamband och den rekommenderade termen överkänslighet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Meningokockinfektion/sepsis/encefalit

Vaccination minskar, men eliminerar inte, risken för meningokockinfektioner. I kliniska studier fick < 1 % av patienterna allvarliga meningokockinfektioner medan de behandlades med ravulizumab; alla var vuxna patienter med PNH eller NMOSD som hade vaccinerats.

Se avsnitt 4.4 för information om prevention och behandling av misstänkt meningokockinfektion. Hos patienter som behandlas med ravulizumab har meningokockinfektioner visat sig som meningokocksepsis och meningokockencefalit. Patienter ska informeras om tecknen och symtomen på meningokockinfektion och uppmanas att söka medicinsk vård omedelbart.

Infusionsrelaterade reaktioner

I kliniska studier var infusionsrelaterade reaktioner vanliga (≥ 1 %). Dessa händelser, som var lindriga till måttliga i svårighetsgrad och övergående, omfattade ryggsmärta, buksmärta, muskelspasmer, blodtrycksfall, förhöjt blodtryck, frossbrytning, besvär från extremiteterna, läkemedelsöverkänslighet (allergisk reaktion), dysgeusi (smakförändring) och dåsighet. Dessa reaktioner krävde inte utsättning av ravulizumab.

Immungenicitet

I studier på vuxna PNH-patienter (N = 475), en studie på pediatrika PNH-patienter (N = 13), aHUS-studier (N = 89), en gMG-studie (N = 86) och en NMOSD-studie (N = 58) har 2 (0,3 %) fall med behandlingsutlöst utveckling av antikroppar mot läkemedlet rapporterats för ravulizumab (1 vuxen patient med PNH och 1 vuxen patient med aHUS). Dessa läkemedelsantikroppar var av övergående natur med låg titer och hade inget samband med kliniskt svar eller biverkningar.

Pediatrik population

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Hos de pediatrika PNH-patienterna (N = 13, i åldern 9–17 år) som ingick i den pediatrika PNH-studien (ALXN1210-PNH-304), verkade säkerhetsprofilen vara densamma som hos vuxna PNH-patienter. De vanligaste biverkningarna hos pediatrika PNH-patienter var buksmärta, illamående, nasofaryngit och huvudvärk, vilket förekom hos 3 patienter (23,1 %).

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Hos pediatrika patienter med symtom på aHUS (N = 34, i åldern 10 månader till 18 år) som deltog i studien ALXN1210-aHUS-312, verkade säkerhetsprofilen för ravulizumab vara densamma som hos vuxna patienter med symtom på aHUS. Säkerhetsprofilen i de olika pediatrika åldersgrupperna verkar vara densamma. Säkerhetsdata för patienter under 2 år är begränsade till fyra patienter. De vanligaste biverkningarna (> 20 %) som rapporterades hos pediatrika patienter var pyrexia, kräkningar, diarré, huvudvärk, nasofaryngit, infektion i övre luftvägarna och magsmärta.

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab har inte studerats hos pediatrika patienter med gMG.

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

Ravulizumab har inte studerats hos pediatrika patienter med NMOSD.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Om en patient får en överdos ska infusionen avbrytas omedelbart och patienten ska övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling ska sättas in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, komplementhämmare, ATC-kod: L04A J02

Verkningsmekanism

Ravulizumab är en monoklonal antikropp, IgG_{2/4K}, som specifikt binder till komplementproteinet C5, och därmed hämmar dess klyvning till C5a (proinflammatoriskt anafylatoxin) och C5b (den initierande subenheten hos membranattackkomplexet [MAC eller C5b-9]) och förhindrar genereringen av C5b-9. Ravulizumab bevarar de tidiga komponenterna för komplementaktivering som är väsentliga för opsonisering av mikroorganismer och clearance av immunkomplex.

Farmakodynamisk effekt

Efter behandling med ravulizumab observerades, hos både vuxna och pediatrika komplementinhibitornaiva patienter och ekulizumaberfarna patienter med PNH i fas 3-studier, omedelbar, fullständig och kvarstående hämning av fritt C5 i serum (koncentration på < 0,5 µg/ml) efter den första infusionen, och detta kvarstod under hela behandlingsperioden på 26 veckor hos alla patienter. Omedelbar och fullständig hämning av fritt C5 i serum sågs även hos vuxna och pediatrika patienter med aHUS, hos vuxna patienter med gMG och hos vuxna patienter med NMOSD efter den första infusionen och under hela primära behandlingsperioden.

Den farmakodynamiska responsens omfattning och varaktighet hos patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD var beroende av exponeringen för ravulizumab. Fria C5-nivåer lägre än 0,5 µg/ml korrelerade med maximal intravaskulär hemolyskontroll och fullständig terminal komplementhämning. Vid gMG leder terminal komplementaktivering till MAC-avlagringar vid den neuromuskulära förgreningen och försämrad neuromuskulär överföring. Vid NMOSD leder terminal komplementaktivering till MAC-bildning och C5a-beroende inflammation, astrocytnekros och skada på omgivande gliaceller och neuroner.

Klinisk effekt och säkerhet

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

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

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

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

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

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

Studie på komplementinhibitornaiva vuxna patienter med PNH (ALXN1210-PNH-301)

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

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

I tabell 10 presenteras baslinjekarakteristika för PNH-patienterna som rekryterats till studien på komplementinhibitornaiva patienter, där inga uppenbara kliniskt betydelsefulla skillnader observerades mellan behandlingsarmarna.

Tabell 10: Baslinjekarakteristika i studien på komplementinhibitornaiva patienter

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

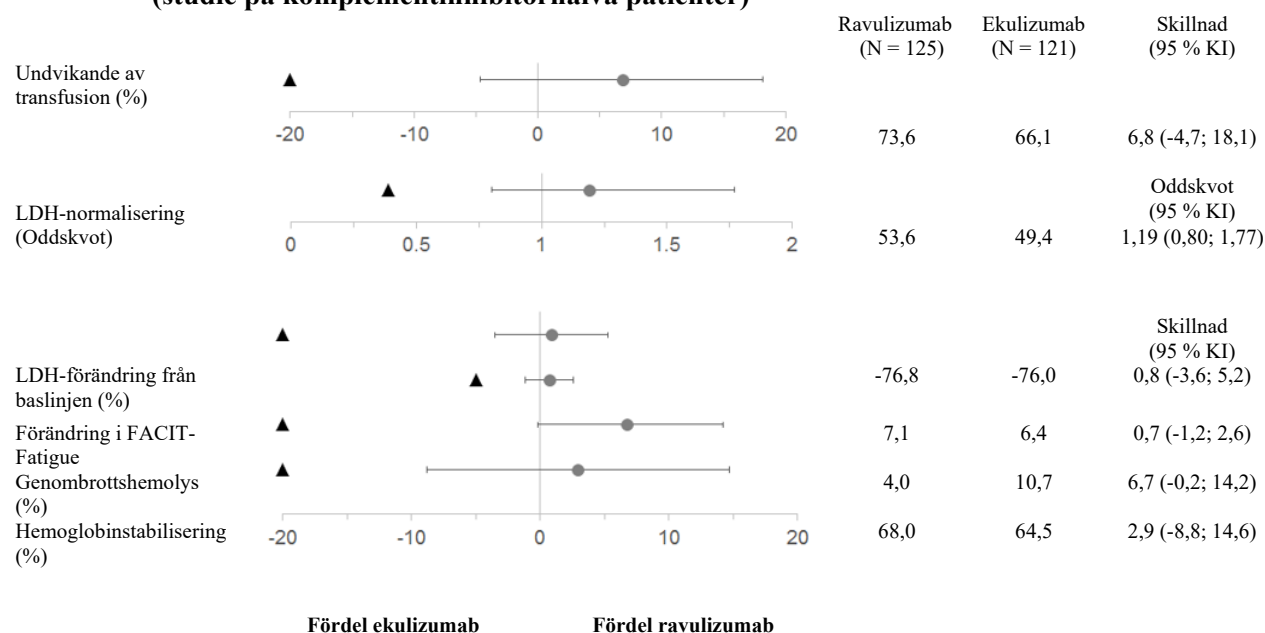
^a Baserat på anamnes.

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

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

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

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



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

Notera: LDH = laktatdehydrogenas, KI = konfidensintervall, FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

Studiens slutliga effektanalys inkluderade alla patienter som någonsin behandlats med ravulizumab (n = 244) och medianvärdet för behandlingens längd var 1 423 dagar. Slutanalysen bekräftade att behandlingssvaren på ravulizumab som observerades under den primära utvärderingsperioden bibehölls under hela studien.

Studie på vuxna PNH-patienter som tidigare behandlats med ekulizumab (ALXN1210-PNH-302)

Studien på ekulizumaberfarna patienter var en 26-veckors, multicenter, öppen, randomiserad, aktivt kontrollerad fas 3-studie som utfördes på 195 patienter med PNH som var kliniskt stabila ($LDH \leq 1,5 \times$ ULN) efter att ha behandlats med ekulizumab under minst de senaste 6 månaderna, och följdes av en förlängningsstudie där alla patienter fick ravulizumab.

PNH-anamnesen var likartad mellan ravulizumab- och ekulizumabbehandlingsgrupperna.

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

I tabell 11 presenteras baslinjekarakteristika för PNH-patienterna som rekryterats till studien på ekulizumaberfarna patienter, där inga uppenbara kliniskt betydelsefulla skillnader observerades mellan behandlingsarmarna.

Tabell 11: Baslinjekarakteristika i studien på ekulizumaberfarna patienter

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

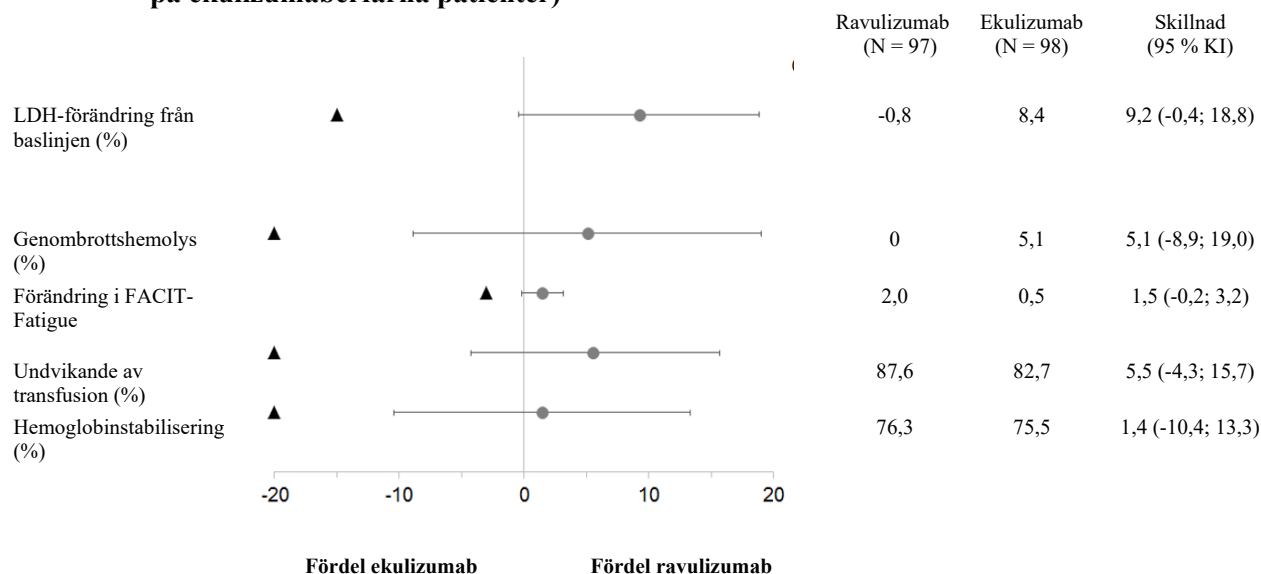
^a Baserat på anamnes.

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

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

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

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



Notera: Den svarta triangeln anger marginalerna för noninferioritet, och grå punkt anger punktuppskattningar.
 Notera: LDH = laktatdehydrogenas, KI = konfidensintervall.

Studiens slutliga effekttanalys inkluderade alla patienter som någonsin behandlats med ravulizumab (n = 192) och medianvärdet för behandlingens längd var 968 dagar. Slutanalysen bekräftade att behandlingssvaren på ravulizumab som observerades under den primära utvärderingsperioden bibehölls under hela studien.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Studie av vuxna patienter med aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Studien på vuxna patienter var en multicenter-, fas 3-studie med en behandlingsarm, utförd på patienter med dokumenterad aHUS som inte hade behandlats med komplementhämmare före studien och som hade symtom på trombotisk mikroangiopati (TMA). Studien omfattade en 26 veckor lång initial utvärderingsperiod, varefter patienterna kunde fortsätta i en förlängningsperiod i upp till 4,5 år. Totalt rekryterades 58 patienter med dokumenterad aHUS. Inklusionskriterierna exkluderade patienter med TMA orsakad av brist på ADAMTS13 (ett disintegrin och metalloproteinase med ett trombospondintyp 1-motiv, medlem 13), hemolytiskt uremiskt syndrom relaterat till Shigatoxinproducerande *Escherichia coli* (STEC-HUS) och genetisk defekt i metabolismen av kobolamin C. Två patienter exkluderades från den fullständiga analysgruppen på grund av bekräftad diagnos på STEC-HUS. 93 % av patienterna hade extrarenala tecken (hjärta/kärl, lungor, centrala nervsystemet, magtarmkanalen, hud, skelettmuskulatur) eller symtom på aHUS vid baslinjen.

I tabell 12 presenteras demografiska data och baslinjekarakteristika för de 56 vuxna patienter som rekryterades till studien ALXN1210-aHUS-311 och som utgjorde den fullständiga analysgruppen.

Tabell 12: Baslinjekarakteristika i studien på vuxna patienter

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 56)
Ålder vid första infusion (år)	Medelvärde (SD) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Kön	n (%)	19 (33,9)
Man		

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 56)
Etnicitet	n (%)	
Asiater		15 (26,8)
Kaukasier		29 (51,8)
Okänd/övriga		12 (21,4)
Transplanterade	n (%)	8 (14,3)
Trombocyter (10 ⁹ /l), blod	n	56
	Median (min, max)	95,25 (18; 473)
Hemoglobin (g/l), blod	n	56
	Median (min, max)	85,00 (60,5; 140)
LDH (E/l), serum	n	56
	Median (min, max)	508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%)	55
	Median (min, max)	10,00 (4; 80)
Patienter på dialys	N (%)	29 (51,8)
Patienter post partum	N (%)	8 (14,3)

Notera: Angivna procenttal baseras på det totala antalet patienter.

Förkortningar: eGFR = beräknad glomerulär filtrationshastighet; LDH = laktatdehydrogenas; max = maximum; min = minimum.

Primärt effektmått var komplett TMA-svar under den 26 veckor långa initiala utvärderingsperioden, påvisad genom normaliserade hematologiska parametrar (trombocytvärde $\geq 150 \times 10^9/l$ och LDH ≤ 246 E/l) och ≥ 25 % förbättring av serumkreatinin från baslinjen. Patienterna måste uppfylla samtliga kriterier för komplett TMA-svar vid två separata analyser utförda med minst 4 veckors (28 dagar) mellanrum, och vid alla eventuella mätningar däremellan.

Komplett TMA-svar sågs hos 30 av de 56 patienterna (53,6 %) under den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor, se tabell 13.

Tabell 13: Analys av komplett TMA-svar och komponenter av komplett TMA-svar för den 26 veckor långa initiala utvärderingsperioden (ALXN1210-aHUS-311)

	Totalt	Respondenter	
		n	Andel (95 % KI) ^a
Komplett TMA-svar	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Komponenter av komplett TMA-svar			
Normaliserat trombocytvärde	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normaliserat LDH-värde	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
≥ 25 % förbättring av serumkreatinin från baslinjen	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Hematologisk normalisering	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a 95 % KI-värden för andelen baserades på asymptotisk normalfördelning med kontinuitetskorrigering.

Förkortningar: KI = konfidensintervall; LDH = laktatdehydrogenas; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Komplett TMA-svar observerades hos ytterligare sex patienter under förlängningsperioden på dag 169, 302, 401, 407, 1 247 och 1 359, vilket ledde till ett totalt komplett TMA-svar hos 36 av 56 patienter (64,3 %; 95 % KI: 50,8 %, 77,7 %) till och med studiens slut. Responsen för enskilda komponenter ökade till 48 patienter (85,7 %; 95 % KI: 75,7 %, 95,8 %) för normaliserat trombocytvärde, 49 patienter (87,5 %; 95 % KI: 77,9 %, 97,1 %) för normaliserat LDH-värde och 37 patienter (66,1 %; 95 % KI: 52,8 %, 79,4 %) för förbättrad njurfunktion.

Mediantiden till komplett TMA-svar var 86 dagar (7 till 1 359 dagar). En snabb ökning av genomsnittligt trombocytvärde sågs efter inledd behandling med ravulizumab, från $118,52 \times 10^9/l$ vid

baslinjen till $243,54 \times 10^9/l$ dag 8, och kvarstod över $227 \times 10^9/l$ vid alla efterföljande besök under den initiala utvärderingsperioden (26 veckor). På liknande sätt minskade medelvärdet för LDH från baslinjen under de två första behandlingsmånaderna och kvarstod under den initiala utvärderingsperioden (26 veckor).

Över två tredjedelar av patientpopulationen, som främst befann sig i CKD-stadium 4 eller 5 vid studiestart, förbättrades med 1 eller fler CKD-stadier fram till dag 743 av studien. Förbättringen i njurfunktion, mätt med eGFR, förblev stabil genom hela studien. Stadium för kronisk njursjukdom fortsatte att förbättras för många patienter (19/30) efter att ha uppnått fullständig TMA-respons under den inledande 26 veckor långa utvärderingsperioden.

Av de 27 patienter som inte behövde dialys vid studiestart, förblev 19 patienter utan dialys under hela studieperioden, medan 8 patienter påbörjade dialys under studien, varav 2 av dessa patienter avslutade dialysbehandlingen under studien. En av patienterna som avslutade dialysen under förlängningsperioden återupptog sedan dialysbehandlingen och fortsatte fram till studiens slut.

Tabell 14: Sekundära effektresultat för den 26 veckor långa initiala utvärderingsperioden i studie ALXN1210-aHUS-311

Parametrar	Studie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Uppmätt värde (n = 48)	Förändr. fr. baslinjen (n = 48)
Hematologiska TMA-parametrar, dag 183		
Trombocyter ($10^9/l$), blod	237,96 (73,528)	
Medelvärde (SD)	232,00	114,79 (105,568)
Medianvärde		125,00
LDH (E/l), serum	194,46 (58,099)	
Medelvärde (SD)	176,50	-519,83 (572,467)
Medianvärde		-310,75
Hemoglobinökning på ≥ 20 g/l från baslinjen med bekräftande resultat under den initiala utvärderingsperioden n/m andel (95 % KI)**	40/56 0,714 (0,587; 0,842)	
Förändring av CKD-stadium från baslinjen, dag 183		
Förbättring ^a n/m andel (95% KI)*	32/47 0,681 (0,529; 0,809)	
Försämring ^b n/m andel (95% KI)*	2/13 0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dag 183	Uppmätt värde (n = 48)	Förändr. fr. baslinjen (n = 47)
Medelvärde (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Medianvärde	40,00	29,00

Notera: n = antalet patienter för vilka det finns tillgängliga data för specifik analys vid besöket dag 183; m = antalet patienter som uppfyller det specifika kriteriet. Stadier för kronisk njursjukdom (CKD) följer klassificeringen enligt National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage. Stadium 5 är det allvarligaste medan stadium 1 är lindrigast. Baslinjevärdet baseras på sista tillgängliga eGFR innan behandlingen inleddes. Förbättring/försämring: jämfört med CKD-stadium vid baslinjen. *95 % konfidensintervall (95 % KI) baseras på exakta konfidensgränser med användning av Clopper-Pearson-metod. ^aPatienter med CKD-stadium 1 vid baslinjen är exkluderade eftersom de inte kan förbättras. ^bPatienter med CKD-stadium 5 vid baslinjen är exkluderade eftersom de inte kan försämrars. Förkortningar: eGFR = beräknad glomerulär filtrationshastighet; LDH = laktatdehydrogenas; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Den slutliga effektanalysen för studien på alla patienter som behandlats med ravulizumab under en medianbehandlingstid på 130,36 veckor bekräftade att behandlingssvaren med ravulizumab som observerades under den primära utvärderingsperioden bibehölls under hela studiens längd.

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

Studie på vuxna patienter med gMG

Effekten och säkerheten för ravulizumab hos vuxna patienter med gMG utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3 (ALXN1210-MG-306). De patienter som deltog i denna studie tilläts därefter övergå till en öppen förlängningsperiod under vilken samtliga patienter fick ravulizumab.

Patienter med gMG (diagnostiserat i minst 6 månader) med positivt serologiskt test för antikroppar mot acetylkolinreceptor (AChR), MGFA:s (Myasthenia Gravis Foundation of America) kliniska klassificering klass II till IV och kvarstående symtom belagt av en totalpoäng på Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (dagliga aktiviteter vid myasthenia gravis, MG-ADL) ≥ 6 randomiserades till att få antingen ravulizumab (N = 86) eller placebo (N = 89). Patienter som stod på immunhämmande behandling (kortikosteroider, azatioprin, cyklofosamid, ciklosporin, metotrexat, mykofenolatmofetil eller takrolimus) tilläts fortsätta den behandlingen under hela studiens gång. Dessutom var vid behov-medicinering (inklusive höga doser av kortikosteroider, PE/PP eller IVIg) tillåten om patienten upplevde klinisk försämring enligt definitionerna i studieprotokollet.

Sammanlagt 162 (92,6 %) patienter slutförde den randomiserade, kontrollerade perioden på 26 veckor i studien ALXN1210-MG-306. Patienternas egenskaper vid baslinjen presenteras i tabell 15. De flesta (97 %) av de patienter som ingick i studien hade behandlats med minst en immunmodulerande behandling, inklusive immunhämmande behandlingar, PE/PP eller IVIg under de två senaste åren före inskrivningen.

Tabell 15: Sjukdomsegenskaper vid baslinjen i studien ALXN1210-MG-306

Parameter	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Kön	n (%)		
Man		44 (49,4)	42 (48,8)
Kvinna		45 (50,6)	44 (51,2)
Ålder vid första dosen av studieläkemedlet (år)	Medel (SD) (min, max)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Äldre (≥ 65 år) vid inskrivning i studien	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Varaktighet av MG sedan diagnos (år)	Medel (SD) (min, max) Median	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
MG-ADL-poäng vid baslinjen	Medel (SD) (min, max) Median	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
QMG-poäng vid baslinjen	Medel (SD) (min, max) Median	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA-klassificering vid baslinjen	n (%)		
Klass II (lätt svaghet)		39 (44)	39 (45)
Klass III (måttlig svaghet)		45 (51)	41 (48)
Klass IV (allvarlig svaghet)		5 (6)	6 (7)
Eventuell tidigare intubering sedan diagnosen (MGFA klass V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Antal patienter med tidigare MG-kris sedan diagnosen^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Antal stabila immunhämmande behandlingar^b vid inskrivning i studien	n (%)		

0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Information om tidigare MG-kris samlades in som en del av anamnesen och utvärderades inte enligt definitionen i det kliniska protokollet.

^b Immunhämmande behandlingar omfattar kortikosteroider, azatioprin, cyklofosamid, ciklosporin, metotrexat, mykofenolatmofetil eller takrolimus.

Förkortningar: Max = maximum; min = minimum; MG = myasthenia gravis; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Kvantitativ myasthenia gravis; SD = standardavvikelse

Det primära effektmåttet var förändring från baslinjen till vecka 26 i totalpoäng på MG-ADL.

De sekundära effektmåtten, som också utvärderade förändring från baslinjen till vecka 26, inkluderade förändring i totalpoäng på Quantitative Myasthenia Gravis (kvantitativ myasthenia gravis, QMG), andelen patienter med förbättringar med minst 5 och 3 totalpoäng på QMG och MG-ADL samt förändringar av bedömningen av livskvaliteten.

Ravulizumab uppvisade en statistisk signifikant förändring av totalpoäng på MG-ADL jämfört med placebo. Resultaten för primära och sekundära effektmått presenteras i tabell 16.

Tabell 16: Analys av primära och sekundära effektmått för effektivitet

Effektmått för effektivitet vid vecka 26	Placebo (N = 89) LS-medelvärde (SEM)	Ravulizumab (N = 86) LS-medelvärde (SEM)	Statistik för jämförelse	Behandlings-effekt (95 % KI)	p-värde (med användning av blandad effekt, upprepade åtgärder)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Differens i förändring från baslinjen	-1,6 (-2,6, -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Differens i förändring från baslinjen	-2,0 (-3,2, -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Differens i förändring från baslinjen	-1,7 (-3,4, 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Differens i förändring från baslinjen	-2,2 (-6,9, 2,6)	0,3734 ^a

^a Detta effektmått har inte testats formellt för statistisk signifikans, ett nominellt p-värde rapporterades.

Förkortningar: KI = konfidensintervall; LS = minsta kvadrater; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (dagliga aktiviteter vid myasthenia gravis); MG-QoL15r = Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale (Reviderad 15-poängsskala för livskvalitet vid myasthenia gravis); Neuro-QoL-fatigue = Neurological Quality of Life Fatigue (Neurologisk livskvalitet och utmattnings); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (kvantitativ myasthenia gravis); SEM = genomsnittligt standardfel.

I studien ALXN1210-MG-306 definierades klinisk respons i totalpoäng på MG-ADL som en förbättring med minst 3 poäng. Andelen med klinisk respons vid vecka 26 var 56,7 % för ravulizumab jämfört med 34,1 % för placebo (nominellt p=0,0049). Klinisk respons i totalpoäng på QMG definierades som minst 5 poängs förbättring. Andelen med klinisk respons vid vecka 26 var 30,0 % för ravulizumab jämfört med 11,3 % för placebo (p = 0,0052).

I tabell 17 presenteras en översikt över patienter med klinisk försämring och patienter som behövde vid behov-läkemedel under den randomiserade kontrollerade perioden på 26 veckor.

Tabell 17: Klinisk försämring och vid behov-läkemedel

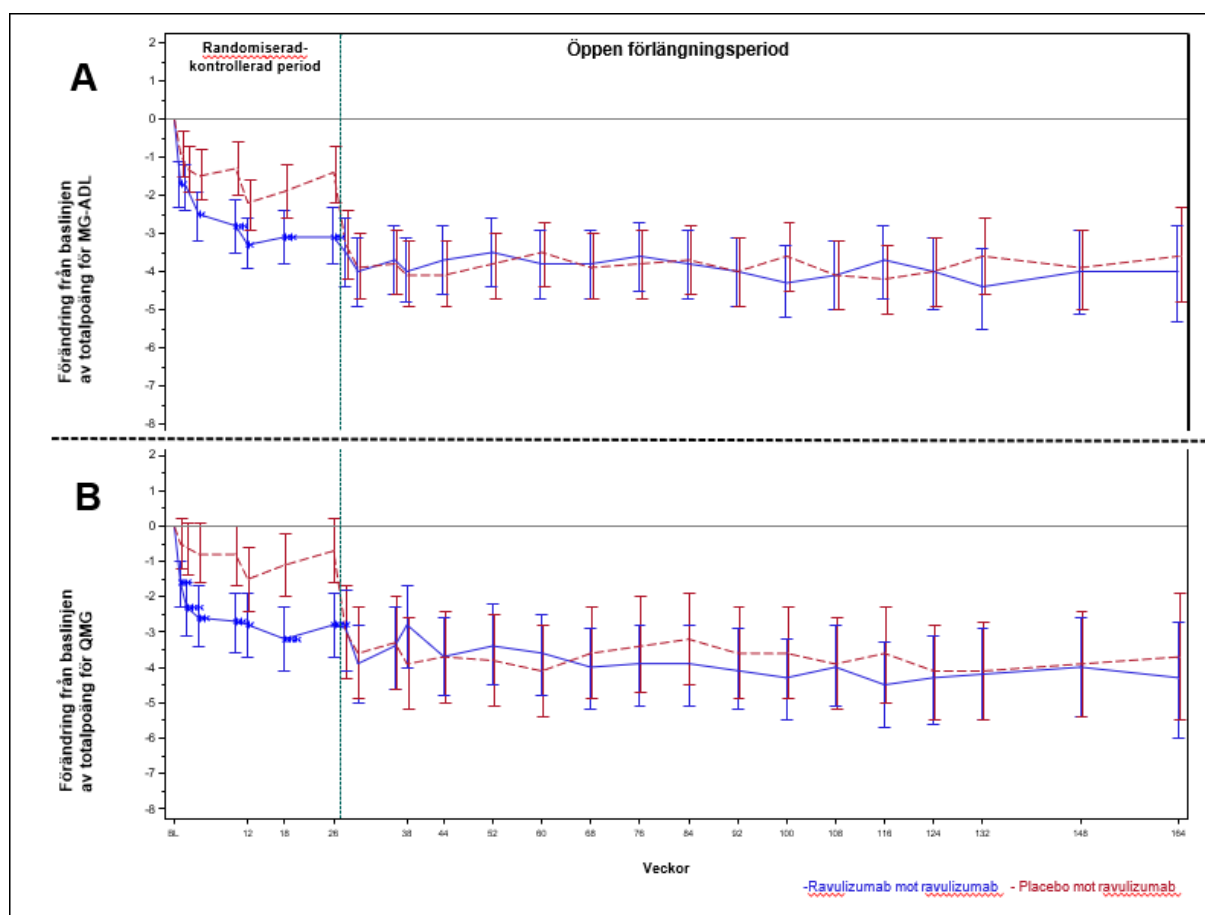
Variabel	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Totalt antal patienter med klinisk försämring	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)

Totalt antal patienter som krävde vid behov-läkemedel ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)
--	-------	-----------	---------

^a Vid behov-läkemedel omfattade höga doser av kortikosteroider, plasmabyte/plasmaferes eller intravenöst immunglobulin.

Hos de patienter som initialt fick ULTOMIRIS under den randomiserade, kontrollerade perioden och fortsatte att få ULTOMIRIS upp till 164 veckor i den öppna förlängningsperioden upprätthölls behandlingseffekten (figur 3). Hos de patienter som initialt fick placebo under den randomiserade, kontrollerade perioden på 26 veckor och påbörjade behandling med ULTOMIRIS under den öppna förlängningsperioden observerades en snabb och bestående behandlingsrespons på alla effektmått, inklusive MG-ADL och QMG (figur 3), under en medianbehandlingstid på cirka 2 år.

Figur 3: Förändring från baslinjen av totalpoäng för MG-ADL (A) och QMG (B) i den randomiserade kontrollerade perioden upp till vecka 164 (medelvärde och 95 % KI)



Notera: Siffrorna för den randomiserade kontrollerade perioden är baserade på data från 175 patienter. Siffrorna för den öppna förlängningsperioden är baserade på data från 161 patienter.

Förkortningar: KI = konfidensintervall; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (dagliga aktiviteter vid myasthenia gravis); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (kvantitativ myasthenia gravis)

I studiens öppna förlängningsperiod hade läkarna möjlighet att justera immunhämmande behandlingar. Vid slutet av den öppna förlängningsperioden (medianbehandlingstid med ULTOMIRIS både under den randomiserade kontrollerade perioden och den öppna förlängningsperioden var 759 dagar), minskade 30,1 % av patienterna sin dagliga dos av kortikosteroider, och 12,4 % av patienterna avslutade kortikosteroidbehandlingen. Den vanligaste orsaken till att ändra kortikosteroidbehandlingen var förbättring av MG-symtomen medan patienten stod på behandling med ravulizumab.

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

Studie på vuxna patienter med NMOSD

Effekten av ravulizumab hos vuxna patienter med NMOSD som är positiva för AQP4-antikroppar utvärderades i en global, öppen klinisk studie (ALXN1210-NMO-307).

Till studien ALXN1210-NMO-307 rekryterades 58 vuxna patienter med NMOSD som var seropositiva för AQP4-antikroppar, haft minst 1 skov de senaste 12 månaderna före screeningperioden och hade en poäng enligt expanderad skala för funktionshinderstatus (EDSS) på ≤ 7 . Tidigare immunhämmande behandlingar (IST) var inte ett krav för rekrytering och 51,7 % av patienter stod på ravulizumab som monoterapi. Patienter som stod på valda immunhämmande behandlingar (t.ex. kortikosteroider, azatioprin, mykofenolatmofetil, takrolimus) tilläts fortsätta behandling i kombination med ravulizumab, med krav på stabil dosering fram till vecka 106 i studien. Akut behandling vid skov (omfattande kortikosteroider i hög dos, PE/PP och IVIg) tilläts om patienten fick ett skov under studien.

Patienter som ingick i studien hade en genomsnittlig ålder på 47,4 år (i intervallet 18 till 74 år) och de flesta var kvinnor (90 %). Medianålder för initiala kliniska symtom på NMOSD var 42,5 år, i intervallet 16 till 73 år. Sjukdomskaraktistika vid baslinjen visas i tabell 18.

Tabell 18: Anamnes och karaktistika vid baslinjen i studie ALXN1210-NMO-307

Variabel	Statistik	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Tid från initiala kliniska symtom på NMOSD till första dosen av studieläkemedlet (år)	Medel (SD)	5,2 (6,38)
	Median	2,0
	Min, max	0,19;24,49
Historisk ARR inom 24 månader före screening	Medel (SD)	1,87 (1,59)
	Median	1,44
	Min, max	0,5; 6,9
HAI-poäng vid baslinjen	Medel (SD)	1,2 (1,42)
	Median	1,0
	Min, max	0, 7
EDSS-poäng vid baslinjen	Medel (SD)	3,30 (1,58)
	Median	3,25
	Min, max	0,0; 7,0
Tidigare användning av rituximab	n (%)	21 (36,2)
Antal patienter som enbart fick stabil behandling med kortikosteroider vid inskrivning i studien	n (%)	12 (20,7)
Antal patienter som inte fick någon immunhämmande behandling vid inskrivning i studien	n (%)	30 (51,7)

Förkortningar: ARR = årlig skovfrekvens; EDSS = expanderad skala för funktionshinderstatus; HAI = Hauser Ambulation Index; IST = immunhämmande behandling; Max. = maximum; Min. = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica-spektrumtillstånd; SD = standardavvikelse.

Det primära effektmåttet i ALXN1210-NMO-307-studien var tiden till det första konstaterade skovet i prövningen, fastställt av en oberoende bedömningskommitté. Inga skov under prövningen observerades hos patienter som fått behandling med ravulizumab under den primära behandlingsperioden. Alla patienter som fått behandling med ravulizumab förblev skovfria under medianuppföljningen på 90,93 veckor. Patienter som fått behandling med ravulizumab upplevde konsekvent skovsfritt primärt effektmått med eller utan samtidig IST-behandling.

Ravulizumab har inte studerats för akut behandling av skov hos patienter med NMOSD.

Pediatriisk population

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Studie på pediatriiska patienter med PNH (ALXN1210-PNH-304)

Den pediatriiska studien (ALXN1210-PNH-304) är en oblindad, multicenter fas 3-studie, som utförts på ekulizumaberfarna och komplementinhibitorernaiva pediatriiska patienter med PNH. Utifrån interimresultaten fullgjorde totalt 13 pediatriiska PNH-patienter behandlingen med ravulizumab under den primära utvärderingsperioden (26 veckor) av studie ALXN1210-PNH-304. Fem av de 13 patienterna hade aldrig behandlats med en komplementinhibitor och 8 patienter fick behandling med ekulizumab före studiestart.

De flesta patienterna var mellan 12 år och 17 år vid första infusionen (medelvärde: 14,4 år). Två patienter var under 12 år (11 år respektive 9 år). Åtta av de 13 patienterna var flickor. Medelvikten vid baslinjen var 56 kg, i intervallet från 37 kg till 72 kg. I tabell 19 redovisas karakteristika och anamnes vid baslinjen för de pediatriiska patienterna som rekryterades till studie ALXN1210-PNH-304.

Tabell 19: Anamnes och karakteristika vid baslinjen (fullständig analysuppsättning)

Variabel	Komplementinhibitorernaiva patienter (N = 5)	Ekulizumaberfarna patienter (N = 8)
Total PNH RBC-klonstorlek (%)	(N = 4)	(N = 6)
Medianvärde (min, max)	40,05 (6,9; 68,1)	71,15 (21,2; 85,4)
Total PNH granulocytklonstorlek (%)		
Medianvärde (min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Antal patienter med pRBC/helblodstransfusioner inom 12 månader före första dos, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Antal pRBC/helblodstransfusioner inom 12 månader före första dos		
Totalt	10	2
Medianvärde (min, max)	5,0 (4; 6)	1,0 (1; 1)
Enheter av pRBC/helblod som transfunderats inom 12 månader före första dos		
Totalt	14	2
Medianvärde (min, max)	7,0 (3; 11)	2,0 (2; 2)
Patienter med något PNH-relaterat tillstånd före informerat samtycke, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemi	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematuri eller hemoglobinuri	2 (40,0)	5 (62,5)
Aplastisk anemi	3 (60,0)	1 (12,5)
Njursvikt	2 (40,0)	2 (25,0)
Övrig ^a	0	1 (12,5)
LDH-nivåer före behandling (E/l)		
Medianvärde (min, max)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^aAndra PNH-relaterade tillstånd rapporterades som ”njur- och mjältinfarkt” och ”multipla lesioner problematiska för den emboliska processen”.

Notera: Angivna procenttal baserades på det totala antalet patienter i varje kohort.

Förkortningar: LDH = laktatdehydrogenas; max = maximum; min = minimum; PNH = paroxysmal nattlig hemoglobinuri; pRBC = packade röda blodceller; RBC = röda blodceller.

Baserat på kroppsvikten fick patienterna en laddningsdos av ravulizumab på dag 1, följt av underhållsbehandling på dag 15 och därefter en gång var åttonde vecka för patienter som vägde ≥ 20 kg respektive en gång var fjärde vecka för patienter som vägde < 20 kg. För patienter som behandlades med ekulizumab när de gick med i studien planerades dag 1 av studiebehandlingen in 2 veckor efter patientens sista dos av ekulizumab.

Den viktbaserade dosregimen med ravulizumab gav omedelbar, fullständig och kvarstående terminal komplementhämning under hela den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden, oavsett tidigare erfarenhet av ekulizumab. Efter påbörjad behandling med ravulizumab uppnåddes terapeutiska

serumkoncentrationer vid steady-state av ravulizumab omedelbart efter den första dosen och bibehölls under hela den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden i båda kohorterna. Det förekom ingen genombrottshemolys i studien och inga patienter hade fria C5-nivåer över 0,5 µg/ml efter studiestart. Den genomsnittliga procentuella LDH-förändringen från baslinjen var -47,91 % på dag 183 i den komplementinhibitor-naiva kohorten och förblev stabil i den ekulizumaberfarna kohorten under den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden. Vid vecka 26 hade 60 % (3/5) av de komplementinhibitor-naiva patienterna och 75 % (6/8) av de ekulizumaberfarna patienterna uppnått hemoglobinstabilisering. Undvikande av transfusion nåddes av 84,6 % (11/13) av patienterna under den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden.

Dessa interimresultat avseende effekt redovisas i tabell 20 nedan.

Tabell 20: Effektergebnat från den pediatrika studien på PNH-patienter (ALXN1210-PNH-304) – primär utvärderingsperiod på 26 veckor

Effektmaßt	Ravulizumab (Naiva, N = 5)	Ravulizumab (Bytt, N = 8)
Procentuell LDH-förändring från baslinjen Medelvärde (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Undvikande av transfusion Procentandel (95 % KI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Hemoglobinstabilisering Procentandel (95 % KI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Genombrottshemolys (%)	0	0

Förkortningar: LDH = laktatdehydrogenas

Långsiktiga effektergebnat fram till studiens slut med ett medianvärde för behandlingens längden på 915 dagar resulterade i ett behandlingssvar som bibehölls hos pediatrika patienter med PNH.

Baserat på data från dessa interimresultat verkar effekten av ravulizumab hos pediatrika PNH-patienter vara likartad den som observerats hos vuxna PNH-patienter.

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Användning av Ultomiris för behandling av pediatrika patienter med aHUS har stöd av evidens i en klinisk studie på barn (totalt 31 patienter med dokumenterad aHUS rekryterades och 28 patienter i åldern 10 månader till 17 år ingick i den fullständiga analysgruppen).

Studie av pediatrika patienter med aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Den pediatrika studien var en 26-veckors, fas 3-, multicenterstudie med en behandlingsarm som utfördes på pediatrika patienter, och patienter kunde registrera sig i en förlängningsperiod i upp till 4,5 år.

Totalt rekryterades 24 ekulizumabnaiva patienter med dokumenterad diagnos på aHUS och symtom på TMA, av vilka 20 ingick i gruppen för fullständig analys. Inklusionskriterierna exkluderade patienter med TMA orsakad av brist på ADAMTS13 (ett disintegrin och metalloproteinase med ett trombospondintyp 1-motiv, medlem 13), STEC-HUS och genetisk defekt i metaboliseringen av kobolamin C. Fyra patienter fick 1 eller 2 doser, men avbröt sedan studien och exkluderades från den fullständiga analysgruppen eftersom aHUS-behörighet inte var bekräftad. Genomsnittlig kroppsvikt vid baslinjen var 21,2 kg. De flesta patienterna vägde vid baslinjen ≥ 10 till < 20 kg. De flesta av patienterna (70 %) uppvisade extrarenala tecken före behandlingen (hjärta/kärl, lungor, centrala nervsystemet, magtarmkanalen, hud, skelettmuskulatur) eller symtom på aHUS vid baslinjen. Vid baslinjen hade 35 % (n = 7) av patienterna kronisk njursjukdom i stadium 5.

Totalt rekryterades 10 patienter med dokumenterad diagnos på aHUS och symtom på TMA, och bytte från ekulizumab till ravulizumab. Patienterna måste ha fått en klinisk respons på ekulizumab före rekryteringen (dvs. LDH $< 1,5$ x ULN och trombocytvärde $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ samt eGFR

> 30 ml/min/1,73 m²), varför det inte finns några uppgifter om användning av ravulizumab hos patienter resistent mot ekulizumab.

I tabell 21 redovisas baslinjekarakteristika för pediatrika patienter som rekryterades till studie ALXN1210-aHUS-312.

Tabell 21: Demografi och baslinjekarakteristika i studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Statistik	Ravulizumab (naiva, N = 20)	Ravulizumab (byte, N = 10)
Åldersgrupp vid första infusionen (år)	n (%)		
Nyfödd till < 2 år		4 (20,0)	1 (10,0)
2 till < 6 år		9 (45,0)	1 (10,0)
6 till < 12 år		5 (25,0)	1 (10,0)
12 till < 18 år		2 (10,0)	7 (70,0)
Kön	n (%)		
Man		8 (40,0)	9 (90,0)
Etnicitet ^a	n (%)		
Amerikansk indian eller ursprungsbef. i Alaska		1 (5,0)	0 (0,0)
Asiater		5 (25,0)	4 (40,0)
Mörkhyade eller afroamerikaner		3 (15,0)	1 (10,0)
Kaukasier		11 (55,0)	5 (50,0)
Övriga		1 (5,0)	0 (0,0)
Transplanterade	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocyter (10 ⁹ /l), blod	Median (min, max)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobin (g/l)	Median (min, max)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (E/l)	Median (min, max)	1 963,0 (772; 4 985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Median (min, max)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Patienter på dialys vid baslinjen	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Notera: Angivna procenttal baseras på det totala antalet patienter.

^a Patienterna kan ha angett flera etniska grupper.

Förkortningar: eGFR = beräknad glomerulär filtrationshastighet; LDH = laktatdehydrogenas; max = maximum; min = minimum.

Primärt effektmått var komplett TMA-svar under den 26 veckor långa initiala utvärderingsperioden, påvisad genom normaliserade hematologiska parametrar (trombocytvärde $\geq 150 \times 10^9/l$ och LDH ≤ 246 E/l) och ≥ 25 % förbättring av serumkreatinin från baslinjen hos eculizumabnaiva patienter. Patienterna måste uppfylla samtliga kriterier för komplett TMA-svar vid två separata analyser utförda med minst 4 veckors (28 dagars) mellanrum, och vid alla eventuella mätningar däremellan.

Komplett TMA-svar sågs hos 15 av de 20 behandlingsnaiva patienterna (75,0 %) under den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor, se tabell 22.

Tabell 22: Analys av komplett TMA-svar och komponenter av komplett TMA-svar under den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor (ALXN1210-aHUS-312)

	Totalt	Responders	
		n	Andel (95 % KI) ^a
Komplett TMA-svar	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Komponenter av komplett TMA-svar			
Normaliserat trombocytvärde	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normaliserat LDH-värde	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25 % förbättring av serumkreatinin från baslinjen	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Hematologisk normalisering	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a 95 % KI-värden för andelen baserades på asymptotisk normalfördelning med kontinuitetskorrigering.

Förkortningar: KI = konfidensintervall; LDH = laktatdehydrogenas; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Komplett TMA-svar under den initiala utvärderingsperioden uppnåddes efter en mediantid på 30 dagar (15 till 99 dagar). Samtliga patienter med komplett TMA-svar bibehöll detta under hela den initiala utvärderingsperioden med kontinuerliga förbättringar av njurfunktionen. Ett genomsnittligt förbättrat trombocytvärde sågs snabbt efter insatt behandling med ravulizumab. Värdet ökade från 71,70 x 10⁹/l vid baslinjen till 302,41 x 10⁹/l dag 8 och kvarstod över 304 x 10⁹/l vid alla efterföljande besök efter dag 22 under den initiala utvärderingsperioden (26 veckor).

Komplett TMA-svar observerades hos ytterligare tre patienter under förlängningsperioden dag 295 för 2 patienter och dag 351 för 1 patient, vilket ledde till att komplett TMA-respons uppnåddes hos 18 av 20 pediatrika patienter (90 %, 95 % KI: 68,3 %, 98,8 %) till och med studiens slut. Respons för enskilda komponenter ökade till 19 av 20 patienter (95,0 %; 95 % KI: 75,1 %, 99,9 %) för normaliserat trombocytvärde, 19 av 20 patienter (95,0 %; 95 % KI: 75,1 %, 99,9 %) för normaliserat LDH-värde och hos 18 av 20 patienter (90,0 %; 95 % KI: 68,3 %, 98,8 %) för förbättrad njurfunktion.

Samtliga 7 patienter som behövde dialysbehandling vid studiestarten kunde avsluta dialysen, 6 av dessa hade gjort detta redan vid dag 36. Ingen patient började med eller startade om dialys under studien. För de 16 patienterna med data tillgänglig från baslinje och vecka 52 (dag 351) hade 16 patienter förbättring av stadium för kronisk njursjukdom (CKD) jämfört med baslinjen. Patienter med tillgängliga data fram till studiens slut fortsatte att ha förbättringar eller inga förändringar i CKD-stadium. Förbättring i njurfunktion mätt med eGFR fortsatte att vara stabilt till studiens slut. I tabell 23 sammanfattas sekundära effektresultat i studien ALXN1210-aHUS-312.

Tabell 23: Sekundära effektresultat för den 26 veckor långa initiala utvärderingsperioden i studie ALXN1210-aHUS-312

Parametrar	Studie ALXN1210-aHUS-312	
	(N = 20)	
Hematologiska TMA-parametrar, dag 183	Uppmätt värde (n = 17)	Förändr. fr. baslinjen (n = 17)
Trombocyter (10 ⁹ /l), blod		
Medelvärde (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Medianvärde	318,00	247,00
LDH (E/l), serum		
Medelvärde (SD)	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1328,059)
Medianvärde	247,00	-1 851,50
Hemoglobinökning på ≥ 20 g/l från baslinjen med bekräftande resultat under den initiala utvärderingsperioden		
n/m		17/20
andel (95 % KI)*		0,850 (0,621; 0,968)
Förändring av CKD-stadium från baslinjen, dag 183		
Förbättring ^a		
n/m		15/17
Andel (95 % KI)*		0,882 (0,636; 0,985)
Försämring ^b		
n/m		0/11
Andel (95 % KI)*		0,000 (0,000; 0,285)
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dag 183	Uppmätt värde (n = 17)	Förändr. Fr. baslinjen (n = 17)
Medelvärde (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Medianvärde	108,0	80,0

Notera: n = antalet patienter för vilka det finns tillgängliga data för specifik analys vid besöket dag 183; m = antalet patienter som uppfyller det specifika kriteriet. Stadier för kronisk njursjukdom (CKD) följer klassificeringen enligt National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage. Stadium 1 är lindrigast medan stadium 5 är allvarligast. Baslinjevärdet baseras på sista tillgängliga eGFR innan behandlingen inleddes. Förbättring/försämring: jämfört med CKD-stadium vid baslinjen.

*95 % konfidensintervall (95 % KI) baseras på exakta konfidensgränser med användning av Clopper-Pearson-metod. ^aFörbättring exkluderar patienter med stadium 1 vid baslinjen eftersom de inte kan förbättras.

^bFörsämring exkluderar patienter med stadium 5 vid baslinjen eftersom de inte kan försämrans.

Förkortningar: eGFR = beräknad glomerulär filtrationshastighet; LDH = laktatdehydrogenas; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Patienter som tidigare behandlats med ekulizumab och bytte till ravulizumab bibehöll sjukdomskontrollen, påvisat genom stabila hematologiska och renala parametrar, utan någon uppenbar påverkan på säkerheten.

Effekten av ravulizumab för behandling av aHUS verkar vara densamma hos pediatrika som hos vuxna patienter. Den slutliga effektanalysen för studien på alla pediatrika patienter som behandlades med ravulizumab under en medianbehandlingstid på 130,60 veckor bekräftade att behandlingssvaren med ravulizumab som observerades under den primära utvärderingsperioden bibehölls genom hela studiens längd.

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

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

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga (standardavvikelse [SD]) centrala volymen och volymen för distribution vid steady state för vuxna och pediatrika patienter med PNH eller aHUS samt vuxna patienter med gMG eller NMOSD presenteras i tabell 24.

Metabolism och eliminering

Eftersom ravulizumab är en immunoglobulin gamma (IgG) monoklonal antikropp, väntas dess metabolisering ske på samma sätt som för all endogen IgG (nedbrytning till små peptider och aminosyror via katabola förlopp), och är föremål för likartad eliminering. Ravulizumab innehåller endast naturligt förekommande aminosyror och har inga kända aktiva metaboliter. Medelvärdena (SD) för terminal elimineringshalveringstid och clearance för ravulizumab hos vuxna och pediatrika patienter med PNH respektive vuxna och pediatrika patienter med aHUS och vuxna patienter med gMG eller NMOSD presenteras i tabell 24.

Tabell 24: Uppskattade parametrar för central volym, distribution, metabolism och eliminering efter administrering av ravulizumab

	Vuxna och pediatrika patienter med PNH	Vuxna och pediatrika patienter med aHUS	Vuxna patienter med gMG	Vuxna patienter med NMOSD

Uppskattad central volym (liter) Medelvärde (SD)	Vuxna: 3,44 (0,66) Pediatrika: 2,87 (0,60)	Vuxna: 3,25 (0,61) Pediatrika: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Distributionsvolym vid steady state (liter) Medelvärde (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Slutlig halveringstid för eliminering (dagar) Medelvärde (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clearance (liter/dag) Medelvärde (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Förkortningar: aHUS = atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom; gMG = generaliserad myasthenia gravis; NMOSD = neuromyelitis optika-spektrumtillstånd; PNH = paroxysmal nattlig hemoglobinuri; SD = standardavvikelse.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda populationer

Vikt

Kroppsvikten är en signifikant kovariat hos patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD och leder till lägre exponering hos tyngre patienter. Viktbaserad dosering föreslås i avsnitt 4.2, tabell 1, tabell 3 och tabell 4.

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

Ravulizumabs farmakokinetik har studerats hos aHUS-patienter med olika grad av njurfunktionsnedsättning, även patienter som får dialys. Inga skillnader i farmakokinetiska parametrar har observerats i dessa undergrupper av patienter, som inkluderar patienter med proteinuri.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Polysorbat 80
Arginin
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Vid spädning får endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, användas som spädningsvätska.

6.3 Hållbarhet

Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

18 månader.

Efter spädning ska läkemedlet användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet för det spädda läkemedlet har dock påvisats i upp till 24 timmar vid 2 °C-8 °C och upp till 4 timmar vid rumstemperatur.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

30 månader.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C)
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlek med en injektionsflaska.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Detta läkemedel måste spädas till en slutlig koncentration på 50 mg/ml.

Aseptisk teknik måste användas.

Bered Ultomiris koncentrat till infusionsvätska, lösning, på följande sätt:

1. Antalet injektionsflaskor som ska spädas bestäms utifrån den enskilda patientens vikt och den förskrivna dosen, se avsnitt 4.2.
2. Före spädning ska lösningen i injektionsflaskorna inspekteras visuellt. Lösningen ska vara fri från partiklar och fällning. Använd inte om det syns partiklar eller fällning.
3. Den beräknade läkemedelsvolymen dras upp från lämpligt antal injektionsflaskor och späds i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, som spädningssätska. Se administreringsreferenstabellerna nedan. Läkemedlet ska blandas försiktigt. Det får inte skakas.
4. Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 50 mg/ml.
5. Den beredda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning såvida den inte förvarats vid 2 °C-8 °C. Om den förvarats vid 2 °C-8 °C ska den spädda lösningen anta rumstemperatur före administrering. Den får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion. Se tabell 5 och tabell 6 för minsta infusionsduration. Infusionen måste administreras genom ett filter på 0,2 µm.
6. Om läkemedlet inte används omedelbart efter spädning, får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C eller 4 timmar vid rumstemperatur, inräknat den förväntade infusionstiden.

Tabell 25: Referenstabell för administrering av laddningsdos för Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningssätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 10 till < 20	600	6	6	12
≥ 20 till < 30	900	9	9	18
≥ 30 till < 40	1 200	12	12	24
≥ 40 till < 60	2 400	24	24	48
≥ 60 till < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Tabell 26: Referenstabell för administrering av underhållsdos för Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Underhållsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 10 till < 20	600	6	6	12
≥ 20 till < 30	2 100	21	21	42
≥ 30 till < 40	2 700	27	27	54
≥ 40 till < 60	3 000	30	30	60
≥ 60 till < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Tabell 27: Referenstabell för administrering av kompletterande dos för Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos (mg)	ULTOMIRIS-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 40 till < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
≥ 60 till < 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 Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

Aseptisk teknik måste användas.

Bered Ultomiris koncentrat till infusionsvätska, lösning, på följande sätt:

1. Antalet injektionsflaskor som ska spädas bestäms utifrån den enskilda patientens vikt och den förskrivna dosen, se avsnitt 4.2.
2. Före spädning ska lösningen i injektionsflaskorna inspekteras visuellt. Lösningen ska vara fri från partiklar och fällning. Använd inte om det syns partiklar eller fällning.
3. Den beräknade läkemedelsvolymen dras upp från lämpligt antal injektionsflaskor och späds i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, som spädningsvätska. Se administreringsreferenstabellerna nedan. Läkemedlet ska blandas försiktigt. Det får inte skakas.
4. Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 5 mg/ml.
5. Den beredda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning såvida den inte förvarats vid 2 °C-8 °C. Om den förvarats vid 2 °C-8 °C ska den spädda lösningen anta rumstemperatur före administrering. Den får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion. Se tabell 7 och tabell 8 för minsta infusionsduration. Infusionen måste administreras genom ett filter på 0,2 µm.
6. Om läkemedlet inte används omedelbart efter spädning, får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C eller 6 timmar vid rumstemperatur, inräknat den förväntade infusionstiden.

Tabell 28: Referenstabell för administrering av laddningsdos för Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 10 till < 20	600	60	60	120
≥ 20 till < 30	900	90	90	180
≥ 30 till < 40	1 200	120	120	240
≥ 40 till < 60	2 400	240	240	480
≥ 60 till < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Tabell 29: Referenstabell för administrering av underhållsdos för Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Underhållsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 10 till < 20	600	60	60	120
≥ 20 till < 30	2 100	210	210	420
≥ 30 till < 40	2 700	270	270	540
≥ 40 till < 60	3 000	300	300	600
≥ 60 till < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Table 30: Referenstabell för administrering av kompletterande dos för Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos (mg)	ULTOMIRIS-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b	Total volym (ml)
≥ 40 till < 60	600	60	60	120
	1 200	120	120	240
	1 500	150	150	300
≥ 60 till < 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1371/001

EU/1/19/1371/002

EU/1/19/1371/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 02 juli 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 19 april 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

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

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

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

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

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

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in:

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

• Ytterligare riskminimeringsåtgärder

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

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

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

- utbildningsmaterial för läkare
- informationspaket för patienter.

Utbildningsmaterialet för läkare ska innehålla:

- Produktresumén
- Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal.

Vägledningen för hälso- och sjukvårdspersonal ska innehålla följande huvudbudskap:

- Att hantera riskerna för meningokockinfektion, allvarlig hemolys efter utsättning av läkemedel hos PNH-patienter, svåra TMA-komplikationer hos aHUS-patienter efter utsättning av ravulizumab, immunogenicitet, allvarliga infektioner, maligniteter och hematologiska abnormiteter hos PNH-patienter, samt användning hos gravida och ammande kvinnor.

- Behandling med ravulizumab ökar risken för infektioner orsakade av *N. meningitidis*.
- Alla patienter måste övervakas med avseende på tecken på meningokockinfektion.
- Kravet att patienter ska vara vaccinerade mot *N. meningitidis* två veckor innan insättande av ravulizumab och/eller behandlas med antibiotikaproylax.
- Risken för immunogenicitet och rådgivning om övervakning efter infusion.
- Risken för att utveckla antikroppar mot ravulizumab.
- Kliniska data om exponering vid graviditeter saknas. Ravulizumab ska endast ges till gravida kvinnor om det är absolut nödvändigt. Gravida och fertila kvinnor ska använda en effektiv preventivmetod under och upp till åtta månader efter behandlingen. Amning ska avbrytas under och upp till åtta månader efter behandlingen.
- Risken för svår hemolys efter utsättande av ravulizumabbehandling och uppskjuten dosering, dess kriterier, kraven på övervakning efter behandlingen och föreslagna hantering (gäller endast PNH).
- Risken för svåra TMA-komplikationer efter utsättning av ravulizumab och uppskjuten dosering, dess tecken, symtom, övervakning och hantering (gäller endast aHUS).
- Behovet att förklara följande för patienter och försäkra sig om att de förstått:
 - riskerna med behandling med ravulizumab (inklusive de potentiella riskerna för maligniteter och hematologiska avvikelser hos PNH-patienter samt allvarliga infektioner)
 - tecken och symtom på meningokockinfektion och vad man ska göra
 - informationsbroschyrer till patienter/föräldrar och innehållet i dessa
 - behovet av att alltid bära med sig patientkortet och att tala om för all vårdpersonal att man behandlas med ravulizumab
 - kravet på vaccinationer/antibiotikaproylax innan behandling påbörjas
 - deltagande i PNH- respektive aHUS-registret.
- Detaljerna kring PNH-registret respektive aHUS-registret och hur man inkluderar patienter i dessa.

Informationspaket för patienter/föräldrar ska innehålla:

- Bipacksedel
- En patientvägledning
- En vägledning för föräldrar
- Ett patientkort
- **Patientvägledningen** ska innehålla följande huvudbudskap:
 - Att hantera riskerna för meningokockinfektion, allvarlig hemolys efter utsättande av läkemedel hos PNH-patienter, svåra TMA-komplikationer hos aHUS-patienter efter utsättning av ravulizumab, immunogenicitet, allvarliga infektioner, maligniteter och hematologiska abnormiteter hos PNH-patienter, samt användning hos gravida och ammande kvinnor.
 - Behandling med ravulizumab ökar risken för infektioner orsakade av *N. meningitidis*.
 - Tecken och symtom på meningokockinfektion och behovet av att omedelbart söka medicinsk vård.
 - Patientkortet och behovet att bära med sig detta och berätta för all vårdpersonal som man kommer i kontakt med att man behandlas med ravulizumab.
 - Vikten av att vaccineras mot meningokockinfektion innan behandling påbörjas, och/eller att behandlas med antibiotikaproylax.
 - Risken för immunogenicitet med ravulizumab, inklusive anafylaxi, och behovet av medicinsk övervakning efter infusionen.
 - Behovet av en effektiv preventivmetod hos gravida och fertila kvinnor under och upp till åtta månader efter behandlingen och att amning ska avbrytas under och upp till åtta månader efter behandling.
 - Risk för svår hemolys efter avslutad behandling/uppskjutande av ravulizumabadministrering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar behandling eller skjuter upp planerad infusion av ravulizumab (gäller endast PNH).
 - Risk för svåra TMA-komplikationer efter avslutad behandling/uppskjuten

- ravulizumabadministrering, dess tecken och symtom och rekommendation att rådgöra med behandlande läkare innan man avslutar eller skjuter upp planerad infusion av ravulizumab (gäller endast aHUS).
- Potentiella risker för allvarliga infektioner orsakade av andra arter än *Neisseria*, maligniteter och hemolytiska abnormiteter hos PNH-patienter som behandlas med ravulizumab.
 - Deltagande i PNH- och aHUS-registret.
- **Vägledningen för föräldrar** (lämnas ut tillsammans med patientvägledning) ska innehålla följande huvudbudskap:
 - Att hantera riskerna för meningokockinfektion och allvarliga infektioner hos spädbarn och barn.
 - **Patientkortet** ska innehålla följande huvudbudskap:
 - Tecken och symtom på meningokockinfektion.
 - Uppmaning att omedelbart söka medicinsk vård om ovanstående uppträder.
 - Information om att patienten behandlas med ravulizumab.
 - Information om vart hälso- och sjukvårdspersonal kan vända sig för att få ytterligare upplysningar.
 - Patientkortet ska sparas i 8 månader efter den sista dosen ravulizumab.

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

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

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartonetikett 300 mg/30 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
ravulizumab

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

En injektionsflaska med 30 ml innehåller 300 mg ravulizumab.
(10 mg/ml)

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

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumklorid, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning efter spädning.

Får ej blandas med Ultomiris 1 100 mg/11 ml (100 mg/ml) eller Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1371/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska för engångsbruk av typ I-glas 300 mg/30 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ultomiris 300 mg/30 ml sterilt koncentrat
ravulizumab
(10 mg/ml)
i.v. efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartonetikett 1 100 mg/11 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
ravulizumab

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

En injektionsflaska med 11 ml innehåller 1 100 mg ravulizumab.
(100 mg/ml)

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, är den slutliga
koncentrationen av lösningen 50 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, polysorbat 80, arginin, sackaros och
vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Får ej blandas med Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1371/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska för engångsbruk av typ I-glas 1 100 mg/11 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ultomiris 1 100 mg/11 ml sterilt koncentrat
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartonetikett 300 mg/3 ml

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
ravulizumab

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

En injektionsflaska med 3 ml innehåller 300 mg ravulizumab.
(100 mg/ml)

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, är den slutliga koncentrationen av lösningen 50 mg/ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, polysorbat 80, arginin, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter spädning.
Får ej blandas med Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1371/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Injektionsflaska för engångsbruk av typ I-glas 300 mg/3 ml

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ultomiris 300 mg/3 ml **sterilt koncentrat.**
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. efter spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ravulizumab

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Ultomiris är och vad det används för

Vad Ultomiris är

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

Vad Ultomiris används för

Ultomiris används för att behandla vuxna och barn som väger 10 kg eller mer med en sjukdom som kallas paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), inklusive patienter som inte har behandlats med komplementhämmare och patienter som har fått ekulizumab under de senaste 6 månaderna. Hos patienter med PNH är komplementsystemet överaktivt och angriper de röda blodkropparna, vilket kan leda till lågt antal blodkroppar (anemi), trötthet, svårighet att fungera, smärta, buksmärta, mörk urin, andfåddhet, sväljsvårigheter, erektil dysfunktion och blodproppar. Genom att fästa vid och blockera C5-komplementproteinet, kan detta läkemedel förhindra att komplementproteinerna angriper de röda blodkropparna och kan därmed kontrollera symtomen på sjukdomen.

Ultomiris används även för att behandla vuxna och barn som väger 10 kg eller mer med en sjukdom som drabbar blodet och njurarna och kallas atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), inklusive patienter som inte har behandlats med komplementhämmare och patienter som har fått ekulizumab i minst 3 månader. Hos patienter med aHUS kan njurar och blodkärl, och även blodplättarna, inflammeras. Det kan leda till låga blodvärden (för lågt antal blodplättar [brist på blodplättar] och röda blodkroppar [blodbrist]), försämrade eller förlorade njurfunktion, blodproppar, trötthet och allmänt låg funktionsförmåga. Ultomiris kan blockera kroppens inflammationsreaktion och dess förmåga att attackera och förstöra de egna känsliga blodkärlen, och kan därmed kontrollera symtomen på sjukdomen, t.ex. njurskador.

Ultomiris används också för att behandla vuxna patienter med en viss typ av sjukdom som påverkar musklerna, och som kallas generaliserad myasthenia gravis (gMG). Hos patienter med gMG kan musklerna angripas och skadas av immunsystemet, vilket kan leda till uttalad muskelsvaghet, nedsatt syn och rörlighet, andfåddhet, extrem utmattning, risk för aspiration (risk att mat och dryck hamnar i luftstrupen istället för matstrupen) och uttalat försämrade dagliga aktiviteter. Ultomiris kan blockera kroppens inflammations svar och dess förmåga att angripa och förstöra musklerna för att förbättra

muskelsammandragningen och därmed minskar symtomen på sjukdomen och sjukdomens inverkan på aktiviteter i det dagliga livet. Ultomiris är särskilt avsett för patienter som fortfarande har symtom, trots behandling med andra läkemedel.

Ultomiris används också för att behandla vuxna patienter med en sjukdom i centrala nervsystemet som främst drabbar synnerverna och ryggmärgen och kallas atypiskt neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD). Hos patienter med NMOSD attackeras och förstörs synnerverna och ryggmärgen av det felfungerande immunsystemet, vilket kan leda till synbortfall i ett eller båda ögonen, svaghet eller rörelsebortfall i benen eller armarna, smärtsamma kramper, känselbortfall, problem med urinblåse- och tarmfunktionen och uttalade svårigheter i det dagliga livet. Ultomiris kan blockera kroppens onormala immunsvår, och dess förmåga att attackera och förstöra de egna synnerverna och ryggmärgen, vilket i sin tur minskar risken för NMOSD-skov eller attacker.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ultomiris

Använd inte Ultomiris

- om du är allergisk mot ravulizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion
- om du har meningokockinfektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ultomiris.

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

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

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

Symtom på meningokockinfektion

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

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

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

Behandling för meningokockinfektion under resa

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

Infektioner

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

Infusionsrelaterade reaktioner

När Ultomiris ges kan du få infusionsreaktioner (reaktioner på droppet) såsom huvudvärk, ländryggsmärta och infusionsrelaterad smärta. Vissa patienter kan få en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi, en allvarlig allergisk reaktion som ger andningssvårigheter eller yrsel).

Barn och ungdomar

Patienter under 18 år måste vara vaccinerade mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner.

Äldre

Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid behandling av patienter från 65 år och uppåt, även om erfarenheten av Ultomiris hos äldre patienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniska studier är begränsad.

Andra läkemedel och Ultomiris

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

Graviditet, amning och fertilitet

Fertila kvinnor

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

Graviditet/amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ultomiris rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Ultomiris innehåller natrium

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion innehåller detta läkemedel 2,65 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i 720 ml vid maximal dos. Detta motsvarar 133 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta bör beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

Ultomiris innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 6,0 mg polysorbat 80 i varje flaska, vilket motsvarar 0,2 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Informera din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Ultomiris

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

Om ditt barn är under 18 år kommer läkaren att vaccinera barnet (om det ännu inte gjorts) mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner enligt nationella vaccinationsrekommendationer för varje åldersgrupp.

Anvisningar för korrekt användning

Din läkare räknar ut din dos Ultomiris baserat på din kroppsvikt, så som visas i tabell 1. Din första dos kallas laddningsdos. Två veckor efter att du fått din laddningsdos kommer du att få en underhållsdos av Ultomiris som sedan upprepas en gång var åttonde vecka för patienter som väger över 20 kg och var fjärde vecka för patienter som väger mindre än 20 kg.

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

Tabell 1: Viktbaserad doseringsregim för Ultomiris

Kroppsviktintervall (kg)	Laddningsdos (mg)	Underhållsdos (mg)
10 till mindre än 20 ^a	600	600
20 till mindre än 30 ^a	900	2 100
30 till mindre än 40 ^a	1 200	2 700
40 till mindre än 60	2 400	3 000
60 till mindre än 100	2 700	3 300
100 eller mer	3 000	3 600

^a Endast för patienter med PNH och aHUS.

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

Om du har fått för stor mängd av Ultomiris

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

Om du glömmer ett besök där du skulle få Ultomiris

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

Om du slutar att använda Ultomiris för PNH

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

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

- ökning av nivåerna av laktatdehydrogenas (LDH), en laboratoriemarkör för nedbrytning av röda blodkroppar
- väsentlig sänkning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- mörk urin
- trötthet

- buksmärta
- andfåddhet
- sväljsvårigheter
- erektil dysfunktion (impotens)
- förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- bröstsmärta eller kärlekskramp
- en ökning av kreatininnivån i serum (problem med njurarna)
- trombos (blodpropp).

Kontakta din läkare om du får något av dessa symtom.

Om du slutar att använda Ultomiris för aHUS

Om du avbryter eller avslutar behandlingen med Ultomiris kan dina aHUS-symtom återkomma. Din läkare diskuterar de möjliga biverkningarna med dig och förklarar riskerna. Din läkare kommer att vilja följa dig noga.

Riskerna med att sluta ta Ultomiris innefattar ökade skador på de små blodkärlen, vilket kan ge upphov till:

- väsentlig sänkning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- väsentligt ökad nedbrytning av röda blodkroppar
- ökning av nivåerna av laktatdehydrogenas (LDH), en laboratoriemarkör för nedbrytning av röda blodkroppar
- minskade urinmängder (problem med njurarna)
- ökning av kreatininnivån i serum (problem med njurarna)
- förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- synförändringar
- bröstsmärtor eller kärlekskramp
- andfåddhet
- buksmärta, diarré
- trombos (blodpropp).

Kontakta din läkare om du får något av dessa symtom.

Om du slutar använda Ultomiris för gMG

Om du avbryter eller slutar med behandling med Ultomiris kan dina gMG-symtom återkomma. Prata med din läkare innan du slutar med Ultomiris. Läkaren kommer att diskutera möjliga biverkningar och risker med dig. Läkaren kommer också att vilja följa dig noga.

Om du slutar använda Ultomiris för NMOSD

Att avbryta eller sluta med behandling med Ultomiris kan leda till att NMOSD-symtom återkommer. Prata med din läkare innan du slutar med Ultomiris. Läkaren kommer att diskutera möjliga biverkningar och risker med dig. Läkaren kommer också att vilja följa dig noga.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Allvarliga biverkningar

Den allvarligaste biverkningen är meningokockinfektion inklusive meningokocksepsis och meningokockencefalit.

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

Övriga biverkningar

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

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

- huvudvärk
- yrsel
- diarré, illamående, buksmärta
- feber, trötthet (utmattning)
- övre luftvägsinfektion
- vanlig förkylning (nasofaryngit)
- ryggsmärta, ledsnärta (artralgi)
- urinvägsinfektion

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

- kräkningar, matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- nässelutslag, hudutslag, klåda i huden (prurit)
- muskelsmärta (myalgi) och muskelkramp
- influensaliknande sjukdom, frossa, svaghet (asteni)
- infusionsrelaterad reaktion
- allergisk reaktion (överkänslighet)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- meningokockinfektion
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar andningssvårigheter eller yrsel (anafylaktisk reaktion)
- spridd gonokockinfektion

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Ultomiris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ravulizumab. En injektionsflaska innehåller 300 mg ravulizumab.
- Övriga innehållsämnen är: dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, natriumklorid, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

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

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning för hälso- och sjukvårdspersonal **Hantering av Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**

1- Hur levereras Ultomiris?

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

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

2- Före administrering

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

Då blandbarhetsstudier saknas får Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, inte blandas med Ultomiris 300 mg/3 ml eller 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

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

Tabell 1: Referenstabell för administrering av laddningsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 till < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 till < 40 ^c	1 200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 till < 60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 till < 100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

^c Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 2: Referenstabell för administrering av underhållsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Underhållsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 till < 30 ^c	2 100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 till < 40 ^c	2 700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 till < 60	3 000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 till < 100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

^c Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 3: Referenstabell för administrering av kompletterande dos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos (mg)	ULTOMIRIS-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 40 till < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1 200	120	120	240	60 (1,0)
	1 500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 till < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

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

3- Administrering

- Administrera inte Ultomiris som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.
- Ultomiris ska endast administreras via intravenös infusion.
- Den spädda Ultomiris-lösningen ska administreras via intravenös infusion under cirka 2 timmar med en sprutpump eller en infusionspump. Det är inte nödvändigt att skydda den spädda Ultomiris-lösningen mot ljus under administrering till patienten.

Patienten ska följas i en timme efter infusion. Om en biverkning uppkommer under administreringen av Ultomiris ska infusionen saktas ned eller stoppas enligt läkarens bedömning.

4- Särskild hantering och förvaring

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ravulizumab

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Ultomiris är och vad det används för

Vad Ultomiris är

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

Vad Ultomiris används för

Ultomiris används för att behandla vuxna och barn som väger 10 kg eller mer med en sjukdom som kallas paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), inklusive patienter som inte har behandlats med komplementhämmare och patienter som har fått ekulizumab under de senaste 6 månaderna. Hos patienter med PNH är komplementsystemet överaktivt och angriper de röda blodkropparna, vilket kan leda till lågt antal blodkroppar (anemi), trötthet, svårighet att fungera, smärta, buksmärta, mörk urin, andfåddhet, sväljsvårigheter, erektil dysfunktion och blodproppar. Genom att fästa vid och blockera C5-komplementproteinet, kan detta läkemedel förhindra att komplementproteinerna angriper de röda blodkropparna och kan därmed kontrollera symtomen på sjukdomen.

Ultomiris används även för att behandla vuxna och barn som väger 10 kg eller mer med en sjukdom som drabbar blodet och njurarna och kallas atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), inklusive patienter som inte har behandlats med komplementhämmare och patienter som har fått ekulizumab i minst 3 månader. Hos patienter med aHUS kan njurar och blodkärl, och även blodplättarna, inflammeras. Det kan leda till låga blodvärden (för lågt antal blodplättar [brist på blodplättar] och röda blodkroppar [blodbrist]), försämrad eller förlorad njurfunktion, blodproppar, trötthet och allmänt låg funktionsförmåga. Ultomiris kan blockera kroppens inflammationsreaktion och dess förmåga att attackera och förstöra de egna känsliga blodkärlen, och kan därmed kontrollera symtomen på sjukdomen, t.ex. njurskador.

Ultomiris används också för att behandla vuxna patienter med en viss typ av sjukdom som påverkar musklerna, och som kallas generaliserad myasthenia gravis (gMG). Hos patienter med gMG kan musklerna angripas och skadas av immunsystemet, vilket kan leda till uttalad muskelsvaghet, nedsatt syn och rörlighet, andfåddhet, extrem utmattning, risk för aspiration (risk att mat och dryck hamnar i luftstrupen istället för matstrupen) och uttalat försämrade dagliga aktiviteter. Ultomiris kan blockera kroppens inflammationssvar och dess förmåga att angripa och förstöra musklerna för att förbättra

muskelsammandragningen och därmed minskar symtomen på sjukdomen och sjukdomens inverkan på aktiviteter i det dagliga livet. Ultomiris är särskilt avsett för patienter som fortfarande har symtom, trots behandling med andra läkemedel.

Ultomiris används också för att behandla vuxna patienter med en sjukdom i centrala nervsystemet som främst drabbar synnerverna och ryggmärgen och kallas atypiskt neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD). Hos patienter med NMOSD attackeras och förstörs synnerverna och ryggmärgen av det felfungerande immunsystemet, vilket kan leda till synbortfall i ett eller båda ögonen, svaghet eller rörelsebortfall i armar eller ben, smärtsamma kramper, känselbortfall, problem med urinblåse- och tarmfunktionen och uttalade svårigheter i aktiviteter i det dagliga livet. Ultomiris kan blockera kroppens onormala immunsvår och dess förmåga att attackera och förstöra de egna synnerverna och ryggmärgen, vilket i sin tur minskar risken för NMOSD -skov eller -attacker.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ultomiris

Använd inte Ultomiris:

- om du är allergisk mot ravulizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion
- om du har meningokockinfektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ultomiris.

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

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

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

Symtom på meningokockinfektion

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

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

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

Behandling för meningokockinfektion under resa

Om du är på resa i en region där du inte kan kontakta din läkare eller tillfälligt inte kan få medicinsk behandling, kan din läkare skriva ut antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du kan ta med dig. Om

du får något av symtomen som beskrivs ovan ska du ta antibiotikakuren enligt ordination. Du måste tänka på att fortfarande söka läkare snarast möjligt, även om du mår bättre efter att ha tagit antibiotikan.

Infektioner

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

Infusionsrelaterade reaktioner

När Ultomiris ges kan du få infusionsreaktioner (reaktioner på droppet) såsom huvudvärk, ländryggsmärta och infusionsrelaterad smärta. Vissa patienter kan få en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi, en allvarlig allergisk reaktion som ger andningssvårigheter eller yrsel).

Barn och ungdomar

Patienter under 18 år måste vara vaccinerade mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner.

Äldre

Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid behandling av patienter från 65 år och uppåt, även om erfarenheten av Ultomiris hos äldre patienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniska studier är begränsad.

Andra läkemedel och Ultomiris

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

Graviditet, amning och fertilitet

Fertila kvinnor

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

Graviditet/amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ultomiris rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Ultomiris innehåller natrium

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion innehåller detta läkemedel 0,18 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i 72 ml vid maximal dos. Detta motsvarar 9,1 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta bör beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

Ultomiris innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 5,5 mg polysorbat 80 i varje flaska, vilket motsvarar 0,5 mg/ml.

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Informera din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Ultomiris

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

Om ditt barn är under 18 år kommer läkaren att vaccinera barnet (om det ännu inte gjorts) mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner enligt nationella vaccinationsrekommendationer för varje åldersgrupp.

Anvisningar för korrekt användning

Din läkare räknar ut din dos Ultomiris baserat på din kroppsvikt, så som visas i tabell 1. Din första dos kallas laddningsdos. Två veckor efter att du fått din laddningsdos kommer du att få en underhållsdos av Ultomiris som sedan upprepas en gång var åttonde vecka för patienter som väger över 20 kg och var fjärde vecka för patienter som väger mindre än 20 kg.

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

Tabell 1: Viktbaserad doseringsregim för Ultomiris

Kroppsviktsintervall (kg)	Laddningsdos (mg)	Underhållsdos (mg)
10 till mindre än 20 ^a	600	600
20 till mindre än 30 ^a	900	2 100
30 till mindre än 40 ^a	1 200	2 700
40 till mindre än 60	2 400	3 000
60 till mindre än 100	2 700	3 300
100 eller mer	3 000	3 600

^a Endast för patienter med PNH och aHUS.

Ultomiris ges via infusion (dropp) i en ven. Infusionen tar cirka 45 minuter.

Om du har fått för stor mängd av Ultomiris

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

Om du glömmer ett besök där du skulle få Ultomiris

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

Om du slutar att använda Ultomiris för PNH

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

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

- ökning av nivåerna av laktatdehydrogenas (LDH), en laboratoriemarkör för nedbrytning av röda blodkroppar
- väsentlig sänkning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- mörk urin
- trötthet
- buksmärta
- andfåddhet
- sväljsvårigheter
- erektil dysfunktion (impotens)
- förvirring eller förändrad uppmärksamhet

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

Kontakta din läkare om du får något av dessa symtom.

Om du slutar att använda Ultomiris för aHUS

Om du avbryter eller avslutar behandlingen med Ultomiris kan dina aHUS-symtom återkomma. Din läkare diskuterar de möjliga biverkningarna med dig och förklarar riskerna. Din läkare kommer att vilja följa dig noga.

Riskerna med att sluta ta Ultomiris innefattar ökade skador på de små blodkärlen, vilket kan ge upphov till:

- väsentlig sänkning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- väsentligt ökad nedbrytning av röda blodkroppar
ökning av nivåerna av laktatdehydrogenas (LDH), en laboratoriemarkör för nedbrytning av röda blodkroppar
- minskade urinmängder (problem med njurarna)
- ökning av kreatininnivån i serum (problem med njurarna)
- förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- synförändringar
- bröstsmärtor eller kärlekskramp
- andfåddhet
- buksmärta, diarré
- trombos (blodpropp).

Kontakta din läkare om du får något av dessa symtom.

Om du slutar använda Ultomiris för gMG

Om du avbryter eller slutar med behandling med Ultomiris kan dina gMG-symtom återkomma. Prata med din läkare innan du slutar med Ultomiris. Läkaren kommer att diskutera möjliga biverkningar och risker med dig. Läkaren kommer också att vilja följa dig noga.

Om du slutar använda Ultomiris för NMOSD

Att avbryta eller sluta med behandling med Ultomiris kan leda till att NMOSD-symtom återkommer. Prata med din läkare innan du slutar med Ultomiris. Läkaren kommer att diskutera möjliga biverkningar och risker med dig. Läkaren kommer också att vilja följa dig noga.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Allvarliga biverkningar

Den allvarligaste biverkningen är meningokockinfektion inklusive meningokocksepsis och meningokockencefalit.

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

Övriga biverkningar

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

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

- huvudvärk
- yrsel
- diarré, illamående, buksmärta
- feber, trötthet (utmattning)
- övre luftvägsinfektion
- vanlig förkylning (nasofaryngit)
- ryggsmärta, ledsmärta (artralgi)
- urinvägsinfektion

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

- kräkningar, matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- nässelutslag, hudutslag, klåda i huden (prurit)
- muskelsmärta (myalgi) och muskelkramper
- influensaliknande sjukdom, frossa, svaghet (asteni)
- infusionsrelaterad reaktion
- allergisk reaktion (överkänslighet)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- meningokockinfektion
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar andningssvårigheter eller yrsel (anafylaktisk reaktion)
- spridd gonokockinfektion

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Ultomiris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, ska läkemedlet användas omedelbart, eller inom 24 timmar om det förvaras i kylskåp eller inom 4 timmar vid rumstemperatur.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ravulizumab. En injektionsflaska innehåller 1 100 mg ravulizumab.

- Övriga innehållsämnen är: dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, polysorbat 80, arginin, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ultomiris finns som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (11 ml i en injektionsflaska – 1 i varje förpackning).

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning för hälso- och sjukvårdspersonal **Hantering av Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**

1- Hur levereras Ultomiris?

En injektionsflaska med Ultomiris innehåller 1 100 mg aktiv substans i 11 ml läkemedelslösning.

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

2- Före administrering

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

Då blandbarhetsstudier saknas får Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, inte blandas med Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

- Kontrollera Ultomiris-lösningen visuellt avseende partiklar och missfärgning.
- Dra upp önskad mängd Ultomiris från injektionsflaskan/-flaskorna med en steril spruta.
- Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.
- Späd Ultomiris till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (ursprungskoncentrationen dividerat med 2) genom att tillsätta lämplig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, till infusionen enligt anvisningarna i tabellen nedan.

Tabell 1: Referenstabell för administrering av laddningsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 till < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 till < 40 ^c	1 200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 till < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 till < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

^c Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 2: Referenstabell för administrering av underhållsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Underhållsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 till < 30 ^c	2 100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 till < 40 ^c	2 700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 till < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 till < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

^c Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 3: Referenstabell för administrering av kompletterande dos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos (mg)	ULTOMIRIS-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 40 till < 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 till < 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 Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

- Blanda infusionspåsen varsamt med den spädda Ultomiris-lösningen för att säkerställa att läkemedlet och spädningsväskan blandas noga. Ultomiris får inte skakas.
- Den spädda lösningen ska uppnå rumstemperatur (18 °C–25 °C) före administrering genom att exponeras för omgivningsluft i ungefär 30 minuter.
- Den spädda lösningen får inte värmas i en mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla än den rådande rumstemperaturen.
- Kassera eventuella rester i injektionsflaskan.
- Den beredda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning. Infusionen måste administreras genom ett filter på 0,2 µm.
- Om läkemedlet inte används omedelbart efter spädning, får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 4 timmar i rumstemperatur, inräknat den förväntade infusionstiden.

3- Administrering

- Administrera inte Ultomiris som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.
- Ultomiris ska endast administreras via intravenös infusion.
- Den spädda Ultomiris-lösningen ska administreras via intravenös infusion under cirka 45 minuter med en sprutpump eller en infusionspump. Det är inte nödvändigt att skydda den spädda Ultomiris-lösningen mot ljus under administrering till patienten.

Patienten ska följas i en timme efter infusion. Om en biverkning uppkommer under administreringen av Ultomiris ska infusionen saktas ned eller stoppas enligt läkarens bedömning.

4- Särskild hantering och förvaring

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till användaren

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning ravulizumab

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Ultomiris är och vad det används för

Vad Ultomiris är

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

Vad Ultomiris används för

Ultomiris används för att behandla vuxna och barn som väger 10 kg eller mer med en sjukdom som kallas paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), inklusive patienter som inte har behandlats med komplementhämmare och patienter som har fått ekulizumab under de senaste 6 månaderna. Hos patienter med PNH är komplementsystemet överaktivt och angriper de röda blodkropparna, vilket kan leda till lågt antal blodkroppar (anemi), trötthet, svårighet att fungera, smärta, buksmärta, mörk urin, andfåddhet, sväljsvårigheter, erektil dysfunktion och blodproppar. Genom att fästa vid och blockera C5-komplementproteinet, kan detta läkemedel förhindra att komplementproteinerna angriper de röda blodkropparna och kan därmed kontrollera symtomen på sjukdomen.

Ultomiris används även för att behandla vuxna och barn som väger 10 kg eller mer med en sjukdom som drabbar blodet och njurarna och kallas atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS), inklusive patienter som inte har behandlats med komplementhämmare och patienter som har fått ekulizumab i minst 3 månader. Hos patienter med aHUS kan njurar och blodkärl, och även blodplättarna, inflammeras. Det kan leda till låga blodvärden (för lågt antal blodplättar [brist på blodplättar] och röda blodkroppar [blodbrist]), försämrad eller förlorad njurfunktion, blodproppar, trötthet och allmänt låg funktionsförmåga. Ultomiris kan blockera kroppens inflammationsreaktion och dess förmåga att attackera och förstöra de egna känsliga blodkärlen, och kan därmed kontrollera symtomen på sjukdomen, t.ex. njurskador.

Ultomiris används också för att behandla vuxna patienter med en viss typ av sjukdom som påverkar musklerna, och som kallas generaliserad myasthenia gravis (gMG). Hos patienter med gMG kan musklerna angripas och skadas av immunsystemet, vilket kan leda till uttalad muskelsvaghet, nedsatt syn och rörlighet, andfåddhet, extrem utmattning, risk för aspiration (risk att mat och dryck hamnar i luftstrupen istället för matstrupen) och uttalat försämrade dagliga aktiviteter. Ultomiris kan blockera kroppens inflammations svar och dess förmåga att attackera och förstöra musklerna för att förbättra

muskelsammandragningen och därmed minskar symtomen på sjukdomen och sjukdomens inverkan på aktiviteter i det dagliga livet. Ultomiris är särskilt avsett för patienter som fortfarande har symtom, trots behandling med andra läkemedel.

Ultomiris används också för att behandla vuxna patienter med en sjukdom i centrala nervsystemet som främst drabbar synnerverna och ryggmärgen och kallas atypiskt neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD). Hos patienter med NMOSD attackeras och förstörs synnerverna och ryggmärgen av det felfungerande immunsystemet, vilket kan leda till synbortfall i ett eller båda ögonen, svaghet eller rörelsebortfall i benen eller armarna, smärtsamma kramper, känselbortfall, problem med urinblåse- och tarmfunktionen och uttalade svårigheter i det dagliga livet. Ultomiris kan blockera kroppens onormala immunsvår och dess förmåga att attackera och förstöra de egna synnerverna och ryggmärgen, vilket i sin tur minskar risken för NMOSD -skov eller -attacker.

2. Vad du behöver veta innan du använder Ultomiris

Använd inte Ultomiris:

- om du är allergisk mot ravulizumab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du inte har vaccinerats mot meningokockinfektion
- om du har meningokockinfektion.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Ultomiris.

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

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

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

Symtom på meningokockinfektion

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

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

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

Behandling för meningokockinfektion under resa

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

Infektioner

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

Infusionsrelaterade reaktioner

När Ultomiris ges kan du få infusionsreaktioner (reaktioner på droppet) såsom huvudvärk, ländryggsmärta och infusionsrelaterad smärta. Vissa patienter kan få en allergisk reaktion eller överkänslighetsreaktion (inklusive anafylaxi, en allvarlig allergisk reaktion som ger andningssvårigheter eller yrsel).

Barn och ungdomar

Patienter under 18 år måste vara vaccinerade mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner.

Äldre

Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid behandling av patienter från 65 år och uppåt, även om erfarenheten av Ultomiris hos äldre patienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniska studier är begränsad.

Andra läkemedel och Ultomiris

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

Graviditet, amning och fertilitet

Fertila kvinnor

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

Graviditet/amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Ultomiris rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Ultomiris innehåller natrium

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion innehåller detta läkemedel 0,18 g natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) i 72 ml vid maximal dos. Detta motsvarar 9,1 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta bör beaktas om du ordinerats saltfattig kost.

Ultomiris innehåller polysorbat

Detta läkemedel innehåller 1,5 mg polysorbat 80 i varje flaska, vilket motsvarar 0,5 mg/ml.

Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Informera din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Ultomiris

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

Om ditt barn är under 18 år kommer läkaren att vaccinera barnet (om det ännu inte gjorts) mot *Haemophilus influenzae* och pneumokockinfektioner enligt nationella vaccinationsrekommendationer för varje åldersgrupp.

Anvisningar för korrekt användning

Din läkare räknar ut din dos Ultomiris baserat på din kroppsvikt, så som visas i tabell 1. Din första dos kallas laddningsdos. Två veckor efter att du fått din laddningsdos kommer du att få en underhållsdos av Ultomiris som sedan upprepas en gång var åttonde vecka för patienter som väger över 20 kg och var fjärde vecka för patienter som väger mindre än 20 kg.

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

Tabell 1: Viktbaserad doseringsregim för Ultomiris

Kroppsviktsintervall (kg)	Laddningsdos (mg)	Underhållsdos (mg)
10 till mindre än 20 ^a	600	600
20 till mindre än 30 ^a	900	2 100
30 till mindre än 40 ^a	1 200	2 700
40 till mindre än 60	2 400	3 000
60 till mindre än 100	2 700	3 300
100 eller mer	3 000	3 600

^a Endast för patienter med PNH och aHUS.

Ultomiris ges via infusion (dropp) i en ven. Infusionen tar cirka 45 minuter.

Om du har fått för stor mängd av Ultomiris

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

Om du glömmer ett besök där du skulle få Ultomiris

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

Om du slutar att använda Ultomiris för PNH

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

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

- ökning av nivåerna av laktatdehydrogenas (LDH), en laboratoriemarkör för nedbrytning av röda blodkroppar
- väsentlig sänkning av antalet röda blodkroppar (anemi)
- mörk urin
- trötthet
- buksmärta
- andfåddhet
- sväljsvårigheter

- erektil dysfunktion (impotens)
- förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- bröstsmärta eller kärlkramp
- ökning av kreatininnivån i serum (problem med njurarna)
- trombos (blodpropp).

Kontakta din läkare om du får något av dessa symtom.

Om du slutar att använda Ultomiris för aHUS

Om du avbryter eller avslutar behandlingen med Ultomiris kan dina aHUS-symtom återkomma. Din läkare diskuterar de möjliga biverkningarna med dig och förklarar riskerna. Din läkare kommer att vilja följa dig noga.

Riskerna med att sluta ta Ultomiris innefattar ökade skador på de små blodkärlen, vilket kan ge upphov till:

- väsentlig sänkning av antalet blodplättar (trombocytopeni)
- väsentligt ökad nedbrytning av röda blodkroppar
- ökning av nivåerna av laktatdehydrogenas (LDH), en laboratoriemarkör för nedbrytning av röda blodkroppar
- minskade urinmängder (problem med njurarna)
- ökning av kreatininnivån i serum (problem med njurarna)
- förvirring eller förändrad uppmärksamhet
- synförändringar
- bröstsmärtor eller kärlkramp
- andfåddhet
- buksmärta, diarré
- trombos (blodpropp).

Kontakta din läkare om du får något av dessa symtom.

Om du slutar använda Ultomiris för gMG

Om du avbryter eller slutar med behandling med Ultomiris kan dina gMG-symtom återkomma. Prata med din läkare innan du slutar med Ultomiris. Läkaren kommer att diskutera möjliga biverkningar och risker med dig. Läkaren kommer också att vilja följa dig noga.

Om du slutar använda Ultomiris för NMOSD

Om du avbryter eller slutar med behandling med Ultomiris kan dina NMOSD-symtom återkomma. Prata med din läkare innan du slutar med Ultomiris. Läkaren kommer att diskutera möjliga biverkningar och risker med dig. Läkaren kommer också att vilja följa dig noga.

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

Allvarliga biverkningar

Den allvarligaste biverkningen är meningokockinfektion inklusive meningokocksepsis och meningokockencefalit.

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

Övriga biverkningar

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

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

- huvudvärk
- yrsel
- diarré, illamående, buksmärta
- feber, trötthet (utmattning)
- övre luftvägsinfektion
- vanlig förkylning (nasofaryngit)
- ryggsmärta, ledsnärta (artralgi)
- urinvägsinfektion.

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

- kräkningar, matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- nässelutslag, hudutslag, klåda i huden (prurit)
- muskelsmärta (myalgi) och muskelkramp
- influensaliknande sjukdom, frossa, svaghet (asteni)
- infusionsrelaterad reaktion
- allergisk reaktion (överkänslighet).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- meningokockinfektion
- allvarlig allergisk reaktion som orsakar andningssvårigheter eller yrsel (anafylaktisk reaktion)
- spridd gonokockinfektion.

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Ultomiris ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Efter spädning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, ska läkemedlet användas omedelbart, eller inom 24 timmar om det förvaras i kylskåp eller inom 4 timmar vid rumstemperatur.

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ravulizumab. En injektionsflaska innehåller 300 mg ravulizumab.
- Övriga innehållsämnen är: dinatriumfosfatheptahydrat, natriumdivätefosfatmonohydrat, polysorbat 80, arginin, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ultomiris finns som ett koncentrat till infusionsvätska, lösning (3 ml i en injektionsflaska – 1 i varje förpackning).

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

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Bruksanvisning för hälso- och sjukvårdspersonal **Hantering av Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning**

1- Hur levereras Ultomiris?

En injektionsflaska med Ultomiris innehåller 300 mg aktiv substans i 3 ml läkemedelslösning.

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

2- Före administrering

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

Då blandbarhetsstudier saknas får Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, inte blandas med Ultomiris 300 mg/30 ml eller 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

- Kontrollera Ultomiris-lösningen visuellt avseende partiklar och missfärgning.
- Dra upp önskad mängd Ultomiris från injektionsflaskan/-flaskorna med en steril spruta.
- Överför den rekommenderade dosen till en infusionspåse.
- Späd Ultomiris till en slutlig koncentration på 50 mg/ml (ursprungskoncentrationen dividerat med 2) genom att tillsätta lämplig mängd natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, till infusionen enligt anvisningarna i tabellen nedan.

Tabell 1: Referenstabell för administrering av laddningsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 till < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 till < 40 ^c	1 200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 till < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 till < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

^c Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 2: Referenstabell för administrering av underhållsdos

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Underhållsdos (mg)	Ultomiris-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 till < 30 ^c	2 100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 till < 40 ^c	2 700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 till < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 till < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

^c Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 3: Referenstabell för administrering av kompletterande dos

Kroppsviktstervall (kg) ^a	Kompletterande dos (mg)	ULTOMIRIS-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 40 till < 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 till < 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 Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

- Blanda infusionspåsen varsamt med den spädda Ultomiris-lösningen för att säkerställa att läkemedlet och spädningsvätskan blandas nog. Ultomiris får inte skakas.
- Den spädda lösningen ska uppnå rumstemperatur (18 °C–25 °C) före administrering genom att exponeras för omgivningsluft i ungefär 30 minuter.
- Den spädda lösningen får inte värmas i en mikrovågsugn eller med någon annan värmekälla än den rådande rumstemperaturen.
- Kassera eventuella rester i injektionsflaskan.
- Den beredda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning. Infusionen måste administreras genom ett filter på 0,2 µm.
- Om läkemedlet inte används omedelbart efter spädning, får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C eller 4 timmar i rumstemperatur, inräknat den förväntade infusionstiden.

3- Administrering

- Administrera inte Ultomiris som en intravenös stötdos eller bolusinjektion.
- Ultomiris ska endast administreras via intravenös infusion.
- Den spädda Ultomiris-lösningen ska administreras via intravenös infusion under cirka 45 minuter med en sprutpump eller en infusionspump. Det är inte nödvändigt att skydda den spädda Ultomiris-lösningen mot ljus under administrering till patienten.

Patienten ska följas i en timme efter infusion. Om en biverkning uppkommer under administreringen av Ultomiris ska infusionen saktas ned eller stoppas enligt läkarens bedömning.

4- Särskild hantering och förvaring

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.