

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ultomiris 300 mg/3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Ultomiris 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ultomiris er en formulering av ravulizumab produsert i kulturer av ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

### Ultomiris 300 mg/3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass på 3 ml inneholder 300 mg ravulizumab (100 mg/ml).  
Etter fortykning er sluttkonsentrasjonen i oppløsningen som skal infunderes 50 mg/ml.

*Hjelpestoff(er) med kjent effekt:*  
Natrium (4,6 mg per 3 ml hetteglass)

### Ultomiris 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass på 11 ml inneholder 1 100 mg ravulizumab (100 mg/ml).  
Etter fortykning er sluttkonsentrasjonen i oppløsningen som skal infunderes 50 mg/ml.

*Hjelpestoff(er) med kjent effekt:*  
Natrium (16,8 mg per 11 ml hetteglass)

### Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass på 30 ml inneholder 300 mg ravulizumab (10 mg/ml).  
Etter fortykning er sluttkonsentrasjonen i oppløsningen som skal infunderes 5 mg/ml.

*Hjelpestoff(er) med kjent effekt:*  
Natrium (115 mg per 30 ml hetteglass)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (sterilt konsentrat)

### Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Delvis gjennomsiktig oppløsning med klar til gulaktig farge, pH 7,4.

### Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Klar til delvis gjennomsiktig oppløsning med litt hvitaktig farge, pH 7,0.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Ultomiris er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med kroppsvekt på 10 kg eller mer med PNH:

- hos pasienter med hemolyse med kliniske symptomer som indikerer høy sykdomsaktivitet.
- hos pasienter som er klinisk stabile etter å ha vært behandlet med ekulizumab i minst de siste 6 månedene.

#### Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)

Ultomiris er indisert til behandling av voksne og pediatriske pasienter med kroppsvekt på 10 kg eller mer med aHUS som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller har fått ekulizumab i minst 3 måneder og har vist respons på ekulizumab.

#### Generalisert Myasthenia Gravis (gMG)

Ultomiris er indisert som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med gMG som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR).

#### Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD)

Ultomiris er indisert til behandling av voksne pasienter med NMOSD som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ravulizumab må administreres av helsepersonell og under tilsyn av en lege med erfaring innen behandling av pasienter med hematologiske, renale, nevromuskulære eller nevroinflammatoriske sykdommer.

#### Dosering

##### *Voksne pasienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD*

Det anbefalte doseringsregimet består av en startdose etterfulgt av vedlikeholdsdosering, administrert ved intravenøs infusjon. Dosene som skal administreres er basert på pasientens kroppsvekt, som vist i tabell 1. Hos voksne pasienter ( $\geq 18$  år) skal vedlikeholdsdoser administreres hver 8. uke, med oppstart 2 uker etter administrasjon av startdosen.

Doseringsplanen kan unntaksvis avvikes fra med  $\pm 7$  dager for den planlagte infusjonsdagen, (unntatt for første vedlikeholdsdose av ravulizumab), men påfølgende dose skal administreres i henhold til opprinnelig plan.

**Tabell 1: Ravulizumab vektbasert doseringsregime for voksne pasienter med kroppsvekt høyere enn eller lik 40 kg**

| Kroppsvektområde (kg) | Startdose (mg) | Vedlikeholdsdose (mg)* | Doseringsintervall |
|-----------------------|----------------|------------------------|--------------------|
| $\geq 40$ til $< 60$  | 2400           | 3000                   | Hver 8. uke        |
| $\geq 60$ til $< 100$ | 2700           | 3300                   | Hver 8. uke        |
| $\geq 100$            | 3000           | 3600                   | Hver 8. uke        |

\*Første vedlikeholdsdose administreres 2 uker etter startdosen

Instruksjoner for behandlingsstart hos pasienter som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller som bytter fra ekulizumab eller ravulizumab injeksjonsvæske, oppløsning subkutan formulering er vist i tabell 2.

**Tabell 2: Instruksjoner for behandlingsstart med ravulizumab**

| Populasjon                                                 | Vektbasert intravenøs startdose av ravulizumab   | Tidspunkt for første intravenøse vektbaserte vedlikeholdsdose av ravulizumab |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Ingen pågående behandling med ravulizumab eller ekulizumab | Ved behandlingsstart                             | 2 uker etter intravenøs startdose av ravulizumab                             |
| Pågående behandling med ekulizumab                         | Ved tidspunkt for neste planlagte ekulizumabdose | 2 uker etter intravenøs startdose av ravulizumab                             |
| Pågående behandling med ravulizumab subkutan formulering*  | Ikke relevant                                    | 1 uke etter siste subkutane vedlikeholdsdose av ravulizumab                  |

\*Kun voksne pasienter med PNH eller aHUS

#### *Pediatrike pasienter med PNH eller aHUS*

##### Pediatrike pasienter med kroppsvekt på $\geq 40$ kg

Disse pasientene skal behandles i henhold til doseringsanbefalinger for voksne (se tabell 1).

##### Pediatrike pasienter med kroppsvekt på $\geq 10$ kg til $< 40$ kg

De vektbaserte dosene og doseringsintervaller for pediatrike pasienter med kroppsvekt på  $\geq 10$  kg til  $< 40$  kg er vist i tabell 3.

For pasienter som bytter fra ekulizumab til ravulizumab skal startdosen med ravulizumab administreres 2 uker etter den siste infusjonen med ekulizumab, og vedlikeholdsdoser skal videre administreres i henhold til vektbasert doseringsregime som vist i tabell 3, med oppstart 2 uker etter administrering av startdosen.

**Tabell 3: Ravulizumab vektbasert doseringsregime for pediatrike pasienter med PNH eller aHUS under 40 kg**

| Kroppsvektområde (kg) | Startdose (mg) | Vedlikeholdsdose (mg)* | Doseringsintervall |
|-----------------------|----------------|------------------------|--------------------|
| $\geq 10$ til $< 20$  | 600            | 600                    | Hver 4. uke        |
| $\geq 20$ til $< 30$  | 900            | 2100                   | Hver 8. uke        |
| $\geq 30$ til $< 40$  | 1200           | 2700                   | Hver 8. uke        |

\*Første vedlikeholdsdose administreres 2 uker etter startdosen

Ravulizumab har ikke blitt studert hos pediatrike pasienter med PNH og kroppsvekt under 30 kg. Anbefalt dosering for disse pasienter er basert på doseringen brukt hos pediatrike pasienter med aHUS, på grunnlag av farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) data tilgjengelig for pasienter med aHUS og PNH behandlet med ravulizumab.

PNH er en kronisk sykdom og det anbefales at behandling med ravulizumab fortsettes ut pasientens levetid, med mindre seponering av ravulizumab er klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Ved aHUS skal ravulizumabbehandling for å korrigere manifestasjoner av trombotisk mikroangiopati (TMA) ha en varighet på minst 6 måneder, og utover dette skal behandlingsvarigheten vurderes individuelt for den enkelte pasient. Pasienter som har høyere risiko for tilbakefall av TMA, fastslått av behandlende helsepersonell (eller klinisk indisert), kan trenge kronisk behandling (se pkt. 4.4).

Hos voksne pasienter med gMG eller NMOSD har behandling med ravulizumab kun blitt studert ved kronisk administrasjon (se pkt. 4.4).

Ravulizumab har ikke blitt studert hos gMG-pasienter med MGFA klasse V.

*Supplerende dosering etter behandling med plasmabytte (PE), plasmaferese (PP) eller intravenøs immunoglobulin (IVIg)*

Plasmabytte (PE), plasmaferese (PP) og intravenøs immunoglobulin (IVIg) har vist seg å redusere ravulizumab-serumnivåene. En supplerende dose av ravulizumab er nødvendig ved PE, PP eller IVIg (tabell 4).

**Tabell 4: Supplerende dose av ravulizumab etter PP, PE eller IVIg**

| Kroppsvektområde (kg)                                 | Siste ravulizumabdose (mg) | Supplerende dose (mg) etter hver PE- eller PP-intervensjon | Supplerende dose (mg) etter fullføring av en IVIg-syklus |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                                         | 2400                       | 1200                                                       | 600                                                      |
|                                                       | 3000                       | 1500                                                       |                                                          |
| ≥ 60 til < 100                                        | 2700                       | 1500                                                       | 600                                                      |
|                                                       | 3300                       | 1800                                                       |                                                          |
| ≥ 100                                                 | 3000                       | 1500                                                       | 600                                                      |
|                                                       | 3600                       | 1800                                                       |                                                          |
| <b>Tidspunkt for supplerende dose med ravulizumab</b> |                            | Innen 4 timer etter hver PE- eller PP-intervensjon         | Innen 4 timer etter fullføring av en IVIg-syklus         |

Forkortelser: IVIg = intravenøs immunoglobulin, kg = kilogram, PE = plasmabytte, PP = plasmaferese

*Behandlingsbytte fra ravulizumab intravenøs formulering til ravulizumab subkutan formulering*

I vedlikeholdsfasen har voksne pasienter med PNH eller aHUS som behandles med ravulizumab intravenøs formulering, mulighet til å bytte til ravulizumab subkutan formulering etter avtale med behandlende lege. For doseringsanbefalinger for subkutan vedlikeholdsdose, se pkt. 4.2 i preparatomtale for Ultomiris injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle.

Instruksjoner for behandlingsstart med ravulizumab subkutan formulering hos pasienter som behandles med ravulizumab intravenøs formulering er vist i tabell 5.

**Tabell 5: Instruksjoner for behandlingsstart med ravulizumab subkutan formulering (voksne pasienter med PNH eller aHUS)**

| Populasjon                                                 | Vektbasert intravenøs startdose av ravulizumab | Tidspunkt for første subkutane vedlikeholdsdose med 490 mg ravulizumab |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| Pågående behandling med ravulizumab intravenøs formulering | Ikke relevant                                  | 8 uker etter siste intravenøse vedlikeholdsdose av ravulizumab         |

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD som er 65 år eller eldre. Det er ingen holdepunkter for spesielle forholdsregler ved behandling av en geriatrisk populasjon, selv om erfaring med ravulizumab hos eldre pasienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniske studier er begrenset.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av ravulizumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men farmakokinetiske data indikerer at ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ravulizumab hos barn med PNH eller aHUS og kroppsvekt under 10 kg har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Sikkerhet og effekt av ravulizumab hos barn med gMG eller NMOSD har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Kun til intravenøs infusjon. Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er ikke tiltenkt subkutan administrasjon.

Dette legemidlet må administreres gjennom et 0,2 mikromfilter, og skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.

Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke blandes med Ultomiris 300 mg/3 ml eller 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

#### *Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Ultomiris konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning finnes i 3 ml og 11 ml hetteglass (100 mg/ml) og må fortynnes til en sluttkonsentrasjon på 50 mg/ml. Etter fortynning skal Ultomiris administreres ved intravenøs infusjon ved hjelp av en sprøytepumpe eller en infusjonspumpe over en minimumsperiode på 0,17 til 1,3 timer (10 til 75 minutter), avhengig av kroppsvekt (se tabell 6 og 7 nedenfor).

**Tabell 6: Doseadministreringshastighet for Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Startdose (mg) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) | Vedlikeholdsdose (mg) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>b</sup>          | 600            | 45 (0,8)                                   | 600                   | 45 (0,8)                                   |
| ≥ 20 til < 30 <sup>b</sup>          | 900            | 35 (0,6)                                   | 2100                  | 75 (1,3)                                   |
| ≥ 30 til < 40 <sup>b</sup>          | 1200           | 31 (0,5)                                   | 2700                  | 65 (1,1)                                   |
| ≥ 40 til < 60                       | 2400           | 45 (0,8)                                   | 3000                  | 55 (0,9)                                   |
| ≥ 60 til < 100                      | 2700           | 35 (0,6)                                   | 3300                  | 40 (0,7)                                   |
| ≥ 100                               | 3000           | 25 (0,4)                                   | 3600                  | 30 (0,5)                                   |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 7: Doseadministreringshastighet for supplerende doser med Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvektområde (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dose <sup>b</sup> (mg) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) |
|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                      | 600                                | 15 (0,25)                                  |
|                                    | 1200                               | 25 (0,42)                                  |
|                                    | 1500                               | 30 (0,5)                                   |
| ≥ 60 til < 100                     | 600                                | 12 (0,20)                                  |
|                                    | 1500                               | 22 (0,36)                                  |
|                                    | 1800                               | 25 (0,42)                                  |
| ≥ 100                              | 600                                | 10 (0,17)                                  |
|                                    | 1500                               | 15 (0,25)                                  |
|                                    | 1800                               | 17 (0,28)                                  |

<sup>a</sup> Kroppsvekt på behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Se tabell 4 for valg av supplerende dose med ravulizumab.

### Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Ultomiris konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning finnes i 30 ml hetteglass (10 mg/ml), og må fortynnes til en sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml. Etter fortynning skal Ultomiris administreres ved intravenøs infusjon ved hjelp av en sprøytepumpe eller en infusjonspumpe over en minimumsperiode på 0,4 til 3,3 timer (22 til 194 minutter), avhengig av kroppsvekt (se tabell 8 og 9 nedenfor).

**Tabell 8: Doseadministreringshastighet for Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Startdose (mg) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) | Vedlikeholdsdose (mg) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>b</sup>          | 600            | 113 (1,9)                                  | 600                   | 113 (1,9)                                  |
| ≥ 20 til < 30 <sup>b</sup>          | 900            | 86 (1,5)                                   | 2100                  | 194 (3,3)                                  |
| ≥ 30 til < 40 <sup>b</sup>          | 1200           | 77 (1,3)                                   | 2700                  | 167 (2,8)                                  |
| ≥ 40 til < 60                       | 2400           | 114 (1,9)                                  | 3000                  | 140 (2,3)                                  |
| ≥ 60 til < 100                      | 2700           | 102 (1,7)                                  | 3300                  | 120 (2,0)                                  |
| ≥ 100                               | 3000           | 108 (1,8)                                  | 3600                  | 132 (2,2)                                  |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 9: Doseadministrasjonshastighet for supplerende doser med Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvektområde (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dose <sup>b</sup> (mg) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) |
|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                      | 600                                | 30 (0,5)                                   |
|                                    | 1200                               | 60 (1,0)                                   |
|                                    | 1500                               | 72 (1,2)                                   |
| ≥ 60 til < 100                     | 600                                | 23 (0,4)                                   |
|                                    | 1500                               | 60 (1,0)                                   |
|                                    | 1800                               | 65 (1,1)                                   |
| ≥ 100                              | 600                                | 22 (0,4)                                   |
|                                    | 1500                               | 60 (1,0)                                   |
|                                    | 1800                               | 65 (1,1)                                   |

<sup>a</sup> Kroppsvekt på behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Se tabell 4 for valg av supplerende dose med ravulizumab.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med aktiv *Neisseria meningitidis*-infeksjon ved behandlingsstart (se pkt. 4.4).
- Pasienter som ikke nylig er vaksinert mot *Neisseria meningitidis*, med mindre de får profylaktisk behandling med relevante antibiotika fram til 2 uker etter vaksinasjon (se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

## Alvorlig meningokokkinfeksjon

På grunn av virkningsmekanismen gjør bruk av ravulizumab pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon/sepsis (*Neisseria meningitidis*). Meningokokksykdom forårsaket av enhver serogruppe kan oppstå (se pkt. 4.8). For å redusere infeksjonsrisikoen må alle pasienter vaksineres mot meningokokkinfeksjoner minst to uker før oppstart med ravulizumab, med mindre risikoen ved å utsette ravulizumabbehandling oppveier risikoen for å få en meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter ravulizumabbehandling mindre enn 2 uker etter at de har fått en meningokokkvaksine, må få behandling med relevante profylaktiske antibiotika fram til 2 uker etter vaksinasjon. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y, W135 og B, hvis tilgjengelige, anbefales til forebygging av vanlige patogene meningokokks serogruupper. Pasienter må vaksineres eller revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale vaksinasjonsretningslinjer. Hvis pasienten bytter fra ekulizumabbehandling, skal legen verifisere at meningokokkvaksinasjon er oppdatert i henhold til nasjonale vaksinasjonsretningslinjer.

Vaksinasjon er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner/sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med ravulizumab og hos pasienter behandlet med andre terminal komplementhemmere. Alle pasienter skal overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon og sepsis, utredes umiddelbart ved mistanke om infeksjon og behandles med relevante antibiotika. Pasienter skal informeres om slike tegn og symptomer og at legehjelp skal søkes umiddelbart. Leger skal gi pasienter en pasientinformasjonsbrosjyre og et pasientkort.

## Immunisering

Før oppstart av ravulizumabbehandling anbefales det at pasienter starter med immunisering i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering.

Vaksinasjon kan aktivere komplement ytterligere. Som følge av dette kan pasienter med komplementmedierte sykdommer oppleve økte tegn og symptomer på sin underliggende sykdom. Pasienter skal derfor overvåkes nøye for sykdomssymptomer etter anbefalt vaksinasjon.

Pasienter under 18 år skal vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner, og de nasjonale vaksinasjonsanbefalingene for den enkelte aldersgruppe skal følges nøye.

## Andre systemiske infeksjoner

Ravulizumabbehandling skal administreres med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner. Ravulizumab blokkerer aktivering av det terminale komplement, og pasienter kan derfor være mer utsatt for infeksjoner forårsaket av *Neisseria*-arter og innkapslede bakterier. Alvorlige infeksjoner med *Neisseria*-arter (andre enn *Neisseria meningitidis*), inkludert disseminerte gonokokkinfeksjoner, er rapportert.

Pasienter skal få informasjon i pakningsvedlegget for å øke oppmerksomheten rundt mulige alvorlige infeksjoner og deres tegn og symptomer. Leger skal gi pasienter råd om forebygging av gonoré.

## Infusjonsrelaterte reaksjoner

Administrasjon av ravulizumab kan medføre systemiske infusjonsrelaterte reaksjoner og allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.8).

Ved systemiske infusjonsrelaterte reaksjoner med tegn på kardiovaskulær ustabilitet eller respirasjonshemming, skal administrasjon av ravulizumab avbrytes og nødvendige støttetiltak iverksettes.

### Seponering av behandling ved PNH

Hvis pasienter med PNH seponerer behandling med ravulizumab, bør de overvåkes nøye for tegn og symptomer på alvorlig intravaskulær hemolyse, identifisert ved forhøyet LDH-nivå (laktatdehydrogenase) sammen med plutselig fall i PNH-klonestørrelse eller hemoglobin, eller tilbakefall av symptomer som fatigue, hemoglobinuri, abdominalsmerter, kortpustethet (dyspné), store karkomplikasjoner (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon. Alle pasienter som seponerer ravulizumab skal overvåkes i minst 16 uker for å oppdage eventuell hemolyse og andre reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på hemolyse oppstår etter seponering, inkludert forhøyet LDH, skal det overveies å gjenoppta behandling med ravulizumab.

### Seponering av behandling ved aHUS

Det finnes ingen spesifikke data om seponering av ravulizumab. I en langtids, prospektiv observasjonsstudie medførte seponering av behandling med C5-komplementhemmer (ekulizumab) 13,5 ganger høyere insidens av TMA-tilbakefall samt en tendens til redusert nyrefunksjon sammenlignet med pasienter som fortsatte med behandling.

Hvis pasienter må seponere behandling med ravulizumab, bør de overvåkes nøye og regelmessig for tegn og symptomer på TMA. Overvåkning kan imidlertid være utilstrekkelig med tanke på å forutsi eller forebygge alvorlige TMA-komplikasjoner.

TMA-komplikasjoner etter seponering kan identifiseres hvis noe av følgende observeres:

- Minst to av følgende laboratorieresultater observert samtidig: en reduksjon i trombocytntall på 25 % eller mer sammenlignet med baseline eller med maksimalt trombocytntall under ravulizumabbehandling; en økning i serumkreatinin på 25 % eller mer sammenlignet med baseline eller med nadirverdi under ravulizumabbehandling; eller en økning i serumnivå av LDH på 25 % eller mer sammenlignet med baseline eller med nadirverdi under ravulizumabbehandling (resultater skal bekreftes med ny måling),
- noen av følgende symptomer på TMA: endring i sinnstilstand eller krampeanfallet eller andre ekstrarenale TMA-manifestasjoner, inkludert kardiovaskulære forstyrrelser, perikarditt, gastrointestinale symptomer/diaré; eller trombose.

Hvis TMA-komplikasjoner oppstår etter seponering av ravulizumab, skal det overveies å gjenoppta behandling med ravulizumab, ved å begynne med startdosen og vedlikeholdsdosen (se pkt. 4.2).

### Seponering av behandling ved gMG

Tatt i betraktning at gMG er en kronisk sykdom, bør pasienter som drar nytte av behandling med ravulizumab og avbryter behandlingen, overvåkes for symptomer på den underliggende sykdommen. Hvis symptomer på gMG oppstår etter seponering, bør man vurdere å starte behandlingen med ravulizumab på nytt.

### Seponering av behandling ved NMOSD

Tatt i betraktning at NMOSD er en kronisk sykdom, bør pasienter som drar nytte av behandling med ravulizumab og avbryter behandlingen, overvåkes for symptomer på tilbakefall av NMOSD. Hvis symptomer på tilbakefall av NMOSD oppstår etter seponering, bør man vurdere å starte behandlingen med ravulizumab på nytt.

### Bytte fra ekulizumab til ravulizumab

Hos gMG-pasienter som ikke responderer på ekulizumab i godkjent doseringsregime, anbefales ikke behandling med ravulizumab.

### Natriuminnhold

*Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning inneholder dette legemidlet 0,18 g natrium per 72 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 9,1 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### *Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning*

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning inneholder dette legemidlet 2,65 g natrium per 720 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 133 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på ravulizumabs mulige hemmende effekt på komplementavhengig cytotoxicitet av rituximab, kan ravulizumab redusere forventet farmakodynamisk effekt av rituximab.

Se pkt. 4.2 for veiledning i tilfelle samtidig behandling med PE, PP eller IVIg.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandling og opptil 8 måneder etter behandling.

#### Graviditet

Det er ingen kliniske data på bruk av ravulizumab hos gravide kvinner.

Ingen prekliniske reproduksjonstoksikologistudier har blitt utført med ravulizumab (se pkt. 5.3). Det har blitt utført reproduksjonstoksikologistudier hos mus med det murine surrogatmolekylet BB5.1, som undersøkte effekten av C5-blokade på reproduksjonssystemet. Ingen spesifikk testsubstansrelatert reproduksjonstoksikositet ble identifisert i disse studiene. Det er kjent at humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker, og ravulizumab vil dermed kunne medføre hemming av det terminale komplement i fostersirkulasjonen.

Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksikositet (se pkt. 5.3).

Hos gravide kvinner kan bruk av ravulizumab overveies etter en vurdering av risiko og fordeler.

#### Amming

Det er ukjent om ravulizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Prekliniske reproduksjonstoksikologistudier utført hos mus med det murine surrogatmolekylet BB5.1 identifiserte ingen skadelig effekt på avkom som følge av inntak av melk fra behandlede mordyr.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Da mange legemidler og immunglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker, og på grunn av faren for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal amming opphøre under behandling med ravulizumab og opptil 8 måneder etter behandling.

#### Fertilitet

Ingen spesifikke prekliniske fertilitetsstudier har blitt utført med ravulizumab.

Prekliniske reproduksjonstoksikologistudier utført hos mus med et murint surrogatmolekyl (BB5.1) identifiserte ingen skadelig effekt på fertilitet hos behandlede hunn- eller hanndyr.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ultomiris har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene med ravulizumab (intravenøs formulering) er hodepine (26,6 %), nasofaryngitt (17,5 %), infeksjon i øvre luftveier (16,8 %), diaré (14,2 %), pyreksi (12,2 %), kvalme (12,2 %), artralgi (11,3 %), fatigue (11,2 %), rygg smerter (10,4 %) og abdominalsmerter (10,1 %). De alvorligste bivirkningene er meningokokkinfeksjon (0,6 %), inkludert meningokokksepsis og meningokokkencefalitt (se pkt. 4.4).

### Bivirkningstabell

Tabell 10 angir bivirkningene observert i kliniske studier og erfaringer etter markedsføring (intravenøse formuleringer).

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser (SOC) og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 10: Bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring**

| MedDRA organklasser                                               | Svært vanlige<br>( $\geq 1/10$ )          | Vanlige<br>( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )     | Mindre vanlige<br>( $\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$ )                |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                               | Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt | Urinveisinfeksjon                            | Meningokokkinfeksjon <sup>a</sup> , gonokokkinfeksjon <sup>b</sup> |
| Forstyrrelser i immunsystemet                                     |                                           | Overfølsomhet <sup>d</sup>                   | Anafylaktisk reaksjon <sup>c</sup>                                 |
| Nevrologiske sykdommer                                            | Hodepine                                  | Svimmelhet                                   |                                                                    |
| Gastrointestinale sykdommer                                       | Diaré, kvalme, abdominalsmerter           | Oppkast, dyspepsi                            |                                                                    |
| Hud- og underhudssykdommer                                        |                                           | Urtikaria, utslett, pruritus                 |                                                                    |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         | Artralgi, rygg smerter                    | Myalgi, muskelpasmer                         |                                                                    |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet         | Pyreksi, fatigue                          | Influensalignende sykdom, frysninger, asteni |                                                                    |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer |                                           | Infusjonsrelaterte reaksjoner                |                                                                    |

<sup>a</sup> Meningokokkinfeksjon inkluderer foretrukne betegnelser for meningokokkinfeksjon, meningokokksepsis og meningokokkencefalitt.

<sup>b</sup> Gonokokkinfeksjon inkluderer disseminert gonokokkinfeksjon.

<sup>c</sup> Estimert fra erfaring etter markedsføring.

<sup>d</sup> Overfølsomhet er en gruppebetegnelse for den foretrukne betegnelsen legemiddeloverfølsomhet med årsakssammenheng og den foretrukne betegnelsen overfølsomhet.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Meningokokkinfeksjon/sepsis/encefalitt*

Vaksinasjon reduserer, men eliminerer ikke, risikoen for meningokokkinfeksjoner. I kliniske studier fikk  $< 1\%$  av pasientene alvorlige meningokokkinfeksjoner under behandling med ravulizumab; alle var voksne pasienter med PNH eller NMOSD som hadde blitt vaksinert.

Se pkt. 4.4 for informasjon om forebygging og behandling av mistenkt meningokokkinfeksjon. Hos pasienter behandlet med ravulizumab forekommer meningokokkinfeksjoner i form av meningokokksepsis og meningokokkencefalitt. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon og rådes til å søke legehjelp umiddelbart.

#### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

I kliniske studier var infusjonsrelaterte reaksjoner vanlige ( $\geq 1\%$ ). Disse reaksjonene, som var av mild til moderat alvorlighetsgrad og forbigående, inkluderte smerter i ryggen, abdominalsmerter, muskelkramper, blodtrykksfall, blodtrykksøkning, stivhet, ubehag i lemmer, legemiddeloverfølsomhet (allergisk reaksjon), dysgeusi (dårlig smak) og søvnighet. Disse reaksjonene krevde ikke seponering av ravulizumab.

#### *Immunogenitet*

I PNH-studier av voksne pasienter (N = 475), en pediatrik PNH-studie (N = 13), aHUS-studier (N = 89), en gMG-studie (N = 86) og en NMOSD-studie (N = 58) er 2 (0,3 %) tilfeller av utvikling av behandlingsrelatert antistoff mot legemidlet rapportert med ravulizumab (1 voksen pasient med PNH og 1 voksen pasient med aHUS). Disse antistoffene mot legemidlet var av forbigående karakter med lav titer, og korrelerte ikke med klinisk respons eller bivirkninger.

#### Pediatrik populasjon

##### *Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)*

Hos pediatrike PNH-pasienter (i alderen 9 til 17 år) inkludert i den pediatrike PNH-studien (ALXN1210-PNH-304), var sikkerhetsprofilen tilsynelatende tilsvarende den som er sett hos voksne PNH-pasienter. De vanligste bivirkningene rapportert hos pediatrike PNH-pasienter, var abdominal smerte og nasofaryngitt, som forekom hos 2 pasienter (15,4 %).

##### *Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)*

Hos pediatrike pasienter med holdepunkter for aHUS (i alderen 10 måneder til under 18 år) inkludert i ALXN1210-aHUS-312-studien, var sikkerhetsprofilen til ravulizumab tilsynelatende tilsvarende den som er sett hos voksne pasienter med holdepunkter for aHUS. Sikkerhetsprofilen synes å være lik i de forskjellige pediatrike aldersgruppene. Sikkerhetsdata for pasienter under 2 år er begrenset til fire pasienter. Den vanligste bivirkningen rapportert hos pediatrike pasienter, var pyreksi (32,3 %).

##### *Generalisert myasthenia gravis (gMG)*

Ravulizumab har ikke blitt studert hos pediatrike pasienter med gMG.

##### *Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD)*

Ravulizumab har ikke blitt studert hos pediatrike pasienter med NMOSD.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Pasienter som får overdosering skal få infusjonen avbrutt umiddelbart og overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressiver, selektive immunsuppressiver, ATC-kode: L04AA43

#### Virkningsmekanisme

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff IgG<sub>2/4K</sub> som bindes spesifikt til komplementprotein C5, og dermed hindrer at det spaltes til C5a (det proinflammatoriske anafylatoksinet) og C5b (den første subenheten i membranangrep-komplekset [MAC eller C5b-9]), og hindrer dannelse av C5b-9. Ravulizumab bevarer de tidlige komponentene i komplementaktivering som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser.

#### Farmakodynamiske effekter

Etter ravulizumabbehandling hos både voksne og pediatriske komplementhemmer-naive pasienter og ekulizumab-erfarne pasienter med PNH i fase 3-studier, ble det observert umiddelbar, fullstendig og vedvarende hemming av fritt C5 i serum (konsentrasjon < 0,5 mikrog/ml) på slutten av første infusjon, som vedvarte gjennom hele behandlingsperioden på 26 uker hos alle pasienter. Umiddelbar og fullstendig hemming av fritt C5 i serum ble også observert hos voksne og pediatriske pasienter med aHUS, hos voksne pasienter med gMG og hos voksne pasienter med NMOSD innen slutten av første infusjon og gjennom hele den primære behandlingsperioden.

Graden og varigheten av den farmakodynamiske responsen hos pasienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD var eksponeringsavhengig for ravulizumab. Fritt C5-nivå under 0,5 mikrog/ml korrelerte med maksimal intravaskulær hemolysekontroll og komplett hemming av det terminale komplement. Ved gMG fører terminal komplementaktivering til MAC-avsetning i den nevromuskulære koblingen og hemming av nevromuskulær overføring. Hos pasienter med NMOSD medfører terminal komplementaktivering dannelse av MAC og C5a-avhengig inflammasjon, astrocyttnekrose og skade på omkringliggende gliaceller og nevroner.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)*

Sikkerhet og effekt av ravulizumab hos voksne pasienter med PNH ble undersøkt i to åpne, randomiserte fase 3-studier med aktiv kontroll:

- en studie av voksne pasienter med PNH som var naive for komplementhemmer-behandling,
- en studie av ekulizumab-erfarne, voksne pasienter med PNH som var klinisk stabile etter behandling med ekulizumab i minst de siste 6 månedene.

Ravulizumab ble dosert i henhold til den anbefalte doseringen beskrevet i pkt. 4.2 (4 infusjoner av ravulizumab over 26 uker), mens ekulizumab ble administrert i henhold til det godkjente doseringsregimet for ekulizumab med 600 mg hver uke de første 4 ukene og så 900 mg hver 2. uke (15 infusjoner over 26 uker).

Pasienter ble vaksinert mot meningokokkinfeksjon før eller ved tidspunktet for oppstart av behandling med ravulizumab eller ekulizumab, eller fikk profylaktisk behandling med relevante antibiotika til 2 uker etter vaksinasjon.

Det var ingen vesentlige forskjeller i demografi eller baselinekarakteristika mellom behandlingsgruppene med ravulizumab og ekulizumab i noen av fase 3-studiene. Tolv-måneders transfusjonsanamnese var lik i behandlingsgruppene med ravulizumab og ekulizumab i hver av fase 3-studiene.

##### Studie av komplementhemmer-naive, voksne pasienter med PNH (ALXN1210-PNH-301)

Studien av komplementhemmer-naive pasienter var en 26 ukers, multisenter, åpen, randomisert fase 3-studie med aktiv kontroll gjennomført med 246 pasienter som var naive for komplementhemmer-behandling før inklusjon i studien. For å kunne inkluderes i denne studien måtte pasientene ha påvist

høy sykdomsaktivitet, definert som LDH-nivå  $\geq 1,5 \times$  øvre normalgrense (ULN) ved screening samt forekomst av 1 eller flere av følgende PNH-relaterte tegn eller symptomer siste 3 måneder før screening: fatigue, hemoglobinuri, abdominalsmerter, kortpustethet (dyspné), anemi (hemoglobin  $< 10$  g/dl), anamnese med en stor karkomplikasjon (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon; eller anamnese med transfusjon av pakkede røde blodceller (pRBC) som følge av PNH.

Mer enn 80 % av pasientene i begge behandlingsgrupper hadde en anamnese med transfusjon siste 12 måneder før inklusjon i studien. Hoveddelen av populasjonen i studien av komplementhemmer-naive pasienter var svært hemolytiske ved baseline; 86,2 % av de inkluderte pasientene hadde forhøyet LDH  $\geq 3 \times$  ULN, som er en direkte måling av intravaskulær hemolyse, i forbindelse med PNH.

Tabell 11 viser baselinekarakteristika for PNH-pasienter inkludert i studien av komplementhemmer-naive pasienter, uten åpenbare klinisk relevante forskjeller observert mellom behandlingsgruppene.

**Tabell 11: Baselinekarakteristika i studien av komplementhemmer-naive pasienter**

| Parametre                                                                                           | Statistikk                                    | Ravulizumab<br>(N = 125)           | Ekulizumab<br>(N = 121)            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Alder (år) ved PNH-diagnose                                                                         | Gjennomsnitt<br>(SD)<br>Median<br>Min., maks. | 37,9 (14,90)<br><br>34,0<br>15, 81 | 39,6 (16,65)<br><br>36,5<br>13, 82 |
| Alder (år) ved første infusjon i studien                                                            | Gjennomsnitt<br>(SD)<br>Median<br>Min., maks. | 44,8 (15,16)<br><br>43,0<br>18, 83 | 46,2 (16,24)<br><br>45,0<br>18, 86 |
| Kjønn (n, %)                                                                                        | Mann<br>Kvinne                                | 65 (52,0)<br>60 (48,0)             | 69 (57,0)<br>52 (43,0)             |
| LDH-nivå før behandling                                                                             | Gjennomsnitt<br>(SD)<br>Median                | 1633,5 (778,75)<br><br>1513,5      | 1578,3 (727,06)<br><br>1445,0      |
| Antall pasienter med transfusjon av pakkede røde blodceller (pRBC) siste 12 måneder før første dose | n (%)                                         | 103 (82,4)                         | 100 (82,6)                         |
| Enheter med pRBC transfundert siste 12 måneder før første dose                                      | Totalt<br>Gjennomsnitt<br>(SD)<br>Median      | 925<br>9,0 (7,74)<br>6,0           | 861<br>8,6 (7,90)<br>6,0           |
| Total PNH RBC-klonestørrelse                                                                        | Median                                        | 33,6                               | 34,2                               |
| Total PNH granulocyttklonestørrelse                                                                 | Median                                        | 93,8                               | 92,4                               |
| Pasienter med en PNH-komplikasjon <sup>a</sup> før informert samtykke                               | 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)                          |
| Nyresvikt                                                                                           |                                               | 19 (15,2)                          | 11 (9,1)                           |
| Myelodysplastisk syndrom                                                                            |                                               | 7 (5,6)                            | 6 (5,0)                            |
| Svangerskapskomplikasjon                                                                            |                                               | 3 (2,4)                            | 4 (3,3)                            |
| Annet <sup>b</sup>                                                                                  |                                               | 27 (21,6)                          | 13 (10,7)                          |

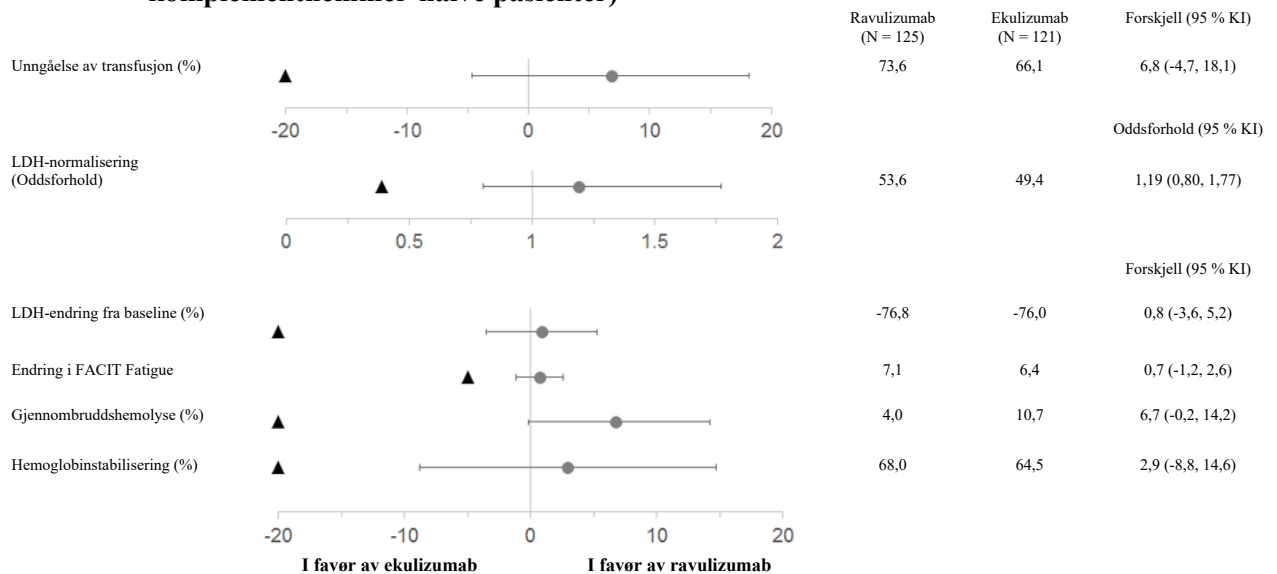
<sup>a</sup> Basert på anamnese.

<sup>b</sup> «Annet» som spesifisert i pasientskjema (CRF) omfattet trombocytopeni, kronisk nyresykdom og pancytopeni, samt en rekke andre tilstander.

De koprime endepunktene var unngåelse av transfusjon samt hemolyse målt direkte som normalisering av LDH-nivå (LDH-nivå  $\leq 1 \times$  ULN; ULN for LDH er 246 E/l). De viktigste sekundære endepunktene omfattet prosentvis endring fra baseline i LDH-nivå, endring i livskvalitet (FACIT-Fatigue), andel av pasienter med gjennombruddshemolyse og andel av pasienter med stabilisert hemoglobin.

Ravulizumab var non-inferior sammenlignet med ekulizumab for begge koprime endepunkter, unngåelse av pRBC-transfusjon i henhold til protokollspesifiserte retningslinjer og LDH-normalisering fra dag 29 til dag 183, og for alle de fire viktigste sekundære endepunktene (figur 1).

**Figur 1: Analyse av koprime og sekundære endepunkter – fullt analysesett (studien av komplementhemmer-naive pasienter)**



Merk: Svart trekant indikerer non-inferioritetsgrenser, og grå prikker indikerer punkttestimater

Merk: LDH = laktatdehydrogenase, KI = konfidensintervall, FACIT = funksjonell vurdering av kronisk sykdomsbehandling.

#### Studie av voksne PNH-pasienter tidligere behandlet med ekulizumab (ALXN1210-PNH-302)

Studien av ekulizumab-erfarne pasienter var en 26 ukers, multisenter, åpen, randomisert fase 3-studie med aktiv kontroll gjennomført med 195 pasienter med PNH som var klinisk stabile ( $LDH \leq 1,5 \times ULN$ ) etter behandling med ekulizumab i minst de siste 6 månedene.

PNH-anamnesen var lik i behandlingsgruppene med ravulizumab og ekulizumab. Tolv måneders transfusjonsanamnese var lik i behandlingsgruppene med ravulizumab og ekulizumab, og mer enn 87 % av pasientene i begge behandlingsgrupper hadde ikke fått en transfusjon de siste 12 månedene før inklusjon i studien. Gjennomsnittlig total PNH RBC-klonestørrelse var 60,05 %, gjennomsnittlig total PNH granulocyttklonestørrelse var 83,30 % og gjennomsnittlig total PNH monocyttyklonestørrelse var 85,86 %.

Tabell 12 viser baselinekarakteristika for PNH-pasienter inkludert i studien av ekulizumab-erfarne pasienter, uten åpenbare klinisk relevante forskjeller observert mellom behandlingsgruppene.

**Tabell 12: Baselinekarakteristika i studien av ekulizumab-erfarne pasienter**

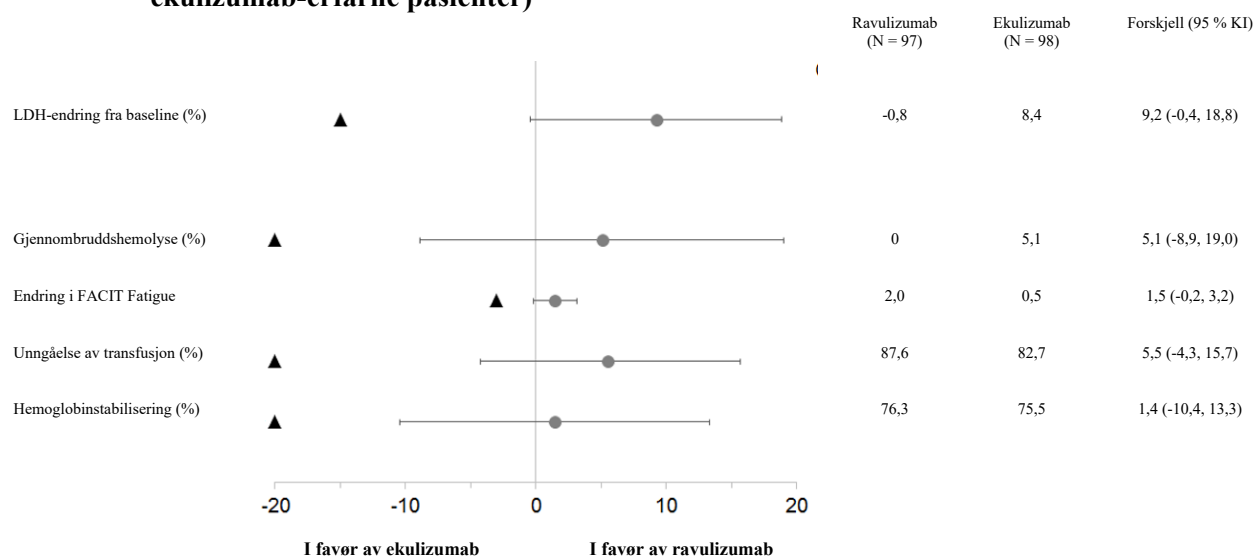
| Parametre                                                                          | Statistikk                                 | Ravulizumab<br>(N = 97)        | Ekulizumab<br>(N = 98)         |
|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Alder (år) ved PNH-diagnose                                                        | Gjennomsnitt (SD)<br>Median<br>Min., maks. | 34,1 (14,41)<br>32,0<br>6, 73  | 36,8 (14,14)<br>35,0<br>11, 74 |
| Alder (år) ved første infusjon i studien                                           | Gjennomsnitt (SD)<br>Median<br>Min., maks. | 46,6 (14,41)<br>45,0<br>18, 79 | 48,8 (13,97)<br>49,0<br>23, 77 |
| Kjønn (n, %)                                                                       | Mann<br>Kvinne                             | 50 (51,5)<br>47 (48,5)         | 48 (49,0)<br>50 (51,0)         |
| LDH-nivå før behandling                                                            | Gjennomsnitt (SD)<br>Median                | 228,0 (48,71)<br>224,0         | 235,2 (49,71)<br>234,0         |
| Antall pasienter med pRBC-/fullblodstransfusjoner siste 12 måneder før første dose | n (%)                                      | 13 (13,4)                      | 12 (12,2)                      |
| Enheter med pRBC/fullblod transfundert siste 12 måneder før første dose            | Totalt<br>Gjennomsnitt (SD)<br>Median      | 103<br>7,9 (8,78)<br>4,0       | 50<br>4,2 (3,83)<br>2,5        |
| Pasienter med en PNH-komplikasjon <sup>a</sup> før informert samtykke              | 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)                      |
| Nyresvikt                                                                          |                                            | 11 (11,3)                      | 7 (7,1)                        |
| Myelodysplastisk syndrom                                                           |                                            | 3 (3,1)                        | 6 (6,1)                        |
| Svangerskapskomplikasjon                                                           |                                            | 4 (4,1)                        | 9 (9,2)                        |
| Annet <sup>b</sup>                                                                 |                                            | 14 (14,4)                      | 14 (14,3)                      |

<sup>a</sup> Basert på anamnese.

<sup>b</sup> «Annet»-kategorien omfattet nøytropeni, nyredysfunksjon og trombopeni, samt en rekke andre tilstander.

Det primære endepunktet var hemolyse målt som prosentvis LDH-endering fra baseline. Sekundære endepunkter omfattet andel av pasienter med gjennombruddshemolyse, livskvalitet (FACIT-Fatigue), unngåelse av transfusjon (TA) og andel av pasienter med stabilisert hemoglobin.

Ravulizumab var non-inferior sammenlignet med ekulizumab for det primære endepunktet, prosentvis LDH-endering fra baseline til dag 183, og for alle de fire viktigste sekundære endepunktene (figur 2).

**Figur 2: Analyse av primært og sekundære endepunkter – fullt analysesett (studien av ekulizumab-erfarne pasienter)**

Merk: Svart trekant indikerer non-inferioritetsgrenser, og grå prikker indikerer punktestimater  
Merk: LDH = laktatdehydrogenase, KI = konfidensintervall.

Den endelige effektanalysen for studien inkluderte alle pasienter noen gang er behandlet med ravulizumab (n = 192), og hadde en median behandlingsvarighet på 968 dager. Den endelige analysen bekreftet at respons på ravulizumabbehandling observert under den primære evalueringsperioden vedvarte gjennom hele studien.

#### *Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)*

#### Studie av voksne pasienter med aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Studien med voksne var en multisenter, fase 3-studie med én behandlingsgruppe, gjennomført hos pasienter med dokumentert aHUS som var behandlingsnaive for komplementhemmere før inklusjon i studien og hadde holdepunkter for trombotisk mikroangiopati (TMA). Studien besto av en 26 uker lang innledende evalueringsperiode, og pasientene kunne gå over i en forlengelsesperiode på opptil 4,5 år.

Totalt 58 pasienter med dokumentert aHUS ble inkludert. Inklusjonskriteriene utelukket pasienter med TMA som følge av trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytisk uremisk syndrom relatert til Shigatoksin-produserende *Escherichia coli* (STEC HUS). To pasienter ble ekskludert fra fullt analysesett på grunn av bekreftet STEC HUS-diagnose. Nittitre prosent av pasientene hadde ekstrarenale tegn (kardiovaskulære, pulmonale, sentralnervøse, gastrointestinale, hud, skjelettmuskulatur) eller symptomer på aHUS ved baseline.

Tabell 13 viser demografiske og baselinekarakteristika for de 56 voksne pasientene inkludert i studie ALXN1210-aHUS-311 som utgjorde fullt analysesett.

**Tabell 13: Baselinekarakteristika i studien med voksne**

| Parametre                              | Statistikk                       | Ravulizumab<br>(N = 56)    |
|----------------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Alder ved første infusjon (år)         | Gjennomsnitt (SD)<br>Min., maks. | 42,2 (14,98)<br>19,5, 76,6 |
| Kjønn                                  |                                  |                            |
| Mann                                   | n (%)                            | 19 (33,9)                  |
| Etnisitet <sup>a</sup>                 | n (%)                            |                            |
| Asiatisk                               |                                  | 15 (26,8)                  |
| Kaukasisk                              |                                  | 29 (51,8)                  |
| Annet                                  |                                  | 12 (21,4)                  |
| Transplantasjonshistorie               | n (%)                            | 8 (14,3)                   |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod | n<br>Median (min., maks.)        | 56<br>95,25 (18, 473)      |
| Hemoglobin (g/l) blod                  | n<br>Median (min., maks.)        | 56<br>85,00 (60,5, 140)    |
| LDH (E/l) serum                        | n<br>Median (min., maks.)        | 56<br>508,00 (229,5, 3249) |
| eGFR (ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> )  | n (%)<br>Median (min., maks.)    | 55<br>10,00 (4, 80)        |
| Pasienter i dialyse                    | N (%)                            | 29 (51,8)                  |
| Pasienter post-partum                  | N (%)                            | 8 (14,3)                   |

Merk: Prosentandel er basert på totalt antall pasienter.

Forkortelser: eGFR = estimert glomerulær filtrasjonshastighet, LDH = laktatdehydrogenase, maks. = maksimum; min. = minimum.

Det primære endepunktet var komplett TMA-respons i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden, bekreftet som normalisering av hematologiske parametre (trombocytall  $\geq 150 \times 10^9/l$  og LDH  $\leq 246$  E/l) og  $\geq 25$  % bedring i serumkreatinin fra baseline. Pasienter måtte oppfylle alle kriterier for komplett TMA-respons ved 2 separate målinger foretatt med minst 4 ukers (28 dagers) mellomrom, og eventuelle målinger mellom disse.

Komplett TMA-respons ble observert hos 30 av de 56 pasientene (53,6 %) i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden, som vist i tabell 14.

**Tabell 14: Komplett TMA-respons og komplett TMA-responskomponentanalyse i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden (ALXN1210-aHUS-311)**

|                                              | Totalt | Responder |                              |
|----------------------------------------------|--------|-----------|------------------------------|
|                                              |        | n         | Andel (95 % KI) <sup>a</sup> |
| Komplett TMA-respons                         | 56     | 30        | 0,536 (0,396, 0,675)         |
| Komponenter i komplett TMA-respons           |        |           |                              |
| Normalisering av trombocytaltall             | 56     | 47        | 0,839 (0,734, 0,944)         |
| LDH-normalisering                            | 56     | 43        | 0,768 (0,648, 0,887)         |
| ≥ 25 % bedring i serumkreatinin fra baseline | 56     | 33        | 0,589 (0,452, 0,727)         |
| Hematologisk normalisering                   | 56     | 41        | 0,732 (0,607, 0,857)         |

<sup>a</sup>95 % KI for andel er basert på den asymptotiske Gauss-tilnæringsmetoden med en kontinuitetskorreksjon. Forkortelser: KI = konfidensintervall, LDH = laktatdehydrogenase, TMA = trombotisk mikroangiopati.

Ytterligere fire pasienter hadde en komplett TMA-respons som ble bekreftet etter den 26 uker lange innledende evalueringsperioden (med komplett TMA-respons på dag 169, 302, 401 og 407), som resulterte i komplett TMA-respons hos totalt 34 av 56 pasienter (60,7 %, 95 % KI: 47,0 %, 74,4 %). Enkeltkomponentrespons økte til 48 (85,7 %, 95 % KI: 75,7 %, 95,8 %) pasienter for normalisering av trombocytaltall, 47 (83,9 %, 95 % KI: 73,4 %, 94,4 %) pasienter for LDH-normalisering og 35 (62,5 %, 95 % KI: 48,9 %, 76,1 %) pasienter for bedring av nyrefunksjon.

Komplett TMA-respons ble oppnådd etter en median tid på 86 dager (7 til 169 dager). En økning i gjennomsnittlig trombocytaltall ble observert kort tid etter oppstart med ravulizumab, med økning fra  $118,52 \times 10^9/l$  ved baseline til  $240,34 \times 10^9/l$  på dag 8 og vedvarende over  $227 \times 10^9/l$  ved alle påfølgende legebesøk i den innledende evalueringsperioden (26 uker). Tilsvarende ble gjennomsnittlig LDH-verdi redusert fra baseline i løpet av de første 2 behandlingsmånedene, noe som vedvarte gjennom den innledende evalueringsperioden (26 uker).

Av pasientene med CKD-stadium 5, viste 67,6 % (23/24) en forbedring på ett eller flere CKD-stadier. Forbedring i stadium av kronisk nyresykdom fortsatte hos mange pasienter (19/30) etter oppnådd komplett TMA-respons i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden. Sytten av de 29 pasientene som trengte dialyse ved studiestart, kunne avslutte dialyse innen slutten av tilgjengelig oppfølging, mens 6 av 27 pasienter som ikke var i dialyse ved baseline, var i dialyse ved siste tilgjengelige oppfølging. Tabell 15 oppsummerer de sekundære effektresultatene for studie ALXN1210-aHUS-311.

**Tabell 15: Sekundære effektresultater for studie ALXN1210-aHUS-311**

| Parametre                                                                                                     | Studie ALXN1210-aHUS-311<br>(N = 56) |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Hematologiske TMA-parametre, dag 183                                                                          | Observert verdi (n = 48)             | Endring fra baseline (n = 48) |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod                                                                        |                                      |                               |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 237,96 (73,528)                      | 114,79 (105,568)              |
| Median                                                                                                        | 232,00                               | 125,00                        |
| LDH (E/l) serum                                                                                               |                                      |                               |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 194,46 (58,099)                      | -519,83 (572,467)             |
| Median                                                                                                        | 176,50                               | -310,75                       |
| Økning i hemoglobin $\geq$ 20 g/l fra baseline med bekreftende resultat gjennom innledende evalueringsperiode |                                      |                               |
| m/n                                                                                                           | 40/56                                |                               |
| Andel (95 % KI)**                                                                                             | 0,714 (0,587, 0,842)                 |                               |
| Endring i CKD-stadium fra baseline, dag 183                                                                   |                                      |                               |
| Bedret <sup>a</sup>                                                                                           |                                      |                               |
| m/n                                                                                                           | 32/47                                |                               |
| Andel (95 % KI)*                                                                                              | 0,681 (0,529, 0,809)                 |                               |
| Forverret <sup>b</sup>                                                                                        |                                      |                               |
| m/n                                                                                                           | 2/13                                 |                               |
| Andel (95 % KI)*                                                                                              | 0,154 (0,019, 0,454)                 |                               |
| eGFR (ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> ), dag 183                                                                | Observert verdi (n = 48)             | Endring fra baseline (n = 47) |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 51,83 (39,162)                       | 34,80 (35,454)                |
| Median                                                                                                        | 40,00                                | 29,00                         |

Merk: n: antall pasienter med tilgjengelige data for spesifikk vurdering ved legebesøk på dag 183. m: antall pasienter som oppfyller spesifikt kriterium. Kronisk nyresykdoms (CKD)-stadium klassifiseres basert på «the National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage». Stadium 5 anses som dårligste kategori, mens stadium 1 anses som beste kategori. Baseline er basert på siste tilgjengelige eGFR før behandlingsstart. Bedret/Forverret: sammenlignet med CKD-stadium ved baseline. \*95 %konfidensintervall (95 % KI) er basert på eksakte konfidensgrenser ved bruk av Clopper-Pearson-metoden. <sup>a</sup>Ekskluderer de med CKD-stadium 1 ved baseline da de ikke kan bedres. <sup>b</sup>Ekskluderer pasienter med stadium 5 ved baseline da de ikke kan forverres. Forkortelser: eGFR = estimert glomerulær filtrasjonshastighet, LDH = laktatdehydrogenase, TMA = trombotisk mikroangiopati.

### *Generalisert myasthenia gravis (gMG)*

#### Studie hos voksne pasienter med gMG

Effekten og sikkerheten til ravulizumab hos voksne pasienter med gMG ble vurdert i en fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenterstudie (ALXN1210-MG-306). Pasienter som deltok i denne studien, fikk deretter gå inn i en åpen utvidelsesperiode der alle pasienter fikk ravulizumab.

Pasienter med gMG (diagnostisert i minst 6 måneder) med en positiv serologisk test for anti-acetylkinolinreseptor (AChR) antistoffer, MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) klinisk klassifisering klasse II til IV og gjenværende symptomatologi som dokumentert av en totalskår for myasthenia gravis hverdagsaktiviteter (MG-ADL)  $\geq$  6 ble randomisert til å motta enten ravulizumab (N = 86) eller placebo (N = 89). Pasienter på immunsuppressive terapier (kortikosteroider, azatioprin, syklofosfamid, ciklosporin, metotreksat, mykofenolatmofetil eller takrolimus) fikk fortsette behandlingen gjennom hele studien. I tillegg ble redningsterapi (inkludert høydose kortikosteroid, PE/PP eller IVIg) tillatt hvis en pasient opplevde klinisk forverring, som definert av studieprotokollen.

Totalt 162 (92,6 %) pasienter fullførte den 26-ukers randomiserte kontrollerte studieperioden ALXN1210-MG-306. Baselinekarakteristika til pasienter er presentert i tabell 16. Majoriteten (97 %) av pasientene inkludert i studien hadde blitt behandlet med minst én immunmodulerende terapi inkludert immunsuppressive terapier, PE/PP eller IVIg i løpet av de siste to årene før inklusjon.

**Tabell 16: Baseline sykdomskarakteristika i studien ALXN1210-MG-306**

| Parameter                                                                           | Statistikk                                   | Placebo<br>(N = 89)                | Ravulizumab<br>(N = 86)            |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>Kjønn</b>                                                                        | n (%)                                        |                                    |                                    |
| Mann                                                                                |                                              | 44 (49,4)                          | 42 (48,8)                          |
| Kvinne                                                                              |                                              | 45 (50,6)                          | 44 (51,2)                          |
| <b>Alder ved første dose med studielegemiddel (år)</b>                              | Gjennomsnitt (SD)<br>(min., maks.)           | 53,3 (16,05)<br>(20, 82)           | 58,0 (13,82)<br>(19, 79)           |
| <b>Eldre (≥ 65 år) ved inklusjon i studien</b>                                      | n (%)                                        | 24 (27,0)                          | 30 (34,9)                          |
| <b>Varighet av MG siden diagnose (år)</b>                                           | Gjennomsnitt (SD)<br>(min., maks.)<br>Median | 10,0 (8,90)<br>(0,5, 36,1)<br>7,6  | 9,8 (9,68)<br>(0,5, 39,5)<br>5,7   |
| <b>Baseline MG-ADL-skår</b>                                                         | Gjennomsnitt (SD)<br>(min., maks.)<br>Median | 8,9 (2,30)<br>(6,0, 15,0)<br>9,0   | 9,1 (2,62)<br>(6,0, 24,0)<br>9,0   |
| <b>Baseline QMG-skår</b>                                                            | Gjennomsnitt (SD)<br>(min., maks.)<br>Median | 14,5 (5,26)<br>(2,0, 27,0)<br>14,0 | 14,8 (5,21)<br>(6,0, 39,0)<br>15,0 |
| <b>Baseline MGFA-klassifisering</b>                                                 | n (%)                                        |                                    |                                    |
| Klasse II (mild svakhet)                                                            |                                              | 39 (44)                            | 39 (45)                            |
| Klasse III (moderat svakhet)                                                        |                                              | 45 (51)                            | 41 (48)                            |
| Klasse IV (alvorlig svakhet)                                                        |                                              | 5 (6)                              | 6 (7)                              |
| <b>All tidligere intubering siden diagnose (MGFA-klasse V)</b>                      | n (%)                                        | 9 (10,1)                           | 8 (9,3)                            |
| <b>Antall pasienter med tidligere MG-krise siden diagnose<sup>a</sup></b>           | n (%)                                        | 17 (19,1)                          | 21 (24,4)                          |
| <b>Antall stabile immunsuppressive terapier<sup>b</sup> ved inklusjon i studien</b> | n (%)                                        |                                    |                                    |
| 0                                                                                   |                                              | 8 (9,0)                            | 10 (11,6)                          |
| 1                                                                                   |                                              | 34 (38,2)                          | 40 (46,5)                          |
| ≥ 2                                                                                 |                                              | 47 (52,8)                          | 36 (41,9)                          |

<sup>a</sup> Tidligere MG-kriseinformasjon ble samlet inn som en del av sykehistorien og ikke evaluert i henhold til den kliniske protokolldefinisjonen.

<sup>b</sup> Immunsuppressive terapier inkluderer kortikosteroider, azatioprin, syklofosamid, ciklosporin, metotreksat, mykofenolatmofetil eller takrolimus.

Forkortelser: Maks. = maksimum; min. = minimum; MG = myasthenia gravis; MG-ADL = myasthenia gravis hverdagsaktiviteter; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = kvantitativ myasthenia gravis; SD = standardavvik

Det primære endepunktet var endringen fra baseline til uke 26 i totalskåren for MG-ADL.

De sekundære endepunktene, også vurderte endringer fra baseline til uke 26, inkluderte endringen i totalskåren for kvantitativ myasthenia gravis (QMG), andelen pasienter med forbedringer på minst 5 og 3 poeng i totalskåren for henholdsvis QMG og MG-ADL, samt endringer i livskvalitetsvurderinger.

Ravulizumab viste en statistisk signifikant endring i totalskåren for MG ADL sammenlignet med placebo. Primære og sekundære endepunkteresultater er presentert i tabell 17.

**Tabell 17:      Analyse av primære og sekundære effektendepunkter**

| Effektendepunkter i uke 26 | Placebo (N = 89)<br>LS gj.sn. (SEM) | Ravulizumab (N = 86)<br>LS gj.sn (SEM) | Statistikk for sammenligning     | Behandlingseffekt (95 % KI) | p-verdi (bruk av blandet effekt gjentatte målinger) |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|
| MG-ADL                     | -1,4 (0,37)                         | -3,1 (0,38)                            | Forskjell i endring fra baseline | -1,6 (-2,6, -0,7)           | 0,0009                                              |
| QMG                        | -0,8 (0,45)                         | -2,8 (0,46)                            | Forskjell i endring fra baseline | -2,0 (-3,2, -0,8)           | 0,0009                                              |
| MG-QoL15r                  | -1,6 (0,70)                         | -3,3 (0,71)                            | Forskjell i endring fra baseline | -1,7 (-3,4, 0,1)            | 0,0636                                              |
| Neuro-QoL-fatigue          | -4,8 (1,87)                         | -7,0 (1,92)                            | Forskjell i endring fra baseline | -2,2 (-6,9, 2,6)            | 0,3734 <sup>a</sup>                                 |

<sup>a</sup> Endepunktet ble ikke formelt testet for statistisk signifikans; en nominell p-verdi ble rapportert.

Forkortelser: KI = konfidensintervall; LS = minste kvadrater, MG-ADL = myasthenia gravis hverdagsaktiviteter, MG-QoL15r = revidert myasthenia gravis livskvalitet 15 punkters skala, Neuro-QoL-fatigue = nevrologisk livskvalitet, utmattelse, QMG = kvantitativ myasthenia gravis, SEM = gjennomsnittets standardfeil.

I studie ALXN1210-MG-306 ble en klinisk responder i MG-ADL-totalskåren definert til å ha minst 3 poengs forbedring. Andelen av kliniske respondere ved uke 26 var 56,7 % på ravulizumab sammenlignet med 34,1 % på placebo (nominell p = 0,0049). En klinisk responder i QMG-totalskåren ble definert til å ha minst 5 poengs forbedring. Andelen av kliniske respondere ved uke 26 var 30,0 % på ravulizumab sammenlignet med 11,3 % på placebo (p = 0,0052).

Tabell 18 viser en oversikt over pasienter med klinisk forverring og pasienter som trengte redningsterapi i den 26-ukers randomiserte kontrollerte perioden.

**Tabell 18:      Klinisk forverring og redningsterapi**

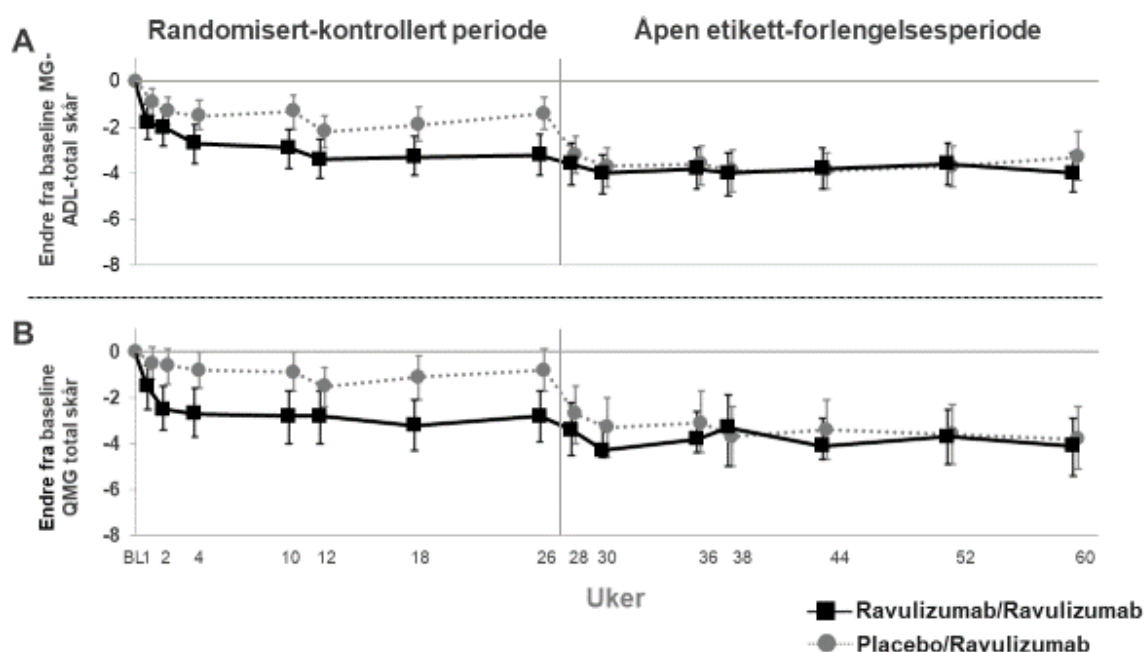
| Variabel                                           | Statistikk | Placebo (N = 89) | Ravulizumab (N = 86) |
|----------------------------------------------------|------------|------------------|----------------------|
| Totalt antall pasienter med klinisk forverring     | n (%)      | 15 (16,9)        | 8 (9,3)              |
| Totalt antall pasienter som trengte redningsterapi | n (%)      | 14 (15,7)        | 8 (9,3)              |

<sup>a</sup> Redningsterapi inkluderte høydose kortikosteroid, plasmabytte/plasmaferese eller intravenøst immunglobulin.

På tidspunktet for analysen var 150 av de 158 pasientene som gikk inn i den åpne forlengelsesperioden, fortsatt i studien.

Hos pasienter som opprinnelig fikk ULTOMIRIS i løpet av den randomiserte kontrollerte perioden og fortsatte å motta ULTOMIRIS i løpet av de første 34 ukene av den åpne forlengelsesperioden, ble behandlingseffekten opprettholdt (figur 3). Hos pasienter som opprinnelig fikk placebo i løpet av den 26-ukers randomiserte kontrollerte perioden og startet behandling med ULTOMIRIS i den åpne forlengelsesperioden, ble en rask og vedvarende behandlingsrespons observert (figur 3).

**Figur 3:      Endring fra baseline for randomisert kontrollert periode i MG-ADL-totalskår (A) og QMG-totalskår (B) til og med uke 60 (gjennomsnittlig og 95 % KI)**



Forkortelser: KI = konfidensintervall, MG-ADL = myasthenia gravis hverdagsaktiviteter, QMG = kvantitativ myasthenia gravis

I den åpne forlengelsesperioden for studien hadde klinikere muligheten til å justere immunsuppressive terapier. Hos pasienter som ble fulgt i 34 uker i den åpne forlengelsesperioden, reduserte 28,0 % av pasientene sin daglige dose av kortikosteroidbehandling, og 6,2 % av pasientene sluttet med kortikosteroidbehandling. Den vanligste årsaken til endring i kortikosteroidbehandling var bedring av MG-symptomer under behandling med ravulizumab.

#### *Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD)*

##### Studie hos voksne pasienter med NMOSD

Effekten av ravulizumab hos voksne pasienter med NMOSD som er positive for antistoffer mot AQP4 ble evaluert i en global, åpen klinisk studie (ALNX1210-NMO-307).

Studie ALNX1210-NMO-307 inkluderte 58 voksne pasienter med NMOSD med en positiv serologisk test for antistoffer mot AQP4, minst 1 tilbakefall siste 12 måneder før screening, og en EDSS (Expanded Disability Status Scale)-skår på  $\leq 7$ . Tidligere immunsuppressiv behandling (IST) var ikke et krav for inklusjon i studien, og 51,7 % av pasientene var under behandling med ravulizumab monoterapi. Pasienter på utvalgte IST (dvs. kortikosteroider, azatioprin, mykofenolatmofetil, takrolimus) fikk fortsette på behandlingen i kombinasjon med ravulizumab, under forutsetning av stabil dosering frem til uke 106 i studien. I tillegg var akuttbehandling mot tilbakefall (inkludert høydose kortikosteroider, PE/PP og IVIg) tillatt hvis en pasient opplevde tilbakefall i løpet av studien.

Pasienter som var inkludert i studien hadde en gjennomsnittsalder på 47,4 år (variasjonsbredde 18 til 74 år) og de fleste var kvinner (90 %). Median alder ved første kliniske presentasjon av NMOSD var 42,5 år, variasjonsbredde fra 16 til 73 år. Baseline sykdomskarakteristika er vist i tabell 19.

**Tabell 19: Sykdomshistorie og karakteristika ved baseline hos pasienter i studie ALXN1210-NMO-307**

| Variabel                                                                        | Statistikk        | ALXN1210-NMO-307<br>Ravulizumab<br>(N = 58) |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------|
| Tid fra første kliniske tegn på NMOSD til første dose med studielegemiddel (år) | Gjennomsnitt (SD) | 5,2 (6,38)                                  |
|                                                                                 | Median            | 2,0                                         |
|                                                                                 | Min., maks.       | 0,19; 24,49                                 |
| Historisk ARR siste 24 måneder før screening                                    | Gjennomsnitt (SD) | 1,87 (1,59)                                 |
|                                                                                 | Median            | 1,44                                        |
|                                                                                 | Min., maks.       | 0,5; 6,9                                    |
| Baseline HAI-skår                                                               | Gjennomsnitt (SD) | 1,2 (1,42)                                  |
|                                                                                 | Median            | 1,0                                         |
|                                                                                 | Min., maks.       | 0, 7                                        |
| Baseline EDSS-skår                                                              | Gjennomsnitt (SD) | 3,30 (1,58)                                 |
|                                                                                 | Median            | 3,25                                        |
|                                                                                 | Min., maks.       | 0,0; 7,0                                    |
| All tidligere bruk av rituksimab                                                | n (%)             | 21 (36,2)                                   |
| Antall pasienter som fikk stabile kortikosterioder ved studiestart              | n (%)             | 12 (20,7)                                   |
| Antall pasienter som ikke fikk IST ved studiestart                              | n (%)             | 30 (51,7)                                   |

Forkortelser: ARR = årlig tilbakefallsrate, EDSS = Expanded Disability Status Scale, HAI = Hauser Ambulation Index, IST = immunsuppressiv terapi, Maks. = maksimum, Min. = minimum, NMOSD = neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse, SD = standardavvik.

Det primære endepunktet for studie ALXN1210-NMO-307 var tid til første tilbakefall i studien, bekreftet av en uavhengig bedømmelseskomité. Ingen bekreftede tilbakefall i studien ble sett hos pasienter behandlet med ravulizumab i den primære behandlingsperioden. Ingen av pasientene som ble behandlet med ravulizumab fikk tilbakefall i løpet av median oppfølgingstid på 90,93 uker. Pasienter behandlet med ravulizumab fikk tilsvarende tilbakefallsfrie resultater for det primære endepunktet med og uten samtidig IST-behandling.

Ravulizumab er ikke undersøkt ved behandling av akutte tilbakefall hos NMOSD-pasienter.

#### Pediatrisk populasjon

##### *Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)*

##### Studie hos pediatriske pasienter med PNH (ALXN1210-PNH-304)

Den pediatriske studien (ALXN1210-PNH-304) er en multisenter, åpen fase 3-studie gjennomført hos ekulizumab-erfarne og komplementhemmer-naive pediatriske pasienter med PNH.

Fra foreløpige resultater har totalt 13 pediatriske PNH-pasienter fullført ravulizumabbehandling under den primære evalueringsperioden (26 uker) av studien ALXN1210-PNH-304. Fem av de 13 pasientene hadde aldri blitt behandlet med en komplementhemmer og 8 pasienter fikk behandling med ekulizumab før inklusjon i studien.

De fleste pasientene var mellom 12 år og 17 år gamle ved første infusjon (gjennomsnitt: 14,4 år), med 2 pasienter under 12 år (11 år og 9 år). Åtte av de 13 pasientene var jenter. Gjennomsnittlig vekt ved baseline var 56 kg, og varierte fra 37 kg til 72 kg. Tabell 20 presenterer sykdomshistorie og karakteristika ved baseline for de pediatriske pasientene inkludert i studien ALXN1210-PNH-304.

**Tabell 20: Sykdomshistorie og karakteristika ved baseline (fullt analysesett)**

| Variabel                                                                                  | Komplementhemmer-naive pasienter<br>(N = 5) | Ekulizumab-erfarne pasienter<br>(N = 8) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Total PNH RBC-klonestørrelse (%)                                                          | (N = 4)                                     | (N = 6)                                 |
| Median (min., maks.)                                                                      | 40,05 (6,9, 68,1)                           | 71,15 (21,2, 85,4)                      |
| Total PNH granulocyttklonestørrelse (%)                                                   |                                             |                                         |
| Median (min., maks.)                                                                      | 78,30 (36,8, 99,0)                          | 91,60 (20,3, 97,6)                      |
| Antall pasienter med pRBC-/fullblodstransfusjoner siste 12 måneder før første dose, n (%) | 2 (40,0)                                    | 2 (25,0)                                |
| Antall pRBC-/fullblodstransfusjoner siste 12 måneder før første dose                      |                                             |                                         |
| Totalt                                                                                    | 10                                          | 2                                       |
| Median (min., maks.)                                                                      | 5,0 (4, 6)                                  | 1,0 (1, 1)                              |
| Enheter med pRBC/fullblod transfundert siste 12 måneder før første dose                   |                                             |                                         |
| Totalt                                                                                    | 14                                          | 2                                       |
| Median (min., maks.)                                                                      | 7,0 (3, 11)                                 | 2,0 (2, 2)                              |
| Pasienter med PNH-assosierte tilstander før informert samtykke, 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)                                |
| Nyresvikt                                                                                 | 2 (40,0)                                    | 2 (25,0)                                |
| Annet <sup>a</sup>                                                                        | 0                                           | 1 (12,5)                                |
| LDH-nivå før behandling (E/l)                                                             |                                             |                                         |
| Median (min., maks.)                                                                      | 588,50 (444, 2269,7)                        | 251,50 (140,5, 487)                     |

<sup>a</sup>«Annet»-kategorien for PNH-komplikasjoner ble rapportert som «nyre- og miltinfarkter» og «multiple lesjoner som vekker mistanke om emboliprosesser».

Merk: Prosentandeler ble basert på totalt antall pasienter i hver kohort.

Forkortelser: LDH = laktatdehydrogenase, maks. = maksimum, min. = minimum, PNH = paroksysmal nattlig hemoglobinuri, pRBC = pakke røde blodceller, RBC = røde blodceller.

Basert på kroppsvekt mottok pasientene en startdose med ravulizumab på dag 1, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling på dag 15 og deretter én gang hver 8. uke (q8w) for pasienter som veide  $\geq 20$  kg, eller én gang hver 4. uke (q4w) for pasienter som veide  $< 20$  kg. For pasienter på ekulizumabbehandling ved inklusjon i studien, ble dag 1 av studiebehandlingen satt til 2 uker etter pasientens siste dose med ekulizumab.

Det vektbaserte doseregimet for ravulizumab ga umiddelbar, komplett og vedvarende hemming av det terminale komplement gjennom hele den 26-ukers primære evalueringsperioden uavhengig av tidligere erfaring med ekulizumab. Etter initiering av ravulizumabbehandling ble steady state terapeutiske serumkonsentrasjoner for ravulizumab oppnådd umiddelbart etter første dose og vedlikeholdt gjennom hele den 26-ukers primære evalueringsperioden i begge kohorter. Det forekom ingen tilfeller av gjennombruddshemolyse i studien og ingen pasienter hadde fritt C5-nivå over 0,5 mikrog/ml etter baseline. Gjennomsnittlig prosentendring fra baseline for LDH var -47,91 % på dag 183 i den komplementhemmer-naive kohorten og holdt seg stabil i den ekulizumab-erfarne kohorten under den 26-ukers primære evalueringsperioden. Henholdsvis seksti prosent (3/5) av komplementhemmer-naive pasienter og 75 % (6/8) av ekulizumab-erfarne pasienter oppnådde

hemoglobinstabilisering ved uke 26. Unngåelse av transfusjon ble nådd hos 84,6 % (11/13) av pasientene under den 26-ukers primære evalueringsperioden. Disse foreløpige effektresultatene er presentert i tabell 21 nedenfor.

**Tabell 21: Foreløpige effektresultater fra den pediatrike studien av PNH-pasienter (ALXN1210-PNH-304) – 26-ukers primær evalueringsperiode**

| Endepunkt                                             | Ravulizumab (naive, N = 5) | Ravulizumab (bytte, N = 8) |
|-------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| LDH –Prosentendring fra baseline<br>Gjennomsnitt (SD) | -47,91 (52,716)            | 4,65 (44,702)              |
| Unngåelse av transfusjon<br>Prosentandel (95 % KI)    | 60,0 (14,66, 94,73)        | 100,0 (63,06, 100,00)      |
| Hemoglobinstabilisering<br>Prosentandel (95 % KI)     | 60,0 (14,66, 94,73)        | 75 (34,91, 96,81)          |
| Gjennombruddshemolyse (%)                             | 0                          | 0                          |

Forkortelser: LDH = laktatdehydrogenase

Basert på data fra disse foreløpige resultatene er effekten av ravulizumab hos pediatrike PNH-pasienter tilsynelatende tilsvarende effekten sett hos voksne PNH-pasienter.

#### *Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)*

Bruk av Ultomiris hos pediatrike pasienter til behandling av aHUS støttes av resultater fra én pediatrik klinisk studie (totalt 31 pasienter med dokumentert aHUS ble inkludert. Tjueåtte (28) pasienter i alderen 10 måneder til 17 år ble inkludert i fullt analysesett).

#### Studie hos pediatrike pasienter med aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Den pediatrike studien er en 26 ukers pågående, multisenter, fase 3-studie med én behandlingsgruppe, gjennomført hos pediatrike pasienter.

Totalt 21 ekulizumab-naive pasienter med dokumentert aHUS-diagnose og holdepunkter for TMA ble inkludert, hvorav 18 ble inkludert i fullt analysesett. Inklusjonskriteriene utelukket pasienter med TMA som følge av TTP og STEC-HUS. To pasienter fikk en enkeltdose, og én pasient fikk 2 doser, men seponerte etterpå og ble ekskludert fra fullt analysesett fordi aHUS ikke ble bekreftet. Totalt sett var gjennomsnittsvekten ved baseline 22,2 kg, og de fleste pasientene var i vektgruppen  $\geq 10$  til  $< 20$  kg ved baseline. De fleste pasientene (72,2 %) hadde ekstrarenale tegn (kardiovaskulære, pulmonale, sentralnervøse, gastrointestinale, hud, skjelettmuskulatur) før behandling eller symptomer på aHUS ved baseline. Ved baseline hadde 33,3 % (n = 6) av pasientene CKD-stadium 5.

Totalt 10 pasienter, som byttet fra ekulizumab til ravulizumab, hadde dokumentert aHUS-diagnose og holdepunkter for TMA, ble inkludert. Pasientene måtte ha klinisk respons på ekulizumab før inklusjon (dvs. LDH  $< 1,5 \times$  ULN og trombocytall  $\geq 150\,000/\text{mikrol}$  og eGFR  $> 30 \text{ ml/minutt}/1,73 \text{ m}^2$ ). Følgelig er det ingen informasjon om bruk av ravulizumab hos pasienter som er refraktære for ekulizumab.

Tabell 22 viser baselinekarakteristika for de pediatrike pasientene som ble inkludert i studie ALXN1210-aHUS-312.

**Tabell 22 Demografiske og baselinekarakteristika i studie ALXN1210-aHUS-312**

| Parametre                             | Statistikk | Ravulizumab (naive, N = 18) | Ravulizumab (bytte, N = 10) |
|---------------------------------------|------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Aldersgruppe ved første infusjon (år) | n (%)      |                             |                             |
| Fødsel til $< 2$ år                   |            | 2 (11,1)                    | 1 (10,0)                    |
| 2 til $< 6$ år                        |            | 9 (50,0)                    | 1 (10,0)                    |
| 6 til $< 12$ år                       |            | 5 (27,8)                    | 1 (10,0)                    |
| 12 til $< 18$ år                      |            | 2 (11,1)                    | 7 (70,0)                    |
| Kjønn                                 | n (%)      |                             |                             |
| Gutt                                  |            | 8 (44,4)                    | 9 (90,0)                    |

| Parametre                              | Statistikk           | Ravulizumab<br>(naive, N = 18) | Ravulizumab<br>(bytte, N = 10) |
|----------------------------------------|----------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Etnisitet <sup>a</sup>                 | n (%)                |                                |                                |
| Urfolk fra Amerika eller Alaska        |                      | 1 (5,6)                        | 0 (0,0)                        |
| Asiatisk                               |                      | 5 (27,8)                       | 4 (40,0)                       |
| Mørkhudete av afrikansk opprinnelse    |                      | 3 (16,7)                       | 1 (10,0)                       |
| Hvit                                   |                      | 9 (50,0)                       | 5 (50,0)                       |
| Ukjent                                 |                      | 1 (5,6)                        | 0 (0,0)                        |
| Transplantasjonshistorie               | n (%)                | 1 (5,6)                        | 1 (10,0)                       |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod | Median (min., maks.) | 51,25 (14, 125)                | 281,75 (207, 415,5)            |
| Hemoglobin (g/l)                       | Median (min., maks.) | 74,25 (32, 106)                | 132,0 (114,5, 148)             |
| LDH (E/l)                              | Median (min., maks.) | 1963,0 (772, 4985)             | 206,5 (138,5, 356)             |
| eGFR (ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> )  | Median (min., maks.) | 22,0 (10, 84)                  | 99,75 (54, 136,5)              |
| Dialysebehov ved baseline              | n (%)                | 6 (33,3)                       | 0 (0,0)                        |

Merk: Prosentandel er basert på totalt antall pasienter.

<sup>a</sup> Pasienter kan ha valgt flere etnisiteter.

Forkortelser: eGFR = estimert glomerulær filtrasjonshastighet, LDH = laktatdehydrogenase, maks. = maksimum, min. = minimum.

Det primære endepunktet var komplett TMA-respons i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden, bekreftet som normalisering av hematologiske parametre (trombocytall  $\geq 150 \times 10^9/l$  og LDH  $\leq 246$  E/l) og  $\geq 25$  % bedring i serumkreatinin fra baseline. Pasienter måtte oppfylle alle kriterier for komplett TMA-respons ved 2 separate målinger foretatt med minst 4 ukers (28 dager) mellomrom, og eventuelle målinger mellom disse.

Komplett TMA-respons ble observert hos 14 av de 18 behandlingsnaive pasientene (77,8 %) i den 26 uker lange innledende evalueringsperioden, som vist i tabell 23.

**Tabell 23: Komplett TMA-respons og komplett TMA-responskomponentanalyse i den 26 uker lange innledende evalueringsperioden (ALXN1210-aHUS-312)**

|                                                   | Totalt | Responder |                              |
|---------------------------------------------------|--------|-----------|------------------------------|
|                                                   |        | n         | Andel (95 % KI) <sup>a</sup> |
| Komplett TMA-respons                              | 18     | 14        | 0,778 (0,524, 0,936)         |
| Komponenter i komplett TMA-respons                |        |           |                              |
| Normalisering av trombocytall                     | 18     | 17        | 0,944 (0,727, 0,999)         |
| LDH-normalisering                                 | 18     | 16        | 0,889 (0,653, 0,986)         |
| $\geq 25$ % bedring i serumkreatinin fra baseline | 18     | 15        | 0,833 (0,586, 0,964)         |
| Hematologisk normalisering                        | 18     | 16        | 0,889 (0,653, 0,986)         |

Merk: én pasient trakk seg fra studien etter å ha fått 2 doser med ravulizumab.

<sup>a</sup> 95 % KI for andel er basert på den asymptotiske Gauss-tilnæringsmetoden med en kontinuitetskorreksjon.

Forkortelser: KI = konfidensintervall, LDH = laktatdehydrogenase, TMA = trombotisk mikroangiopati.

Komplett TMA-respons i løpet av den innledende evalueringsperioden ble oppnådd etter en median tid på 30 dager (15 til 97 dager). Hos alle pasienter med komplett TMA-respons vedvarte denne gjennom den innledende evalueringsperioden, med kontinuerlig bedring i nyrefunksjon. En økning i gjennomsnittlig trombocytall ble observert kort tid etter oppstart med ravulizumab, med økning fra  $60,50 \times 10^9/l$  ved baseline til  $296,67 \times 10^9/l$  på dag 8 og vedvarende over  $296 \times 10^9/l$  ved alle påfølgende legebesøk i den innledende evalueringsperioden (26 uker).

Ytterligere tre pasienter hadde en komplett TMA-respons som ble bekreftet etter den 26 uker lange innledende evalueringsperioden (med komplett TMA-respons på dag 291, 297 og 353), slik at 17 av 18 (94,4 %) pediatriske pasienter (95 % KI: 72,7 %, 99,9 %) hadde en komplett TMA-respons. Enkeltkomponentrespons økte til 17 av 18 (94,4 %, 95 % KI: 72,7 %, 99,9 %) pasienter for normalisering av trombocytall, 17 av 18 (94,4 %, 95 % KI: 72,7 %, 99,9 %) pasienter for LDH-normalisering og 17 av 18 (94,4 %, 95 % KI: 72,7 %, 99,9 %) pasienter for bedring av nyrefunksjon.

Alle de 6 pasientene som trengte dialyse ved studiestart, kunne avslutte dialyse, hvorav 5 allerede hadde avsluttet dette innen dag 43. Ingen pasienter startet med dialyse i løpet av studien. Mesteparten av pasientpopulasjonen (15/17) fikk en bedring på ett eller flere CKD-stadier innen dag 183, og 14 pasienter fikk en bedring på to eller flere stadier. Tabell 24 oppsummerer de sekundære effektresultatene for studie ALXN1210-aHUS-312.

**Tabell 24: Sekundære effektresultater for studie ALXN1210-aHUS-312**

| Parametre                                                                                                     | Studie ALXN1210-aHUS-312<br>(N = 18) |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Hematologiske TMA-parametre, dag 183                                                                          | Observert verdi (n = 17)             | Endring fra baseline (n = 17) |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod                                                                        |                                      |                               |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 304,94 (75,711)                      | 245,59 (91,827)               |
| Median                                                                                                        | 318,00                               | 247,00                        |
| LDH (E/l) serum                                                                                               |                                      |                               |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 262,41 (59,995)                      | -2044,13 (1328,059)           |
| Median                                                                                                        | 247,00                               | -1851,50                      |
| Økning i hemoglobin $\geq$ 20 g/l fra baseline med bekreftende resultat gjennom innledende evalueringsperiode |                                      |                               |
| m/N                                                                                                           | 16/18                                |                               |
| Andel (95 % KI)*                                                                                              | 0,889 (0,653, 0,986)                 |                               |
| Endring i CKD-stadium fra baseline, dag 183                                                                   |                                      |                               |
| Bedret <sup>a</sup>                                                                                           |                                      |                               |
| m/n                                                                                                           | 15/17                                |                               |
| Andel (95 % KI)*                                                                                              | 0,882 (0,636, 0,985)                 |                               |
| Forverret <sup>b</sup>                                                                                        |                                      |                               |
| m/n                                                                                                           | 0/11                                 |                               |
| Andel (95 % KI)*                                                                                              | 0,000 (0,000, 0,285)                 |                               |
| eGFR (ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> ), dag 183                                                                | Observert verdi (n = 17)             | Endring fra baseline (n = 17) |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 108,5 (56,87)                        | 85,4 (54,33)                  |
| Median                                                                                                        | 108,0                                | 80,0                          |

Merk: n: antall pasienter med tilgjengelige data for spesifikk vurdering ved legebesøk på dag 183. m: antall pasienter som oppfyller spesifikt kriterium. Kronisk nyresykdoms (CKD)-stadium klassifiseres basert på «the National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage». Stadium 1 anses som beste kategori, mens stadium 5 anses som dårligste kategori. Baseline er basert på siste tilgjengelige eGFR før behandlingsstart. Bedret/Forverret: Sammenlignet med CKD-stadium ved baseline.

\*95 % konfidensintervall (95 % KI) er basert på eksakte konfidensgrenser ved bruk av Clopper-Pearson-metoden.

<sup>a</sup> Bedret ekskluderer pasienter med stadium 1 ved baseline da de ikke kan bedres, <sup>b</sup>forverret ekskluderer pasienter med stadium 5 ved baseline da de ikke kan forverres.

Forkortelser: eGFR = estimert glomerulær filtrasjonshastighet, LDH = laktatdehydrogenase, TMA = trombotisk mikroangiopati.

Hos ekulizumab-erfarne pasienter ble sykdomskontroll opprettholdt ved bytte til ravulizumab. Dette ble bekreftet av stabile hematologiske og nyreparametre, og ingen tydelig innvirkning på sikkerhet.

Effekt av ravulizumab ved behandling av aHUS synes å være tilsvarende hos pediatrike og voksne pasienter.

#### *Generalisert myasthenia gravis (gMG)*

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ultomiris i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av myasthenia gravis (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

#### *Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD)*

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ultomiris i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av NMOSD (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

For di administrasjonsveien for ravulizumab er intravenøs infusjon og doseringsformen er en oppløsning, anses 100 % av administrert dose som biotilgjengelig. Tid for maksimal observert konsentrasjon ( $t_{max}$ ) forventes å være ved infusjonsslutt (EOI) eller rett etter EOI. Terapeutisk steady state legemiddelkonsentrasjon nås etter første dose.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig (standardavvik [SD]) sentralvolum og distribusjonsvolum ved steady state for voksne og pediatriske pasienter med PHN eller aHUS og voksne pasienter med gMG eller NMOSD er presentert i tabell 25.

### Biotransformasjon og eliminasjon

Som et immunglobulin gamma (IgG) monoklonalt antistoff forventes det at ravulizumab metaboliseres på samme måte som et endogent IgG (nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier), og har tilsvarende eliminasjon. Ravulizumab inneholder kun naturlig forekommende aminosyrer og har ingen kjente aktive metabolitter. Gjennomsnittlige (SD) verdier for terminal eliminasjonshalveringstid og clearance av ravulizumab hos voksne og pediatriske pasienter med PHN og voksne og pediatriske pasienter med aHUS og voksne pasienter med gMG eller NMOSD er presentert i tabell 25.

**Tabell 25: Estimerte sentralvolum-, distribusjons-, biotransformasjons- og eliminasjonsparametere etter administrering av ravulizumab**

|                                                                      | Voksne og<br>pediatriske<br>pasienter med<br>PNH   | Voksne og<br>pediatriske<br>pasienter med<br>aHUS     | Voksne<br>pasienter med<br>gMG | Voksne<br>pasienter<br>med NMOSD |
|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| Estimert sentralvolum<br>(liter)<br>Gjennomsnitt (SD)                | Voksne: 3,44 (0,66)<br>Pediatriske: 2,87<br>(0,60) | Voksne: 3,25<br>(0,61)<br>Pediatriske: 1,14<br>(0,51) | 3,42 (0,756)                   | 2,91 (0,571)                     |
| Distribusjonsvolum ved<br>steady state (liter)<br>Gjennomsnitt (SD)  | 5,30 (0,9)                                         | 5,22 (1,85)                                           | 5,74 (1,16)                    | 4,77 (0,819)                     |
| Terminal eliminasjons-<br>halveringstid (dager)<br>Gjennomsnitt (SD) | 49,6 (9,1)                                         | 51,8 (16,2)                                           | 56,6 (8,36)                    | 64,3 (11,0)                      |
| Clearance (liter/dag)<br>Gjennomsnitt (SD)                           | 0,08 (0,022)                                       | 0,08 (0,04)                                           | 0,08 (0,02)                    | 0,05 (0,016)                     |

Forkortelser: aHUS = atypisk hemolytisk uremisk syndrom, gMG = generalisert myasthenia gravis, NMOSD = neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse, PHN = paroksysmal nattlig hemoglobinuri, SD = standardavvik.

### Linearitet/ikke-linearitet

I det undersøkte dose- og regimeområdet viste ravulizumab doseproporsjonal og tidslineær farmakokinetikk.

## Spesielle populasjoner

### *Vekt*

Kroppsvekt er en signifikant kovariat hos pasienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD, noe som gir lavere eksponering hos tyngre pasienter. Vektbasert dosering foreslås i pkt. 4.2, tabell 1, tabell 3 og tabell 4.

Ingen formell studie av effekt av kjønn, etnisitet, alder (geriatrisk), nedsatt lever- eller nyrefunksjon på farmakokinetikken til ravulizumab har blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetisk vurdering ble det imidlertid ikke identifisert noen effekt av kjønn, etnisitet, alder og nedsatt lever- eller nyrefunksjon på ravulizumabs farmakokinetikk hos de undersøkte friske forsøkspersonene og pasienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD, og følgelig anses ingen dosejustering nødvendig.

Farmakokinetikken til ravulizumab har blitt undersøkt hos aHUS-pasienter med ulike grader av nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får dialyse. Det har ikke vært observert forskjeller i farmakokinetiske parametre i disse undergruppene av pasienter, inkludert pasienter med proteinuri.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyrestudier av reproduksjonstoksikologi har ikke blitt utført med ravulizumab, men har blitt utført hos mus med et murint surrogat for komplementhemmende antistoff, BB5.1. Ingen klare behandlingsrelaterte effekter eller bivirkninger ble observert i reproduksjonstoksikologistudiene hos mus med et murint surrogat. Når maternal eksponering av antistoffet forekom under organogenesen, ble det observert to tilfeller av retinadysplasi og ett tilfelle av navlebrokk blant 230 avkom av morder eksponert for den høyeste antistoffdosen (ca. 4 ganger maksimal anbefalt human ravulizumabdose, basert på kroppsvektsammenligning), men eksponeringen økte ikke fostertap eller neonatal dødelighet.

Ingen dyrestudier har blitt utført for å evaluere ravulizumabs gentoksisitet og karsinogenitet.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på prekliniske studier hos mus med et murint surrogatmolekyl, BB5.1.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat  
Natriumfosfat monobasisk monohydrat  
Polysorbat 80  
Arginin  
Sukrose  
Vann til injeksjonsvæsker

#### Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat  
Natriumfosfat monobasisk monohydrat  
Natriumklorid  
Polysorbat 80  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

Fortynning skal kun foretas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning som fortynningsvæske.

### **6.3 Holdbarhet**

#### Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

18 måneder.

Etter fortynning skal legemidlet brukes umiddelbart. Kjemisk og fysikalsk stabilitet av fortynnet legemiddel er imidlertid vist i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C og i opptil 4 timer ved romtemperatur.

#### Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

30 måneder.

Etter fortynning skal legemidlet brukes umiddelbart. Kjemisk og fysikalsk stabilitet av fortynnet legemiddel er imidlertid vist i opptil 24 timer ved 2 °C – 8 °C og i opptil 6 timer ved romtemperatur.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C)

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakningsstørrelse med ett hetteglass.

#### Ultomiris 300 mg/3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

3 ml sterilt konsentrat i et hetteglass (type I-glass) med propp og forsegling.

#### Ultomiris 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

11 ml sterilt konsentrat i et hetteglass (type I-glass) med propp og forsegling.

#### Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

30 ml sterilt konsentrat i et hetteglass (type I-glass) med propp og forsegling.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

#### Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet krever fortynning til en sluttkonsentrasjon på 50 mg/ml.

Det må brukes aseptisk teknikk.

Tilbered Ultomiris konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som følger:

1. Antall hetteglass som skal fortynnes bestemmes ut fra den enkelte pasients vekt og foreskrevet dose, se pkt. 4.2.
2. Før fortynning skal oppløsningen i hetteglassene inspiseres visuelt; oppløsningen skal være fri for partikler eller utfelling. Skal ikke brukes ved tegn på partikler eller utfelling.

- Beregnet volum av legemiddel trekkes opp fra riktig antall hetteglass og fortynnes i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske som fortynningsvæske. Se referansetabeller for administrasjon nedenfor. Preparatet skal blandes forsiktig. Det skal ikke ristes.
- Etter fortynning er sluttkonsentrasjonen i oppløsningen som skal infunderes 50 mg/ml.
- Den tilberedte oppløsningen skal administreres umiddelbart etter tilberedning, med mindre den oppbevares ved 2 °C–8 °C. Dersom den oppbevares ved 2 °C–8 °C, skal man la den fortynnete oppløsningen varmes opp til romtemperatur før administrasjon. Skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon. Se tabell 6 og tabell 7 for minimum infusjonsvarighet. Infusjonen må administreres gjennom et 0,2 mikrom filter.
- Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart etter fortynning, må oppbevaringstid ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved romtemperatur, inkludert forventet infusjonstid.

**Tabell 26: Referansetabell for administrasjon av startdose for Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Startdose (mg) | Ultomiris-volum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| ≥ 10 til < 20                       | 600            | 6                    | 6                                                | 12              |
| ≥ 20 til < 30                       | 900            | 9                    | 9                                                | 18              |
| ≥ 30 til < 40                       | 1200           | 12                   | 12                                               | 24              |
| ≥ 40 til < 60                       | 2400           | 24                   | 24                                               | 48              |
| ≥ 60 til < 100                      | 2700           | 27                   | 27                                               | 54              |
| ≥ 100                               | 3000           | 30                   | 30                                               | 60              |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

**Tabell 27: Referansetabell for administrasjon av vedlikeholdsdose for Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Vedlikeholdsdose (mg) | Ultomiris-volum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| ≥ 10 til < 20                       | 600                   | 6                    | 6                                                | 12              |
| ≥ 20 til < 30                       | 2100                  | 21                   | 21                                               | 42              |
| ≥ 30 til < 40                       | 2700                  | 27                   | 27                                               | 54              |
| ≥ 40 til < 60                       | 3000                  | 30                   | 30                                               | 60              |
| ≥ 60 til < 100                      | 3300                  | 33                   | 33                                               | 66              |
| ≥ 100                               | 3600                  | 36                   | 36                                               | 72              |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

**Tabell 28: Referansetabell for supplerende doseadministrasjon for Ultomiris 300 mg/3 ml og 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dose (mg) | ULTOMIRIS-volum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| ≥ 40 til < 60                       | 600                   | 6                    | 6                                                | 12              |
|                                     | 1200                  | 12                   | 12                                               | 24              |
|                                     | 1500                  | 15                   | 15                                               | 30              |
| ≥ 60 til < 100                      | 600                   | 6                    | 6                                                | 12              |
|                                     | 1500                  | 15                   | 15                                               | 30              |
|                                     | 1800                  | 18                   | 18                                               | 36              |
| ≥ 100                               | 600                   | 6                    | 6                                                | 12              |
|                                     | 1500                  | 15                   | 15                                               | 30              |
|                                     | 1800                  | 18                   | 18                                               | 36              |

<sup>a</sup> Kroppsvekt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet krever fortynning til en sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml.

Det må brukes aseptisk teknikk.

Tilbered Ultomiriskonsentrat til infusjonsvæske, oppløsning som følger:

1. Antall hetteglass som skal fortynnes bestemmes ut fra den enkelte pasients vekt og foreskrevet dose, se pkt. 4.2.
2. Før fortynning skal oppløsningen i hetteglassene inspiseres visuelt; oppløsningen skal være fri for partikler eller utfelling. Skal ikke brukes ved tegn på partikler eller utfelling.
3. Beregnet volum av legemiddel trekkes opp fra riktig antall hetteglass og fortynnes i en infusjonspose med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske som fortynningsvæske. Se referansetabeller for administrasjon nedenfor. Preparatet skal blandes forsiktig. Det skal ikke ristes.
4. Etter fortynning er sluttkonsentrasjonen i oppløsningen som skal infunderes 5 mg/ml.
5. Den tilberedte oppløsningen skal administreres umiddelbart etter tilberedning, med mindre den oppbevares ved 2 °C–8 °C. Dersom den oppbevares ved 2 °C–8 °C, skal man la den fortynnete oppløsningen varmes opp til romtemperatur før administrasjon. Skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon. Se tabell 8 og tabell 9 for minimum infusjonsvarighet. Infusjonen må administreres gjennom et 0,2 mikrom filter.
6. Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart etter fortynning, må oppbevaringstid ikke overskride 24 timer ved 2 °C –8 °C eller 6 timer ved romtemperatur, inkludert forventet infusjonstid.

**Tabell 29: Referansetabell for administrasjon av startdose for Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Startdose (mg) | Ultomiris-volum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| ≥ 10 til < 20                       | 600            | 60                   | 60                                               | 120             |
| ≥ 20 til < 30                       | 900            | 90                   | 90                                               | 180             |
| ≥ 30 til < 40                       | 1200           | 120                  | 120                                              | 240             |
| ≥ 40 til < 60                       | 2400           | 240                  | 240                                              | 480             |
| ≥ 60 til < 100                      | 2700           | 270                  | 270                                              | 540             |
| ≥ 100                               | 3000           | 300                  | 300                                              | 600             |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

**Tabell 30: Referansetabell for administrasjon av vedlikeholdsdose for Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Vedlikeholdsdose (mg) | Ultomiris-volum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| ≥ 10 til < 20                       | 600                   | 60                   | 60                                               | 120             |
| ≥ 20 til < 30                       | 2100                  | 210                  | 210                                              | 420             |
| ≥ 30 til < 40                       | 2700                  | 270                  | 270                                              | 540             |
| ≥ 40 til < 60                       | 3000                  | 300                  | 300                                              | 600             |
| ≥ 60 til < 100                      | 3300                  | 330                  | 330                                              | 660             |
| ≥ 100                               | 3600                  | 360                  | 360                                              | 720             |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

**Tabell 31: Referansetabell for supplerende doseadministrasjon for Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Supplerende dose(mg) | ULTOMIRIS-volum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------|-----------------|
| ≥ 40 til < 60                       | 600                  | 60                   | 60                                               | 120             |
|                                     | 1200                 | 120                  | 120                                              | 240             |
|                                     | 1500                 | 150                  | 150                                              | 300             |
| ≥ 60 til < 100                      | 600                  | 60                   | 60                                               | 120             |
|                                     | 1500                 | 150                  | 150                                              | 300             |
|                                     | 1800                 | 180                  | 180                                              | 360             |
| ≥ 100                               | 600                  | 60                   | 60                                               | 120             |
|                                     | 1500                 | 150                  | 150                                              | 300             |
|                                     | 1800                 | 180                  | 180                                              | 360             |

<sup>a</sup> Kroppsvekt på behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1371/001  
EU/1/19/1371/002  
EU/1/19/1371/003

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. juli 2019

## 10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ultomiris 245 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ultomiris er en formulering av ravulizumab produsert i kulturer av ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

En ferdigfylt sylinderrampulle inneholder 245 mg ravulizumab i 3,5 ml oppløsning (70 mg/ml).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Delvis gjennomsiktig oppløsning med klar til gulaktig farge, pH 7,4.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ultomiris er indisert til behandling av voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH):

- hos pasienter med hemolyse med kliniske symptomer som indikerer høy sykdomsaktivitet
- hos pasienter som er klinisk stabile etter å ha vært behandlet med ekulizumab i minst de siste 6 månedene.

Ultomiris er indisert til behandling av voksne pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller har fått ekulizumab i minst 3 måneder og har vist respons på ekulizumab.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ravulizumab injeksjonsvæske, oppløsning er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av en lege med erfaring innen behandling av pasienter med hematologiske eller nyresykdommer.

#### Dosering

*Voksne pasienter med PNH eller aHUS*

#### Startdose av ravulizumab intravenøs formulering

Hos pasienter som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller pasienter som bytter behandling fra ekulizumab, er det nødvendig med en vektbasert startdose av ravulizumab intravenøs formulering før oppstart av vedlikeholdsbehandling med ravulizumab subkutan formulering. For vektbasert doseringsinformasjon for intravenøs startdose, se pkt. 4.2 i preparatomtale for Ultomiris konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

### Vedlikeholdsdoser av ravulizumab subkutan formulering

Den anbefalte vedlikeholdsdosen hos voksne pasienter med PNH eller aHUS med kroppsvekt høyere enn eller lik 40 kg er 490 mg, administrert ukentlig, med oppstart 2 uker etter startdosen.

Doseringsplanen for ravulizumab injeksjonsvæske, oppløsning kan unntaksvis avvikes fra med  $\pm 1$  dag for den planlagte doseringsdagen, men påfølgende dose skal administreres i henhold til opprinnelig plan.

Instruksjoner for behandlingsstart hos pasienter som er behandlingsnaive for komplementhemmer eller som bytter fra ravulizumab intravenøs formulering eller ekulizumab, er vist i tabell 1.

**Tabell 1: Instruksjoner for behandlingsstart med ravulizumab**

| Populasjon                                                                        | Vektbasert startdose av ravulizumab intravenøs formulering <sup>a</sup> | Tidspunkt for første vedlikeholdsdose av ravulizumab subkutan formulering |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Ingen pågående behandling med ravulizumab intravenøs formulering eller ekulizumab | Ved behandlingsstart                                                    | 2 uker etter intravenøs startdose av ravulizumab                          |
| Pågående behandling med ekulizumab                                                | Ved tidspunkt for neste planlagte ekulizumabdose                        | 2 uker etter intravenøs startdose av ravulizumab                          |
| Pågående behandling med ravulizumab intravenøs formulering                        | Ikke relevant                                                           | 8 uker etter siste intravenøse vedlikeholdsdose av ravulizumab            |

<sup>a</sup> For vektbasert intravenøs startdose av ravulizumab hos pasienter med kroppsvekt  $\geq 40$  kg, se preparatomtale for ravulizumab intravenøs formulering

Administrering av PE/PI (plasmaferese eller plasmabytte, eller ferskfrosset plasmainfusjon) eller intravenøs human immunoglobulin (IVIg) kan redusere ravulizumab-serumnivåene.

PNH er en kronisk sykdom og det anbefales at behandling med ravulizumab fortsettes ut pasientens levetid, med mindre seponering av ravulizumab er klinisk indisert (se pkt. 4.4).

Ved aHUS skal ravulizumabbehandling for å korrigere manifestasjoner av trombotisk mikroangiopati (TMA) ha en varighet på minst 6 måneder, og utover dette skal behandlingsvarigheten vurderes individuelt for den enkelte pasient. Pasienter som har høyere risiko for tilbakefall av TMA, fastslått av behandlende helsepersonell (eller klinisk indisert), kan trenge kronisk behandling (se pkt. 4.4).

### *Behandlingsbytte fra ravulizumab subkutan formulering til ravulizumab intravenøs formulering*

Pasienter som behandles med ravulizumab subkutan vedlikeholdsbehandling har mulighet til å bytte til ravulizumab intravenøs formulering etter avtale med behandlende lege. Se preparatomtale for Ultomiris konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning for ytterligere opplysninger.

Instruksjoner for behandlingsstart med ravulizumab intravenøs formulering hos pasienter som behandles med ravulizumab subkutan formulering er vist i tabell 2.

**Tabell 2: Instruksjoner for behandlingsstart med ravulizumab intravenøs formulering**

| Populasjon                                               | Vektbasert intravenøs startdose av ravulizumab | Tidspunkt for første intravenøse vektbaserte vedlikeholdsdose av ravulizumab |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Pågående behandling med ravulizumab subkutan formulering | Ikke relevant                                  | 1 uke etter siste subkutane dose av ravulizumab                              |

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med som er 65 år eller eldre. Det er ingen holdepunkter for spesielle forholdsregler ved behandling av en geriatrisk populasjon, selv om erfaring med ravulizumab hos eldre pasienter er begrenset.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Sikkerhet og effekt av ravulizumab har ikke blitt undersøkt hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men farmakokinetiske data indikerer at ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

## Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ravulizumab subkutan formulering hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Ravulizumab subkutan formulering bør ikke brukes til barn under 18 år.

## Administrasjonsmåte

Til subkutan injeksjon.

Ravulizumab injeksjonsvæske, oppløsning kan administreres ved selvadministrering eller gis av en omsorgsperson eller helsepersonell etter egnet opplæring.

Injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle administreres via injeksjonspumper til engangsbruk.

Dette legemidlet er til subkutan administrasjon i abdomen, lår eller yttersiden av overarmen. Injeksjonsstedet skal varieres, og injeksjoner skal ikke settes i områder hvor huden er øm, rød, hard eller har blåmerker. Injeksjon i områder med arr eller strekkmerker skal unngås.

Ravulizumabdosen på 490 mg administreres ved bruk av to injeksjonspumpesystemer. Hvert injeksjonspumpesystem består av én injeksjonspumpe og én ferdigfylt sylinderrampulle inneholdende 245 mg ravulizumab. De to injeksjonspumpesystemene kan administreres samtidig eller etter hverandre. Hver injeksjon administreres i løpet av ca. 10 minutter.

Hver ferdigfylte sylinderrampulle og injeksjonspumpe med Ultomiris er kun til engangsbruk.

Ravulizumab injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle er ikke tiltenkt intravenøs administrasjon.

Ultomiris 245 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle krever ikke fortynning før administrasjon.

### *Detaljerte instruksjoner for administrasjon:*

1. Ta to esker ut av kjøleskapet. To injeksjonspumper og to sylinderrampuller kreves til en full dose.
2. Inspiser pakningene. Injeksjonspumpene og sylinderrampullene skal ikke brukes dersom de har falt i gulvet eller er knust eller skadet.
3. Vent minst 45 minutter til injeksjonspumpene og de ferdigfylte sylinderrampullene i eskene på naturlig vis har nådd romtemperatur. Skal ikke settes tilbake i kjøleskapet. Kastes etter 3 dager ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).
4. Inspiser oppløsningen visuelt før administrasjon. Oppløsningen skal ikke injiseres dersom den inneholder flak eller partikler eller er uklar eller misfarget.
5. Sett den første rene sylinderrampullen i den første injeksjonspumpen, og sørg for at den er kommet på plass før injeksjonspumpens sylinderrampulledør lukkes. Sett ikke inn sylinderrampullen mer enn 5 minutter før injeksjonen for å unngå uttørring av oppløsningen.

6. Riv av beskyttelsen på den første injeksjonspumpen og fest injeksjonspumpen på et rent, tørt, utvalgt injeksjonssted (lår, abdomen eller overarm).
7. Start injeksjonen ved å trykke hardt og slippe den blå startknappen.
8. Gjenta for den andre injeksjonspumpen.
9. Fjern den ikke før injeksjonen er fullført (signalisert ved grønt statuslys, 3 pipelyder og at det hvite stemplet fyller legemiddelvinduet).

For detaljerte instruksjoner om bruk av injeksjonspumpen, se bruksanvisningen som er vedlagt injeksjonspumpen.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter med aktiv *Neisseria meningitidis*-infeksjon ved behandlingsstart (se pkt. 4.4).
- Pasienter som ikke nylig er vaksinert mot *Neisseria meningitidis*, med mindre de får profylaktisk behandling med relevante antibiotika fram til 2 uker etter vaksinasjon (se pkt. 4.4).

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

##### Alvorlig meningokokkinfeksjon

På grunn av virkningsmekanismen gjør bruk av ravulizumab pasienten mer utsatt for meningokokkinfeksjon/sepsis (*Neisseria meningitidis*). Meningokokksykdom forårsaket av enhver serogruppe kan oppstå. For å redusere infeksjonsrisikoen må alle pasienter vaksineres mot meningokokkinfeksjoner minst to uker før oppstart med ravulizumab, med mindre risikoen ved å utsette ravulizumabbehandling oppveier risikoen for å få en meningokokkinfeksjon. Pasienter som starter ravulizumabbehandling mindre enn 2 uker etter at de har fått en meningokokkvaksine, må få behandling med relevante profylaktiske antibiotika fram til 2 uker etter vaksinasjon. Vaksiner mot serogruppe A, C, Y, W135 og B, hvis tilgjengelige, anbefales til forebygging av vanlige patogene meningokokkserogrupper. Pasienter må vaksineres eller revaksineres i henhold til gjeldende nasjonale vaksinasjonsretningslinjer. Hvis pasienten bytter fra ekulizumabbehandling, skal legen verifisere at meningokokkvaksinasjon er oppdatert i henhold til nasjonale vaksinasjonsretningslinjer.

Vaksinasjon er ikke nødvendigvis tilstrekkelig til å forebygge meningokokkinfeksjon. Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler. Tilfeller av alvorlige eller fatale meningokokkinfeksjoner/sepsis er rapportert hos pasienter behandlet med ravulizumab og hos pasienter behandlet med andre terminal komplementhemmere. Alle pasienter skal overvåkes for tidlige tegn på meningokokkinfeksjon og sepsis, utredes umiddelbart ved mistanke om infeksjon og behandles med relevante antibiotika. Pasienter skal informeres om slike tegn og symptomer og at legehjelp skal søkes umiddelbart. Leger skal gi pasienter en pasientinformasjonsbrosjyre og et pasientkort.

##### Immunisering

Før oppstart av ravulizumabbehandling anbefales det at PNH- eller aHUS-pasienter starter med immunisering i henhold til gjeldende retningslinjer for immunisering.

Vaksinasjon kan aktivere komplement ytterligere. Som følge av dette kan pasienter med komplementmedierte sykdommer oppleve økte tegn og symptomer på sin underliggende sykdom, slik som hemolyse. Pasienter skal derfor overvåkes nøye for sykdomssymptomer etter anbefalt vaksinasjon.

### Andre systemiske infeksjoner

Ravulizumabbehandling skal administreres med forsiktighet til pasienter med aktive systemiske infeksjoner. Ravulizumab blokkerer aktivering av det terminale komplement, og pasienter kan derfor være mer utsatt for infeksjoner forårsaket av *Neisseria*-arter og innkapslede bakterier. Alvorlige infeksjoner med *Neisseria*-arter (andre enn *Neisseria meningitidis*), inkludert disseminerte gonokokkinfeksjoner, er rapportert.

Pasienter skal få informasjon (f.eks. pakningsvedlegg) for å øke oppmerksomheten rundt mulige alvorlige infeksjoner og deres tegn og symptomer. Leger skal gi pasienter råd om forebygging av gonoré.

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Administrasjon av ravulizumab kan medføre systemiske infusjonsrelaterte reaksjoner og allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.8).

Ved systemiske infusjonsrelaterte reaksjoner med tegn på kardiovaskulær ustabilitet eller respirasjonshemming, skal administrasjon av ravulizumab avbrytes og nødvendige støttetiltak iverksettes.

### Allergier overfor akryllim

Det brukes akryllim på injeksjonspumpen til ravulizumab subkutan formulering. Hos pasienter med kjent allergi overfor akryllim, kan bruk av dette produktet medføre en allergisk reaksjon. Premedisinering kan vurderes og/eller støttetiltak dersom det oppstår tegn på allergi.

### Seponering av behandling ved PNH

Hvis pasienter med PNH seponerer behandling med ravulizumab, bør de overvåkes nøye for tegn og symptomer på hemolyse, identifisert ved forhøyet LDH-nivå (laktatdehydrogenase) sammen med plutselig fall i PNH-klonestørrelse eller hemoglobin, eller tilbakefall av symptomer som fatigue, hemoglobinuri, abdominalsmerter, kortpustethet (dyspné), store karkomplikasjoner (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon. Alle pasienter som seponerer ravulizumab skal overvåkes i minst 16 uker for å oppdage eventuell hemolyse og andre reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på hemolyse oppstår etter seponering, inkludert forhøyet LDH, skal det overveies å gjenoppta behandling med ravulizumab.

### Seponering av behandling ved aHUS

Det finnes ingen spesifikke data om seponering av ravulizumab. I en langtids, prospektiv observasjonsstudie medførte seponering av behandling med C5-komplementhemmer (ekulizumab) 13,5 ganger høyere insidens av trombotisk mikroangiopati (TMA)-tilbakefall samt en tendens til redusert nyrefunksjon sammenlignet med pasienter som fortsatte med behandling.

Hvis pasienter må seponere behandling med ravulizumab, bør de overvåkes nøye og regelmessig for tegn og symptomer på TMA. Overvåkning kan imidlertid være utilstrekkelig med tanke på å forutsi eller forebygge alvorlige TMA-komplikasjoner.

TMA-komplikasjoner etter seponering kan identifiseres hvis noe av følgende observeres:

- Minst to av følgende laboratorieresultater observert samtidig: en reduksjon i trombocytaltall på 25 % eller mer sammenlignet med baseline eller med maksimalt trombocytaltall under ravulizumabbehandling; en økning i serumkreatinin på 25 % eller mer sammenlignet med baseline eller med nadirverdi under ravulizumabbehandling; eller en økning i serumnivå av LDH på 25 % eller mer sammenlignet med baseline eller med nadirverdi under ravulizumabbehandling (resultater skal bekreftes med ny måling),

- noen av følgende symptomer på TMA: endring i sinnstilstand eller krampeanfall eller andre ekstrarenale TMA-manifestasjoner, inkludert kardiovaskulære forstyrrelser, perikarditt, gastrointestinale symptomer/diaré; eller trombose.

Hvis TMA-komplikasjoner oppstår etter seponering av ravulizumab, skal det overveies å gjenoppta ravulizumab, ved å begynne med startdosen og vedlikeholdsdosen beskrevet i pkt. 4.2.

#### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Kronisk bruk av intravenøs human immunoglobulin (IVIg)-behandling kan påvirke den endosomale neonatal Fc-reseptor (FcRn)-resirkuleringsmekanismen for monoklonale antistoffer som ravulizumab, og dermed redusere serumkonsentrasjonen av ravulizumab.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder bør bruke sikker prevensjon under behandling og opptil 8 måneder etter behandling.

#### Graviditet

Det er ingen kliniske data på bruk av ravulizumab hos gravide kvinner.

Ingen prekliniske reproduksjonstoksikologistudier har blitt utført med ravulizumab (se pkt. 5.3). Det har blitt utført reproduksjonstoksikologistudier hos mus med det murine surrogatmolekylet BB5.1, som undersøkte effekten av C5-blokade på reproduksjonssystemet. Ingen spesifikk testsubstansrelatert reproduksjonstoksisitet ble identifisert i disse studiene. Det er kjent at humant IgG passerer placentabarrieren hos mennesker, og ravulizumab vil dermed kunne medføre hemming av det terminale komplement i fostersirkulasjon.

Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Hos gravide kvinner kan bruk av ravulizumab overveies etter en vurdering av risiko og fordeler.

#### Amming

Det er ukjent om ravulizumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Prekliniske reproduksjonstoksikologistudier utført hos mus med det murine surrogatmolekylet BB5.1 identifiserte ingen skadelig effekt på avkom som følge av inntak av melk fra behandlede mordyr.

En risiko for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Da mange legemidler og immunoglobuliner skilles ut i morsmelk hos mennesker, og på grunn av faren for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal amming opphøre under behandling med ravulizumab og opptil 8 måneder etter behandling.

#### Fertilitet

Ingen spesifikke prekliniske fertilitetsstudier har blitt utført med ravulizumab.

Prekliniske reproduksjonstoksikologistudier utført hos mus med et murint surrogatmolekyl (BB5.1) identifiserte ingen skadelig effekt på fertilitet hos behandlede hunn- eller hanndyr.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ravulizumab har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene med ravulizumab intravenøs eller subkutan formulering er hodepine (28,3 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (25 %), nasofaryngitt (19,8 %), infeksjon i øvre luftveier (18,1 %), pyreksi (15,6 %), diaré (15,2 %), kvalme (13,2 %), abdominalsmerter (12,2 %), fatigue (11,2 %), artralgi (11,0 %) og rygg smerter (10,3 %). De alvorligste bivirkningene hos pasientene er meningokokkinfeksjon (0,3 %) og meningokokksepsis (0,1 %).

Sikkerhetsprofilen til ravulizumab subkutan formulering synes å være lik sikkerhetsprofilen til ravulizumab intravenøs formulering.

##### Bivirkningstabell

Bivirkninger observert i kliniske studier og erfaringer etter markedsføring (intravenøse eller subkutane formuleringer) er vist etter organklassesystem og foretrukket betegnelse i tabell 3 nedenfor ved bruk av MedDRA frekvenskonvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

**Tabell 3: Bivirkninger fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring**

| MedDRA organklassesystem                                          | Svært vanlige<br>( $\geq 1/10$ )                                | Vanlige<br>( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )     | Mindre vanlige<br>( $\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$ )                |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                               | Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt                       |                                              | Meningokokkinfeksjon <sup>a</sup> , gonokokkinfeksjon <sup>b</sup> |
| Forstyrrelser i immunsystemet                                     |                                                                 | Overfølsomhet <sup>c</sup>                   | Anafylaktisk reaksjon <sup>d</sup>                                 |
| Nevrologiske sykdommer                                            | Hodepine                                                        | Svimmelhet                                   |                                                                    |
| Gastrointestinale sykdommer                                       | Diaré, abdominalsmerter, kvalme                                 | Oppkast, dyspepsi                            |                                                                    |
| Hud- og underhudssykdommer                                        |                                                                 | Urtikaria, pruritus, utslett                 |                                                                    |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                         | Artralgi, rygg smerter                                          | Myalgi, muskelspasmer                        |                                                                    |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet         | Pyreksi, fatigue, reaksjoner på injeksjonsstedet <sup>e,f</sup> | Influensalignende sykdom, frysninger, asteni |                                                                    |
| Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer |                                                                 | Infusjonsrelaterte reaksjoner                |                                                                    |

<sup>a</sup> Meningokokkinfeksjon inkluderer foretrukne betegnelser for meningokokkinfeksjon og meningokokksepsis.

<sup>b</sup> Gonokokkinfeksjon inkluderer disseminert gonokokkinfeksjon.

<sup>c</sup> Overfølsomhet er en gruppebetegnelse for den foretrukne betegnelsen legemiddeloverfølsomhet med årsakssammenheng og den foretrukne betegnelsen overfølsomhet.

<sup>d</sup> Estimert fra erfaring med intravenøs formulering etter markedsføring.

<sup>e</sup> Forekom ved subkutan administrasjon av ravulizumab.

<sup>f</sup> Reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderer følgende injeksjonsrelaterte betegnelser under eller innen 24 timer etter subkutan injeksjon: reaksjoner på injeksjonsstedet (uspesifiserte), erytem, utslett, hevelse, pruritus, ekchymose, smerter, hematom, indurasjon, blåmerker, urtikaria og inflammasjon.

## Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

### *Meningokokkinfeksjoner/sepsis*

Vaksinasjon reduserer, men eliminerer ikke, risikoen for meningokokkinfeksjoner. I kliniske studier fikk 0,4 % av pasientene alvorlige meningokokkinfeksjoner/sepsis under behandling med ravulizumab. Alle var voksne pasienter med PNH som hadde blitt vaksinert. Alle pasientene ble restituert ved fortsatt behandling med ravulizumab. Se pkt. 4.4 for informasjon om forebygging og behandling av mistenkt meningokokkinfeksjon. Hos pasienter behandlet med ravulizumab forekom meningokokkinfeksjoner i form av meningokokksepsis. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på meningokokksepsis og rådes til å søke legehjelp umiddelbart.

### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

I kliniske studier var infusjonsrelaterte reaksjoner vanlige ( $\geq 1\%$ ). De var av mild til moderat alvorlighetsgrad og forbigående (f.eks. smerter i korsryggen, blodtrykksfall, blodtrykksøkning, ubehag i lemmer, legemiddeloverfølsomhet [allergisk reaksjon], dysgeusi [dårlig smak] og søvnighet). Disse reaksjonene krevde ikke seponering av Ultomiris.

### *Immunogenitet*

I PNH-studier av voksne pasienter (N = 475), den pediatriske PNH-studien (N = 13) og aHUS-studier (N = 89) er 2 (0,3 %) tilfeller av utvikling av behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet rapportert med intravenøs ravulizumab (1 voksen pasient med PNH og 1 voksen pasient med aHUS). Disse antistoffene mot legemidlet var av forbigående karakter med lav titer, og korrelerte ikke med klinisk respons eller bivirkninger.

I PNH-studien av subkutan ravulizumab (N = 128) ble ingen behandlingsrelaterte antistoffer mot legemidlet observert.

### *Reaksjoner på injeksjonsstedet*

I kliniske PNH-studier med subkutan administrasjon av ravulizumab via injeksjonspumpen, ble lokale reaksjoner på injeksjonsstedet rapportert hos 25 % av deltakerne. Reaksjoner på injeksjonsstedet inkluderte erytem, utslett, hevelse, pruritus, ekkymose, smerter, hematom, indurasjon, blåmerker, urtikaria og inflammasjon på injeksjonsstedet. Disse reaksjonene var av mild alvorlighetsgrad og forbigående og krevde ikke seponering av ravulizumab.

## Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ravulizumab subkutan formulering hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Pasienter som får overdosering skal få injeksjonen avbrutt umiddelbart og overvåkes nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk behandling skal iverksettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Selektive immunsuppressive midler, ATC-kode: L04AA43

#### Virkningsmekanisme

Ravulizumab er et monoklonalt antistoff IgG<sub>2/4K</sub> som bindes spesifikt til komplementprotein C5, og dermed hindrer at det spaltes til C5a (det proinflammatoriske anafylatoksinet) og C5b (den første subenheten i membranangrep-komplekset [MAC eller C5b-9]), og hindrer dannelse av C5b-9. Ravulizumab bevarer de tidlige komponentene i komplementaktivering som er nødvendige for opsonisering av mikroorganismer og fjerning av immunkomplekser.

#### Farmakodynamiske effekter

Etter subkutan ravulizumabbehandling ble det observert umiddelbar og fullstendig terminal komplementhemming hos voksne ekulizumab-erfarne pasienter med PNH på slutten av første dose, som vedvarte gjennom hele behandlingsperioden på 1 år.

De farmakodynamiske resultatene etter subkutan ravulizumabbehandling er sammenfallende med tidligere resultater hos voksne PNH- og aHUS-pasienter behandlet med intravenøs ravulizumab. Graden og varigheten av den farmakodynamiske responsen var eksponeringsavhengig hos pasienter med PNH eller aHUS etter ravulizumabbehandling. Fritt C5-nivå < 0,5 mikrog/ml korrelerte med maksimal intravaskulær hemolysekontroll og komplett hemming av det terminale komplement.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### Subkutan formulering

##### Studie av subkutan administrasjon hos voksne pasienter med PNH (ALXN1210-PNH-303)

Subkutan administrasjon av ravulizumab ble undersøkt i en multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie gjennomført hos voksne pasienter med PNH som var klinisk stabile (LDH  $\leq 1,5 \times$  øvre normalgrense [ULN]) etter behandling med ekulizumab i minst tre måneder før inklusjon i studien. Studien inkluderte 136 pasienter, hvorav 129 pasienter ble inkludert i effekt- og sikkerhetsanalysene. Det primære resultatmålet i studie ALXN1210-PNH-303 var non-inferiority for C<sub>trough</sub> for ravulizumab administrert subkutant (s.c.) via en injeksjonspumpe sammenlignet med ravulizumab administrert intravenøst (i.v.). Studien var designet for å overføre effekt- og sikkerhetsdata fra intravenøs ravulizumab til subkutan ravulizumabadministrasjon.

Pasienter som fullførte 10 ukers randomisert behandlingsperiode ble fulgt opp i opptil 172 uker i langtidsforlengelsesperioden. I den randomiserte behandlingsperioden ble pasientene stratifisert etter vektgruppe ( $\geq 40$  kg til  $< 60$  kg og  $\geq 60$  kg til  $< 100$  kg) og randomisert 2:1 til å motta ravulizumab subkutan formulering eller intravenøs formulering. På dag 1 fikk alle pasienter en vektbasert intravenøs startdose av ravulizumab. På dag 15 fikk pasienter randomisert til gruppen med ravulizumab subkutan formulering subkutane vedlikeholdsdoser (490 mg) én gang i uken, mens pasienter randomisert til gruppen med ravulizumab intravenøs formulering fikk den godkjente vektbaserte intravenøse vedlikeholdsdosen. Etter den randomiserte behandlingsperioden (på dag 71), byttet pasienter randomisert til gruppen med ravulizumab intravenøs formulering til 490 mg ravulizumab subkutan formulering ukentlig frem til slutten av forlengelsesperioden.

Gjennomsnittlig total PNH RBC (røde blodceller)-klonestørrelse var 48,35 %, med en gjennomsnittlig total PNH granulocyttklonestørrelse på 77,22 % og en gjennomsnittlig total PNH monocyttyklonestørrelse på 80,18 % ved baseline. Nittito prosent av pasientene hadde dokumenterte PNH-relaterte komplikasjoner som var diagnostisert før informert samtykke ble avgitt. Anamnese og baselinekarakteristika var generelt jevnt fordelt i de to behandlingsgruppene. Tabell 4 viser baselinekarakteristika for PNH-pasienter inkludert i studie ALXN1210-PNH-303.

**Tabell 4: Baselinekarakteristika (studie ALXN1210-PNH-303)**

| Parametre                                               | Ravulizumab (i.v.) (N = 45) | Ravulizumab (s.c.) (N = 84) | Totalt (N = 129) |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------|
| Kjønn, n (%)                                            |                             |                             |                  |
| Mann                                                    | 20 (44,4)                   | 40 (47,6)                   | 60 (46,5)        |
| Kvinne                                                  | 25 (55,6)                   | 44 (52,4)                   | 69 (53,5)        |
| Etnisitet, n (%)                                        |                             |                             |                  |
| Kaukasisk                                               | 29 (64,4)                   | 63 (75,0)                   | 92 (71,3)        |
| Ikke rapportert                                         | 6 (13,3)                    | 13 (15,5)                   | 19 (14,7)        |
| Mørkhudet av afrikansk eller afroamerikansk opprinnelse | 4 (8,9)                     | 3 (3,6)                     | 7 (5,4)          |
| Asiatisk                                                | 2 (4,4)                     | 0                           | 2 (1,6)          |
| Ukjent eller annen                                      | 3 (6,7)                     | 5 (6,0)                     | 8 (6,2)          |
| Amerikanske urfolk (indianer/inuitt)                    | 1 (2,2)                     | 0                           | 1 (0,8)          |
| Alder (år) ved informert samtykke                       |                             |                             |                  |
| Gjennomsnitt (SD)                                       | 46,4 (13,22)                | 45,3 (14,47)                | 45,7 (14,00)     |
| Median                                                  | 44,0                        | 42,5                        | 44,0             |
| Min., maks.                                             | 24, 77                      | 18, 79                      | 18, 79           |
| Alder (år) ved informert samtykke, kategori, n (%)      |                             |                             |                  |
| > 65 år                                                 | 4 (8,9)                     | 9 (10,7)                    | 13 (10,1)        |
| Baselinevekt (kg)                                       |                             |                             |                  |
| Gjennomsnitt (SD)                                       | 73,68 (12,655)              | 72,52 (12,611)              | 72,92 (12,589)   |
| Median                                                  | 73,00                       | 72,15                       | 72,30            |
| Min., maks.                                             | 52,0; 98,4                  | 43,5; 98,0                  | 43,5; 98,4       |
| Baselinevekt (kg), kategori, n (%)                      |                             |                             |                  |
| ≥ 40 til < 60                                           | 8 (17,8)                    | 13 (15,5)                   | 21 (16,3)        |
| ≥ 60 til < 100                                          | 37 (82,2)                   | 71 (84,5)                   | 108 (83,7)       |
| Baseline LDH (E/l)                                      |                             |                             |                  |
| Gjennomsnitt (SD)                                       | 267,4 (83,47)               | 270,0 (174,53)              | 269,1 (148,83)   |
| Median                                                  | 253,0                       | 236,0                       | 240,0            |
| Min., maks.                                             | 90, 519                     | 125, 1260                   | 90, 1260         |

Prosentandel er basert på totalt antall pasienter. Pasienter kan medregnes i mer enn én kategori for etnisitet. Totalt 7 pasienter ble ekskludert fra analysene på grunn av avvik fra kildedokumenter.

I studie ALXN1210-PNH-303 var behandling med ravulizumab subkutan formulering farmakokinetisk non-inferior sammenlignet med behandling med ravulizumab intravenøs formulering for ravulizumab  $C_{trough}$  i serum på dag 71, med et geometrisk minste kvadraters gjennomsnittsforshold på 1,257 (90 % KI: 1,160, 1,361). Serumkonsentrasjon av fritt C5 forble lavere enn ønsket grenseverdi (< 0,5 mikrog/ml) hos alle pasienter.

**Tabell 5: Effekresultater etter 10 ukers (dag 71) randomisert behandlingsperiode og etter 1 års behandling med ravulizumab subkutan formulering**

| Effekresultater etter 10 ukers randomisert behandlingsperiode |                                       |                                             |                                             |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Endepunkter                                                   | Statistikk                            | Ravulizumab (i.v.) (N = 45)                 | Ravulizumab (s.c.) (N = 84)                 |
| LDH – prosentvis endring fra baseline                         | Gjennomsnitt (SD)<br>Variasjonsbredde | (N = 43)<br>5,73 % (29,716)<br>-42,6; 174,1 | (N = 82)<br>2,57 % (33,883)<br>-82,6; 179,5 |

| Effektresultater etter 10 ukers randomisert behandlingsperiode               |                                       |                                          |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Endepunkter                                                                  | Statistikk                            | Ravulizumab (i.v.)<br>(N = 45)           | Ravulizumab (s.c.)<br>(N = 84)          |
| Gjennombruddshemolyse <sup>a</sup>                                           | n (%)<br>95 % KI                      | 1 (2,2)<br>0,06; 11,77                   | 1 (1,2)<br>0,03; 6,46                   |
| Unngåelse av transfusjon                                                     | n (%)<br>95 % KI                      | 39 (86,7)<br>73,21; 94,95                | 79 (94,0)<br>86,65; 98,04               |
| Hemoglobinstabilisering                                                      | n (%)<br>95 % KI                      | (N = 44)<br>36 (81,8)<br>67,29; 91,81    | (N = 78)<br>73 (93,6)<br>85,67; 97,89   |
| FACIT-Fatigue – endring fra baseline                                         | Gjennomsnitt (SD)<br>Variasjonsbredde | (N = 44)<br>-0,83 (7,378)<br>-26,0; 15,4 | (N = 80)<br>1,21 (7,882)<br>-32,0; 33,0 |
| Effektresultater etter 1 års behandling med ravulizumab subkutan formulering |                                       |                                          |                                         |
| Endepunkter                                                                  | Totalt N                              | Statistikk                               | Ravulizumab (s.c.)                      |
| LDH – prosentvis endring fra baseline                                        | 107                                   | Gjennomsnitt (SD)<br>95 % KI             | 0,92 (20,49)<br>-3,004; 4,85            |
| Gjennombruddshemolyse <sup>a</sup>                                           | 128                                   | n (%)<br>95 % KI                         | 5 (3,9)<br>1,28; 8,88                   |
| Unngåelse av transfusjon                                                     | 128                                   | n (%)<br>95 % KI                         | 107 (83,6)<br>76,02; 89,55              |
| Hemoglobinstabilisering                                                      | 123                                   | n (%)<br>95 % KI                         | 98 (79,7)<br>71,48; 86,39               |
| FACIT-Fatigue – endring fra baseline                                         | 70                                    | Gjennomsnitt (SD)<br>95 % KI             | 2,6 (7,18)<br>0,86; 4,28                |

<sup>a</sup> Gjennombruddshemolyse (BTH) er definert som minst 1 nytt eller forverret symptom eller tegn på intravaskulær hemolyse (fatigue, hemoglobinuri, abdominalsmerter, kortpustethet [dyspné], anemi [hemoglobin < 10 g/dl], store karkomplikasjoner inkludert trombose, dysfagi eller erektil dysfunksjon) i nærvær av forhøyet LDH  $\geq 2 \times$  ULN vurdert av sentrallaboratoriet. En pasient i i.v.-gruppen fikk BTH på dag 57. Denne pasienten hadde ikke fritt C5-prøve fra dag 57-besøket, men hadde komplett C5-kontroll ved alle andre prøvetakingstidspunkter.

Forkortelser: KI = konfidensintervall, LDH = laktatdehydrogenase, FACIT = funksjonell vurdering av kronisk sykdomsbehandling, s.c. = subkutan, i.v. = intravenøs

Effekten av ravulizumab subkutan formulering og ravulizumab intravenøs formulering var generelt lik i den primære evalueringsperioden. På dag 71 byttet alle pasienter i gruppen med ravulizumab intravenøs formulering til subkutan administrasjon i resten av studien. Effekten vedvarte gjennom 1 års behandling, og det var ingen signifikante forskjeller i sikkerhet mellom gruppene med ravulizumab subkutan formulering og ravulizumab intravenøs formulering, bortsett fra lokale reaksjoner på injeksjonsstedet forbundet med subkutan administrasjonsvei (se pkt. 4.8).

Resultater fra TASQ (Treatment Administration Administration Satisfaction Questionnaire), et resultatspørreskjema hvor pasienter rapporterer skår for tilfredshet med behandlingsadministrasjon, indikerte at pasienter behandlet med ravulizumab subkutan formulering opplevde større tilfredshet med subkutan administrasjonsvei enn med intravenøs administrasjonsvei for ekulizumab.

### *Intravenøs formulering*

#### Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Sikkerhet og effekt av ravulizumab hos voksne pasienter med PNH ble undersøkt i to åpne, randomiserte fase 3-studier med aktiv kontroll:

- en studie av voksne pasienter med PNH som var naive for komplementhemmer-behandling (studie ALXN1210-PNH-301),

- en studie av ekulizumab-erfarne, voksne pasienter med PNH som var klinisk stabile etter behandling med ekulizumab i minst de siste 6 månedene (studie ALXN1210-PNH-302). Ravulizumab ble dosert i henhold til den anbefalte doseringen beskrevet i det godkjente doseringsregimet for Ultomiris (4 infusjoner av ravulizumab over 26 uker), mens ekulizumab ble administrert i henhold til det godkjente doseringsregimet for ekulizumab med 600 mg hver uke de første 4 ukene og så 900 mg hver 2. uke (15 infusjoner over 26 uker).

Pasienter ble vaksinert mot meningokokkinfeksjon før eller ved tidspunktet for oppstart av behandling med ravulizumab eller ekulizumab, eller fikk profylaktisk behandling med relevante antibiotika til 2 uker etter vaksinasjon.

Det var ingen vesentlige forskjeller i demografi eller baselinekarakteristika mellom behandlingsgruppene med ravulizumab og ekulizumab i noen av fase 3-studiene. Tolv-måneders transfusjonsanamnese var lik i behandlingsgruppene med ravulizumab og ekulizumab i hver av fase 3-studiene.

#### Studie av komplementhemmer-naive, voksne pasienter med PNH (ALXN1210-PNH-301)

Studien av komplementhemmer-naive pasienter var en 26 ukers, multisenter, åpen, randomisert fase 3-studie med aktiv kontroll gjennomført med 246 pasienter som var naive for komplementhemmer-behandling før inklusjon i studien. For å kunne inkluderes i denne studien måtte pasientene ha påvist høy sykdomsaktivitet, definert som LDH-nivå  $\geq 1,5 \times$  øvre normalgrense (ULN) ved screening samt forekomst av 1 eller flere av følgende PNH-relaterte tegn eller symptomer siste 3 måneder før screening: fatigue, hemoglobinuri, abdominalsmerter, kortpustethet (dyspné), anemi (hemoglobin  $< 10$  g/dl), anamnese med en stor karkomplikasjon (inkludert trombose), dysfagi eller erektil dysfunksjon; eller anamnese med transfusjon av pakkede røde blodceller (pRBC) som følge av PNH.

Mer enn 80 % av pasientene i begge behandlingsgrupper hadde en anamnese med transfusjon siste 12 måneder før inklusjon i studien. Hoveddelen av populasjonen i studien av komplementhemmer-naive pasienter var svært hemolytiske ved baseline; 86,2 % av de inkluderte pasientene hadde forhøyet LDH  $\geq 3 \times$  ULN, som er en direkte måling av intravaskulær hemolyse, i forbindelse med PNH.

Tabell 6 viser baselinekarakteristika for PNH-pasienter inkludert i studien av komplementhemmer-naive pasienter, uten åpenbare klinisk relevante forskjeller observert mellom behandlingsgruppene.

**Tabell 6: Baselinekarakteristika i studien av komplementhemmer-naive pasienter**

| Parametre                                                                                           | Statistikk                     | Ravulizumab<br>(N = 125) | Ekulizumab<br>(N = 121) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Alder (år) ved PNH-diagnose                                                                         | Gjennomsnitt<br>(SD)           | 37,9 (14,90)             | 39,6 (16,65)            |
|                                                                                                     | Median                         | 34,0                     | 36,5                    |
|                                                                                                     | Min., maks.                    | 15, 81                   | 13, 82                  |
| Alder (år) ved første infusjon i studien                                                            | Gjennomsnitt<br>(SD)           | 44,8 (15,16)             | 46,2 (16,24)            |
|                                                                                                     | Median                         | 43,0                     | 45,0                    |
|                                                                                                     | Min., maks.                    | 18, 83                   | 18, 86                  |
| Kjønn (n, %)                                                                                        | Mann                           | 65 (52,0)                | 69 (57,0)               |
|                                                                                                     | Kvinne                         | 60 (48,0)                | 52 (43,0)               |
| LDH-nivå før behandling                                                                             | Gjennomsnitt<br>(SD)           | 1633,5 (778,75)          | 1578,3 (727,06)         |
|                                                                                                     | Median                         | 1513,5                   | 1445,0                  |
| Antall pasienter med transfusjon av pakkede røde blodceller (pRBC) siste 12 måneder før første dose | n (%)                          | 103 (82,4)               | 100 (82,6)              |
| Enheter med pRBC transfundert siste 12 måneder før første dose                                      | Totalt<br>Gjennomsnitt<br>(SD) | 925<br>9,0 (7,74)        | 861<br>8,6 (7,90)       |

| Parametre                                                                    | Statistikk | Ravulizumab<br>(N = 125) | Ekulizumab<br>(N = 121) |
|------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|
|                                                                              | Median     | 6,0                      | 6,0                     |
| Total PNH RBC-klonestørrelse                                                 | Median     | 33,6                     | 34,2                    |
| Total PNH<br>granulocyttklonestørrelse                                       | Median     | 93,8                     | 92,4                    |
| Pasienter med en PNH-<br>komplikasjon <sup>a</sup> før informert<br>samtykke | 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)               |
| Nyresvikt                                                                    |            | 19 (15,2)                | 11 (9,1)                |
| Myelodysplastisk syndrom                                                     |            | 7 (5,6)                  | 6 (5,0)                 |
| Svangerskapskomplikasjon                                                     |            | 3 (2,4)                  | 4 (3,3)                 |
| Annet <sup>b</sup>                                                           |            | 27 (21,6)                | 13 (10,7)               |

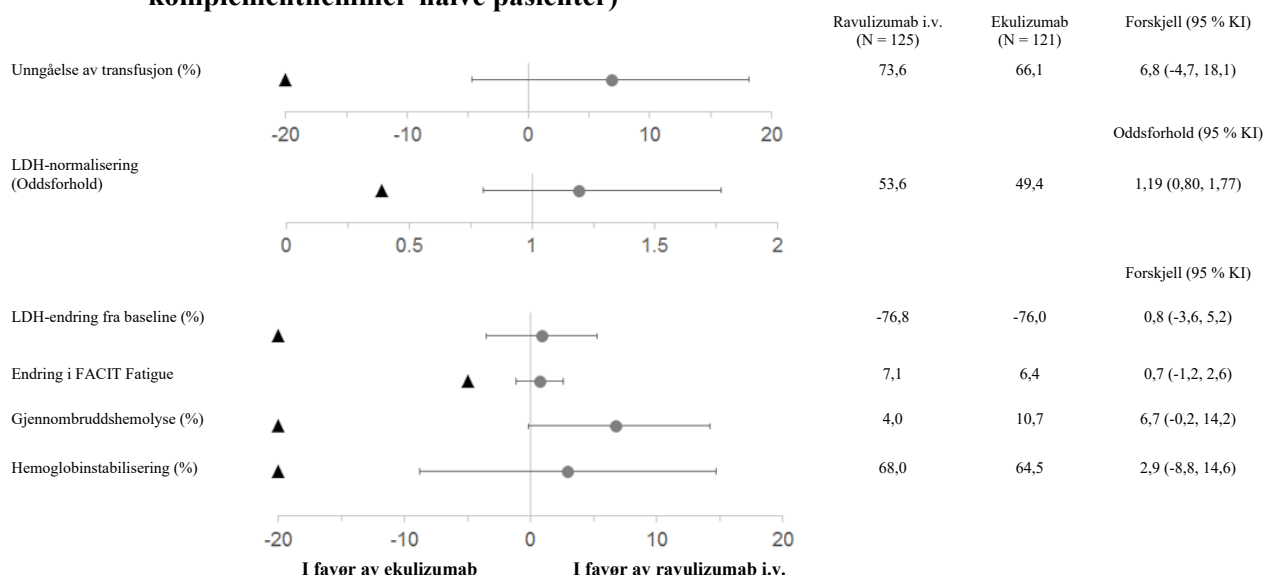
<sup>a</sup> Basert på anamnese.

<sup>b</sup> «Annet» som spesifisert i pasientskjema (CRF) omfattet trombocytopeni, kronisk nyresykdom og pancytopeni, samt en rekke andre tilstander.

De koprime endepunktene var unngåelse av transfusjon samt hemolyse målt direkte som normalisering av LDH-nivå (LDH-nivå  $\leq 1 \times \text{ULN}$ ; ULN for LDH er 246 E/l). De viktigste sekundære endepunktene omfattet prosentvis endring fra baseline i LDH-nivå, endring i livskvalitet (FACIT-Fatigue), andel av pasienter med gjennombruddshemolyse og andel av pasienter med stabilisert hemoglobin.

Ravulizumab var non-inferior sammenlignet med ekulizumab for begge koprime endepunkter, unngåelse av pRBC-transfusjon i henhold til protokollspesifiserte retningslinjer og LDH-normalisering fra dag 29 til dag 183, og for alle de fire viktigste sekundære endepunktene (figur 1).

**Figur 1: Analyse av koprime og sekundære endepunkter – fullt analysesett (studien av kplementhemmer-naive pasienter)**



Merk: Svart trekant indikerer non-inferioritetsgrenser, og grå prikker indikerer punktestimater

Merk: LDH = laktatdehydrogenase, KI = konfidensintervall, FACIT = funksjonell vurdering av kronisk sykdomsbehandling.

### Studie av voksne PNH-pasienter tidligere behandlet med ekulizumab (ALXN1210-PNH-302)

Studien av ekulizumab-erfarne pasienter var en 26 ukers, multisenter, åpen, randomisert fase 3-studie med aktiv kontroll gjennomført med 195 pasienter med PNH som var klinisk stabile ( $\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{ULN}$ ) etter behandling med ekulizumab i minst de siste 6 månedene.

PNH-anamnesen var lik i behandlingsgruppene med intravenøs ravulizumab og ekulizumab. Tolv måneders transfusjonsanamnese var lik i behandlingsgruppene med intravenøs ravulizumab og ekulizumab, og mer enn 87 % av pasientene i begge behandlingsgrupper hadde ikke fått en transfusjon de siste 12 månedene før inklusjon i studien. Gjennomsnittlig total PNH RBC-klonestørrelse var 60,05 %, gjennomsnittlig total PNH granulocyttklonestørrelse var 83,30 % og gjennomsnittlig total PNH monocyttklonestørrelse var 85,86 %.

Tabell 7 viser baselinekarakteristika for PNH-pasienter inkludert i studien av ekulizumab-erfarne pasienter, uten åpenbare klinisk relevante forskjeller observert mellom behandlingsgruppene.

**Tabell 7: Baselinekarakteristika i studien av ekulizumab-erfarne pasienter**

| Parametre                                                                          | Statistikk        | Ravulizumab<br>(N = 97) | Ekulizumab<br>(N = 98) |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|
| Alder (år) ved PNH-diagnose                                                        | Gjennomsnitt (SD) | 34,1 (14,41)            | 36,8 (14,14)           |
|                                                                                    | Median            | 32,0                    | 35,0                   |
|                                                                                    | Min., maks.       | 6, 73                   | 11, 74                 |
| Alder (år) ved første infusjon i studien                                           | Gjennomsnitt (SD) | 46,6 (14,41)            | 48,8 (13,97)           |
|                                                                                    | Median            | 45,0                    | 49,0                   |
|                                                                                    | Min., maks.       | 18, 79                  | 23, 77                 |
| Kjønn (n, %)                                                                       | Mann              | 50 (51,5)               | 48 (49,0)              |
|                                                                                    | Kvinne            | 47 (48,5)               | 50 (51,0)              |
| LDH-nivå før behandling                                                            | Gjennomsnitt (SD) | 228,0 (48,71)           | 235,2 (49,71)          |
|                                                                                    | Median            | 224,0                   | 234,0                  |
| Antall pasienter med pRBC-/fullblodstransfusjoner siste 12 måneder før første dose | n (%)             | 13 (13,4)               | 12 (12,2)              |
| Enheter med pRBC/fullblod transfundert siste 12 måneder før første dose            | Totalt            | 103                     | 50                     |
|                                                                                    | Gjennomsnitt (SD) | 7,9 (8,78)              | 4,2 (3,83)             |
|                                                                                    | Median            | 4,0                     | 2,5                    |
| Pasienter med en PNH-komplikasjon <sup>a</sup> før informert samtykke              | 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)              |
| Nyresvikt                                                                          |                   | 11 (11,3)               | 7 (7,1)                |
| Myelodysplastisk syndrom                                                           |                   | 3 (3,1)                 | 6 (6,1)                |
| Svangerskapskomplikasjon                                                           |                   | 4 (4,1)                 | 9 (9,2)                |
| Annet <sup>b</sup>                                                                 |                   | 14 (14,4)               | 14 (14,3)              |

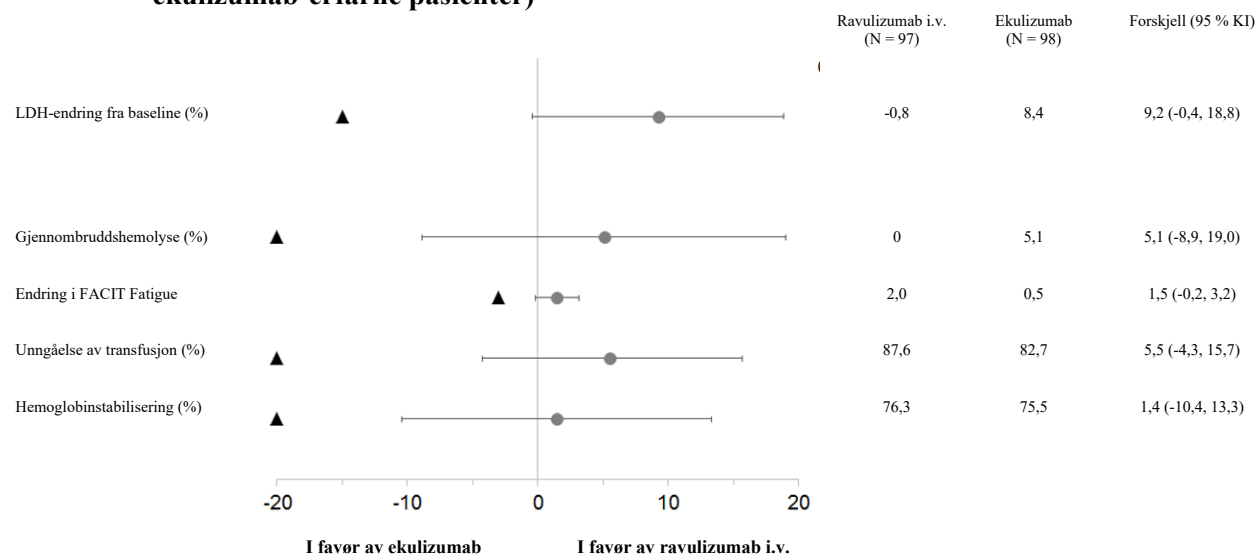
<sup>a</sup> Basert på anamnese.

<sup>b</sup> «Annet»-kategorien omfattet nøytropeni, nyredysfunksjon og trombopeni, samt en rekke andre tilstander.

Det primære endepunktet var hemolyse målt som prosentvis LDH-endering fra baseline. Sekundære endepunkter omfattet andel av pasienter med gjennombruddshemolyse, livskvalitet (FACIT-Fatigue), unngåelse av transfusjon (TA) og andel av pasienter med stabilisert hemoglobin.

Ravulizumab var non-inferior sammenlignet med ekulizumab for det primære endepunktet, prosentvis LDH-endering fra baseline til dag 183, og for alle de fire viktigste sekundære endepunktene (figur 2).

**Figur 2: Analyse av primært og sekundære endepunkter – fullt analysesett (studien av ekulizumab-erfarne pasienter)**



Merk: Svart trekant indikerer non-inferioritygrenser, og grå prikker indikerer punkttestimater

Merk: LDH = laktatdehydrogenase, KI = konfidensintervall.

Den endelige effektanalysen for studien inkluderte alle pasienter som noen gang er behandlet med ravulizumab (n=192) og hadde en median behandlingsvarighet på 968 dager. Den endelige analysen bekreftet at behandlingsresponsen med ravulizumab observert i løpet av den primære evalueringsperioden ble opprettholdt gjennom hele studiens varighet.

#### *Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)*

##### Studie av voksne pasienter med aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Studien med voksne var en multisenter, fase 3-studie med én behandlingsgruppe, gjennomført hos pasienter med dokumentert aHUS som var behandlingsnaive for komplementhemmere før inklusjon i studien og hadde holdepunkter for TMA. Studien besto av en 26 uker lang innledende evalueringsperiode, og pasientene kunne gå over i en forlengelsesperiode på opptil 4,5 år. Totalt 58 pasienter med dokumentert aHUS ble inkludert. Inklusjonskriteriene utelukket pasienter med TMA som følge av trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytisk uremisk syndrom relatert til Shigatoksin-produserende *Escherichia coli* (STEC HUS). To pasienter ble ekskludert fra fullt analysesett på grunn av bekreftet STEC HUS-diagnose. Nittitre prosent av pasientene hadde ekstrarenale tegn (kardiovaskulære, pulmonale, sentralnervøse, gastrointestinale, hud, skjelettmuskulatur) eller symptomer på aHUS ved baseline.

Tabell 8 viser demografiske og baselinekarakteristika for de 56 voksne pasientene inkludert i studie ALXN1210-aHUS-311 som utgjorde fullt analysesett.

**Tabell 8: Baselinekarakteristika i studien med voksne**

| Parametre                                                | Statistikk                       | Ravulizumab (N = 56)                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|
| Alder ved første infusjon (år)                           | Gjennomsnitt (SD)<br>Min., maks. | 42,2 (14,98)<br>19,5; 76,6          |
| Kjønn<br>Mann                                            | n (%)                            | 19 (33,9)                           |
| Etnisitet <sup>a</sup><br>Asiatisk<br>Kaukasisk<br>Annet | n (%)                            | 15 (26,8)<br>29 (51,8)<br>12 (21,4) |
| Transplantasjonshistorie                                 | n (%)                            | 8 (14,3)                            |

| Parametre                             | Statistikk                    | Ravulizumab<br>(N = 56)    |
|---------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Trombocytter ( $10^9/l$ ) blod        | n<br>Median (min., maks.)     | 56<br>95,25 (18, 473)      |
| Hemoglobin (g/l) blod                 | n<br>Median (min., maks.)     | 56<br>85,00 (60,5; 140)    |
| LDH (E/l) serum                       | n<br>Median (min., maks.)     | 56<br>508,00 (229,5; 3249) |
| eGFR (ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> ) | n (%)<br>Median (min., maks.) | 55<br>10,00 (4, 80)        |
| Pasienter i dialyse                   | N (%)                         | 29 (51,8)                  |
| Pasienter post-partum                 | N (%)                         | 8 (14,3)                   |

Merk: Prosentandel er basert på totalt antall pasienter.

Forkortelser: eGFR = estimert glomerulær filtrasjonshastighet, LDH = laktatdehydrogenase, maks. = maksimum; min. = minimum.

Det primære endepunktet var komplett TMA-respons i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden, bekreftet som normalisering av hematologiske parametre (trombocytaltall  $\geq 150 \times 10^9/l$  og LDH  $\leq 246$  E/l) og  $\geq 25$  % bedring i serumkreatinin fra baseline. Pasienter måtte oppfylle alle kriterier for komplett TMA-respons ved 2 separate målinger foretatt med minst 4 ukers (28 dagers) mellomrom, og eventuelle målinger mellom disse.

Komplett TMA-respons ble observert hos 30 av de 56 pasientene (53,6 %) i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden, som vist i tabell 9.

**Tabell 9: Komplett TMA-respons og komplett TMA-responskomponentanalyse i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden (ALXN1210-aHUS-311)**

|                                                   | Totalt | Responder |                              |
|---------------------------------------------------|--------|-----------|------------------------------|
|                                                   |        | n         | Andel (95 % KI) <sup>a</sup> |
| Komplett TMA-respons                              | 56     | 30        | 0,536 (0,396; 0,675)         |
| Komponenter i komplett TMA-respons                |        |           |                              |
| Normalisering av trombocytaltall                  | 56     | 47        | 0,839 (0,734; 0,944)         |
| LDH-normalisering                                 | 56     | 43        | 0,768 (0,648; 0,887)         |
| $\geq 25$ % bedring i serumkreatinin fra baseline | 56     | 33        | 0,589 (0,452; 0,727)         |
| Hematologisk normalisering                        | 56     | 41        | 0,732 (0,607; 0,857)         |

<sup>a</sup> 95 % KI for andel er basert på den asymptotiske Gauss-tilnæringsmetoden med en kontinuitetskorreksjon.

Forkortelser: KI = konfidensintervall, LDH = laktatdehydrogenase, TMA = trombotisk mikroangiopati.

Ytterligere fire pasienter hadde en komplett TMA-respons som ble bekreftet etter den 26 uker lange innledende evalueringsperioden (med komplett TMA-respons på dag 169, 302, 401 og 407), som resulterte i komplett TMA-respons hos totalt 34 av 56 pasienter (60,7 %, 95 % KI: 47,0 %, 74,4 %). Enkeltkomponentrespons økte til 48 (85,7 %, 95 % KI: 75,7 %, 95,8 %) pasienter for normalisering av trombocytaltall, 47 (83,9 %, 95 % KI: 73,4 %, 94,4 %) pasienter for LDH-normalisering og 35 (62,5 %, 95 % KI: 48,9 %, 76,1 %) pasienter for bedring av nyrefunksjon.

Komplett TMA-respons ble oppnådd etter en median tid på 86 dager (7 til 169 dager). En økning i gjennomsnittlig trombocytaltall ble observert kort tid etter oppstart med ravulizumab, med økning fra  $118,52 \times 10^9/l$  ved baseline til  $240,34 \times 10^9/l$  på dag 8 og vedvarende over  $227 \times 10^9/l$  ved alle påfølgende legebesøk i den innledende evalueringsperioden (26 uker). Tilsvarende ble gjennomsnittlig LDH-verdi redusert fra baseline i løpet av de første 2 behandlingsmånedene, noe som vedvarte gjennom den innledende evalueringsperioden (26 uker).

Av pasientene med CKD-stadium 5, viste 67,6 % (23/24) en forbedring på ett eller flere CKD-stadier. Forbedring i stadium av kronisk nyresykdom fortsatte hos mange pasienter (19/30) etter oppnådd komplett TMA-respons i løpet av den 26 uker lange innledende evalueringsperioden. Sytten av de

29 pasientene som trengte dialyse ved studiestart, kunne avslutte dialyse innen slutten av tilgjengelig oppfølging, mens 6 av 27 pasienter som ikke var i dialyse ved baseline, var i dialyse ved siste tilgjengelige oppfølging. Tabell 10 oppsummerer de sekundære effektresultatene for studie ALXN1210-aHUS-311.

**Tabell 10: Sekundære effektresultater for studie ALXN1210-aHUS-311**

| Parametre                                                                                                     | Studie ALXN1210-aHUS-311<br>(N = 56) |                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Hematologiske TMA-parametre, dag 183                                                                          | Observert verdi (n = 48)             | Endring fra baseline (n = 48) |
| Trombocytter (10 <sup>9</sup> /l) blod                                                                        |                                      |                               |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 237,96 (73,528)                      | 114,79 (105,568)              |
| Median                                                                                                        | 232,00                               | 125,00                        |
| LDH (E/l) serum                                                                                               |                                      |                               |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 194,46 (58,099)                      | -519,83 (572,467)             |
| Median                                                                                                        | 176,50                               | -310,75                       |
| Økning i hemoglobin $\geq$ 20 g/l fra baseline med bekreftende resultat gjennom innledende evalueringsperiode | 40/56                                |                               |
| m/n                                                                                                           | 0,714 (0,587; 0,842)                 |                               |
| Andel (95 % KI)**                                                                                             |                                      |                               |
| Endring i CKD-stadium fra baseline, dag 183                                                                   |                                      |                               |
| Bedret <sup>a</sup>                                                                                           | 32/47                                |                               |
| m/n                                                                                                           | 0,681 (0,529; 0,809)                 |                               |
| Andel (95 % KI)*                                                                                              |                                      |                               |
| Forverret <sup>b</sup>                                                                                        | 2/13                                 |                               |
| m/n                                                                                                           | 0,154 (0,019; 0,454)                 |                               |
| Andel (95 % KI)*                                                                                              |                                      |                               |
| eGFR (ml/minutt/1,73 m <sup>2</sup> ), dag 183                                                                | Observert verdi (n = 48)             | Endring fra baseline (n = 47) |
| Gjennomsnitt (SD)                                                                                             | 51,83 (39,162)                       | 34,80 (35,454)                |
| Median                                                                                                        | 40,00                                | 29,00                         |

Merk: n: antall pasienter med tilgjengelige data for spesifikk vurdering ved legebesøk på dag 183. m: antall pasienter som oppfyller spesifikt kriterium. Kronisk nyresykdoms (CKD)-stadium klassifiseres basert på «the National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage». Stadium 5 anses som dårligste kategori, mens stadium 1 anses som beste kategori. Baseline er basert på siste tilgjengelige eGFR før behandlingsstart. Bedret/Forverret: sammenlignet med CKD-stadium ved baseline. \*95 %konfidensintervall (95 % KI) er basert på eksakte konfidensgrenser ved bruk av Clopper-Pearson-metoden. <sup>a</sup>Ekskluderer de med CKD-stadium 1 ved baseline da de ikke kan bedres. <sup>b</sup>Ekskluderer pasienter med stadium 5 ved baseline da de ikke kan forverres. Forkortelser: eGFR = estimert glomerulær filtrasjonshastighet, LDH = laktatdehydrogenase, TMA = trombotisk mikroangiopati.

### Pediatrisk populasjon

Ravulizumab har ikke blitt evaluert hos pediatriske pasienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

Estimert biotilgjengelighet for ravulizumab subkutan formulering er ca. 79 % hos voksne PNH-pasienter. Terapeutisk konsentrasjon oppnås umiddelbart etter første dose av ravulizumabbehandling.

### Distribusjon

Gjennomsnittlig (standardavvik [SD]) distribusjonsvolum ved steady state for pasienter behandlet med intravenøs ravulizumab (dvs. pasienter med PNH; voksne og pediatriske pasienter med aHUS) og for pasienter behandlet med subkutan ravulizumab (dvs. voksne pasienter med PNH) er presentert i tabell 11.

## Biotransformasjon og eliminasjon

Som et immunglobulin gamma (IgG) monoklonalt antistoff forventes det at ravulizumab metaboliseres på samme måte som et endogent IgG (nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier), og har tilsvarende eliminasjon. Ravulizumab inneholder kun naturlig forekommende aminosyrer og har ingen kjente aktive metabolitter. Gjennomsnittlig (SD) terminal eliminasjonshalveringstid og clearance av ravulizumab hos pasienter behandlet med intravenøs ravulizumab (dvs. voksne pasienter med PNH; voksne og pediatrike pasienter med aHUS) og for pasienter behandlet med subkutan ravulizumab (dvs. voksne pasienter med PNH) er presentert i tabell 11.

**Tabell 11:      Distribusjons-, biotransformasjons- og eliminasjonsparametere etter ravulizumabbehandling**

|                                                                  | Voksne pasienter med PNH (i.v.) | Voksne pasienter med PNH (s.c.) | Voksne og pediatrike pasienter med aHUS (i.v.) |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------|
| Distribusjonsvolum ved steady state (liter)<br>Gjennomsnitt (SD) | 5,35 (0,92)                     | 5,30 (0,95)                     | 5,22 (1,85)                                    |
| Terminal eliminasjonshalveringstid (dager)<br>Gjennomsnitt (SD)  | 49,7 (9,0)                      | 52,4 (9,72)                     | 51,8 (16,2)                                    |
| Clearance (liter/dag)<br>Gjennomsnitt (SD)                       | 0,08 (0,022)                    | 0,07 (0,02)                     | 0,08 (0,04)                                    |

## Linearitet/ikke-linearitet

I det undersøkte dose- og regimeområdet viste ravulizumab doseproporsjonal og tidslineær farmakokinetikk.

## Spesielle populasjoner

### *Vekt*

Kroppsvekt er en signifikant kovariat i farmakokinetikken til ravulizumab hos pasienter med PNH og aHUS.

Ingen formell studie av effekt av kjønn, etnisitet, alder (geriatrik), nedsatt lever- eller nyrefunksjon på farmakokinetikken til ravulizumab har blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetisk vurdering ble det imidlertid ikke identifisert noen effekt av kjønn, etnisitet, alder og nedsatt lever- eller nyrefunksjon på ravulizumabs farmakokinetikk hos pasienter med PNH eller aHUS, og følgelig anses ingen dosejustering nødvendig.

Farmakokinetikken til intravenøs ravulizumab har blitt undersøkt hos aHUS-pasienter med ulike grader av nedsatt nyrefunksjon og alder, inkludert pasienter som får dialyse. Det har ikke vært observert forskjeller i farmakokinetiske parametre i disse undergruppene, inkludert pasienter med proteinuri.

## **5.3    Prekliniske sikkerhetsdata**

Dyrestudier av reproduksjonstoksikologi har ikke blitt utført med ravulizumab, men har blitt utført hos mus med et murint surrogat for komplementhemmende antistoff, BB5.1. Ingen klare behandlingsrelaterte effekter eller bivirkninger ble observert i reproduksjonstoksikologistudiene hos mus med et murint surrogat. Når maternal eksponering av antistoffet forekom under organogenesen, ble det observert to tilfeller av retinadysplasi og ett tilfelle av navlebrokk blant 230 avkom av mordyr eksponert for den høyeste antistoffdosen (ca. 4 ganger maksimal anbefalt human ravulizumabdose, basert på kroppsvektsammenligning), men eksponeringen økte ikke fostertap eller neonatal dødelighet.

Ingen dyrestudier har blitt utført for å evaluere ravulizumabs gentoksisitet og karsinogenitet. Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på prekliniske studier hos mus med et murint surrogatmolekyl, BB5.1.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpestoffer**

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat  
Natriumfosfat monobasisk monohydrat  
Polysorbat 80  
Arginin  
Sukrose  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).  
Skal ikke fryses.  
Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sylinderrampulle skal ikke ristes eller slippes i gulvet.  
Oppbevar den ferdigfylte sylinderrampullen i originalemballasjen for å beskytte mot lys.  
Etter uttak fra kjøleskap kan Ultomiris oppbevares i originalemballasjen ved romtemperatur på 20 °C – 25 °C i opptil 3 dager. Skal ikke settes tilbake i kjøleskapet. Kastes etter 3 dager dersom ikke anvendt.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Pakningsstørrelse med én ferdigfylt sylinderrampulle og én injeksjonspumpe i hver eske.

3,5 ml steril oppløsning i en ferdigfylt endose-sylinderrampulle (syklisk olefinpolymer med elastomermembran og stempel) med resinhette. Den ferdigfylte sylinderrampullen er montert med en uttrekkbar skruanordning (TSA).

Den ferdigfylte sylinderrampulleenheten er pakket sammen med en injeksjonspumpe. Injeksjonspumpen er utformet til bruk kun sammen med den vedlagte 3,5 ml ferdigfylte sylinderrampulleenheten.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1371/004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. juli 2019

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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  
SPANIA

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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  
22Seagoe Industrial Estate  
Craigavon, Armagh BT63 5QD  
STORBRITANNIA

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før lansering/bruk av Ultomiris i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for programmet for opplæring og kontrollert distribusjon, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og eventuelle andre aspekter ved programmet, med nasjonal myndighet.

Målet med programmet for opplæring og kontrollert distribusjon er opplæring og instruering av helsepersonell/pasienter vedrørende påvisning, nøye overvåkning og/eller riktig håndtering av utvalgte sikkerhetsaspekter forbundet med Ultomiris.

I hvert medlemsland hvor Ultomiris markedsføres skal innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for at alt helsepersonell og alle pasienter som forventes å forskrive, utlevere eller bruke Ultomiris har tilgang til / får utlevert følgende opplæringspakke som formidles via bransjeorganisasjoner:

- Opplæringsmateriell for leger
- Pasient-/foreldreinformasjonspakke

**Opplæringsmateriell for leger** skal inneholde:

- Preparatomtale
- Veiledning for helsepersonell
- **Veiledning for helsepersonell** skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:
  - Informasjon om risikoen for meningokokkinfeksjon, alvorlig hemolyse etter seponering av legemidlet hos PNH-pasienter, alvorlige TMA-komplikasjoner hos aHUS-pasienter etter seponering av ravulizumab, immunogenitet, alvorlige infeksjoner, malignitet og hematologiske forstyrrelser hos PNH-pasienter, bruk hos gravide og ammende kvinner.
  - Behandling med ravulizumab gir økt risiko for *N. meningitidis*-infeksjoner.
  - Alle pasienter må overvåkes for tegn på meningitt.
  - Nødvendigheten av at pasientene vaksineres mot *N. meningitidis* to uker før de får ravulizumab og/eller at de får forebyggende antibiotika.

- Risikoen for immunogenitet og råd om overvåkning etter infusjon.
- Risikoen for utvikling av antistoffer mot ravulizumab.
- Det foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Ravulizumab skal kun brukes hos gravide kvinner hvis strengt nødvendig. Nødvendigheten av sikker prevensjon hos kvinner i fertil alder under og opptil åtte måneder etter behandling. Mannlige pasienter bør ikke bli fedre eller donere sæd opptil åtte måneder etter behandling. Amming skal opphøre under og opptil åtte måneder etter behandling.
- Risiko for alvorlig hemolyse etter seponering av ravulizumab og utsettelse av administrering, kriteriene for dette, krav om overvåkning etter behandling og anbefalt håndtering (kun PNH).
- Risiko for alvorlige TMA-komplikasjoner etter seponering av ravulizumab og utsettelse av administrering, tegn og symptomer på dette, overvåkning og håndtering (kun aHUS).
- Nødvendigheten av å forklare og forsikre seg om at pasienten har forstått:
  - risiko ved ravulizumabbehandling (inkludert mulig risiko for maligniteter og hematologiske forstyrrelser hos PNH-pasienter og alvorlige infeksjoner)
  - tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon og hva som da må gjøres
  - pasient-/foreldreveiledningen og innholdet i denne
  - nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet og å informere alt helsepersonell om at han/hun blir behandlet med ravulizumab
  - kravet om vaksinerings / forebyggende antibiotikabehandling før behandling
  - deltakelse i PNH-registeret og aHUS-registeret
- Detaljer om PNH-registeret, aHUS-registeret og hvordan pasienter kan delta

**Pasient-/foreldreinformasjonspakken** skal inneholde:

- Pakningsvedlegg
- En pasientveiledning
- En foreldreveiledning
- Et pasientkort
- **Pasientveiledningen** skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:
  - Informasjon om risikoen for meningokokkinfeksjon, alvorlig hemolyse etter seponering av legemidlet hos PNH-pasienter, alvorlige TMA-komplikasjoner hos aHUS-pasienter etter seponering av ravulizumab, immunogenitet, alvorlige infeksjoner, malignitet og hematologiske forstyrrelser hos PNH-pasienter, bruk hos gravide og ammende kvinner.
  - Behandling med ravulizumab gir økt risiko for *N. meningitidis*-infeksjoner.
  - Tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon og behovet for å få umiddelbar medisinsk hjelp.
  - Pasientkortet og nødvendigheten av å ha det med seg og informere alt helsepersonell om at de blir behandlet med ravulizumab.
  - Viktigheten av meningokokkvaksinering før behandling og/eller at de får forebyggende antibiotika.
  - Risikoen for immunogenitet med ravulizumab, inkludert anafylaksi, og nødvendigheten av overvåkning etter infusjon.
  - Nødvendigheten av sikker prevensjon hos kvinner i fertil alder under og opptil åtte måneder etter behandling, og at amming skal opphøre under og opptil åtte måneder etter behandling. Mannlige pasienter bør ikke bli fedre eller donere sæd opptil åtte måneder etter behandling.
  - Risikoen for alvorlige hemolyse etter seponering/utsettelse av administrering av ravulizumab, tegn og symptomer på dette, og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av ravulizumab (kun PNH).
  - Risiko for alvorlige TMA-komplikasjoner etter seponering/utsettelse av administrering av ravulizumab, tegn og symptomer på dette, og at det er anbefalt å rådføre seg med forskrivende lege før seponering/utsettelse av administrering av ravulizumab (kun aHUS).
  - Mulig risiko for alvorlige infeksjoner som ikke skyldes *Neisseria*, malignitet og hematologiske forstyrrelser hos PNH-pasienter som behandles med ravulizumab.
  - Deltakelse i PNH-registeret og aHUS-registeret.
- **Foreldreveiledningen** (utleveres sammen med pasientveiledningen, kun for intravenøs formulering) skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:

- Informasjon om risikoen for meningokokkinfeksjon og alvorlige infeksjoner hos spedbarn og barn.
- **Pasientkortet** skal inneholde følgende nøkkelinformasjon:
  - Tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon
  - Advarsel om å umiddelbart oppsøke legehjelp hvis disse er tilstede
  - Bekreftelse på at pasienten får ravulizumab
  - Kontaktinformasjon for ytterligere informasjon for helsepersonell
  - Pasienten skal beholde pasientkortet i 8 måneder etter siste dose med ravulizumab

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal årlig sende ut en påminnelse til forskrivere eller farmasøyter som forskriver/utleverer ravulizumab, slik at forskriver/farmasøyt sjekker om hans/hennes pasienter som får ravulizumab trenger å (re-)vaksineres mot *Neisseria meningitidis*.

I hvert medlemsland hvor Ultomiris markedsføres skal innehaver av markedsføringstillatelsen sørge for at et system for kontroll av distribusjon av Ultomiris utover nivået for rutinemessige risikominimeringsaktiviteter er på plass. Følgende krav skal oppfylles før legemidlet utleveres:

- Innsendelse av skriftlig bekreftelse på pasientensvaksinerings mot alle tilgjengelige meningokokkinfeksjoner av serotype *N. meningitidis* og/eller forebyggende antibiotikabehandling i henhold til nasjonale vaksineringsretningslinjer.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

Eske 300 mg/30 ml

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
ravulizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass med 30 ml inneholder 300 mg ravulizumab.  
(10 mg/ml)

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er  
sluttkonsentrasjonen i oppløsningen 5 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumklorid, polysorbat  
80 og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk etter fortykning.  
Skal ikke blandes med Ultomiris 1 100 mg/11 ml (100 mg/ml) eller Ultomiris 300 mg/3 ml  
(100 mg/ml).

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1371/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass av type I-glass til engangsbruk 300 mg/30 ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ultomiris 300 mg/30 ml sterilt konsentrat  
ravulizumab  
(10 mg/ml)  
i.v. bruk etter fortynning.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

Eske 1 100 mg/11 ml

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ultomiris 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
ravulizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass med 11 ml inneholder 1 100 mg ravulizumab.  
(100 mg/ml)

Etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er  
sluttkonsentrasjonen i oppløsningen 50 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, polysorbat 80, arginin,  
sukrose og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk etter fortynning.  
Skal ikke blandes med Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1371/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass av type I-glass til engangsbruk 1 100 mg/11 ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ultomiris 1 100 mg/11 ml sterilt konsentrat.  
ravulizumab  
(100 mg/ml)  
i.v. bruk etter fortynning.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

Eske 300 mg/3 ml

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ultomiris 300 mg/3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
ravulizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 hetteglass med 3 ml inneholder 300 mg ravulizumab.  
(100 mg/ml)

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, er  
sluttkonsentrasjonen i oppløsningen 50 mg/ml.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, polysorbat 80, arginin,  
sukrose og vann til injeksjonsvæsker.  
Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning  
1 hetteglass

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk etter fortykning.  
Skal ikke blandes med Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1371/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**Hetteglass av type I-glass til engangsbruk 300 mg/3 ml**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ultomiris 300 mg/3 ml sterilt konsentrat.  
ravulizumab  
(100 mg/ml)  
i.v. bruk etter fortynning.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**ESKE INJEKSJONSPUMPESYSTEM**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ultomiris 245 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle  
ravulizumab

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ferdigfylt sylinderrampulle med 3,5 ml inneholder 245 mg ravulizumab.  
(70 mg/ml)

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, polysorbat 80, arginin,  
sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning

Denne esken inneholder: 1 sylinderrampulle og 1 injeksjonspumpe til engangsbruk.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Kun til subkutan bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Kun for engangsbruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Skal ikke fryses.  
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke ristes.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1371/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Ultomiris 245 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**SYLINDERAMPULLEETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ultomiris 245 mg injeksjonsvæske  
ravulizumab  
Kun til subkutan bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Les pakningsvedlegget før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ravulizumab**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris
3. Hvordan du bruker Ultomiris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot**

##### **Hva Ultomiris er**

Ultomiris er et legemiddel som inneholder virkestoffet ravulizumab, og det tilhører en legemiddelgruppe som kalles monoklonale antistoffer, som fester seg til et spesifikt mål i kroppen. Ravulizumab er laget slik at det fester seg til komplementprotein C5, som er en del av kroppens forsvarssystem kalt «komplementsystemet».

##### **Hva Ultomiris brukes mot**

Ultomiris brukes til å behandle voksne og barn som veier 10 kg eller mer og med en sykdom kalt paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 6 månedene. Hos pasienter med PNH er komplementsystemet overaktivt og angriper de røde blodcellene, noe som kan medføre lav blodprosent (anemi), tretthet, funksjonsvansker, smerter, magesmerter, mørk urin, kortpustethet, svelgevansker, ereksjonsvansker og blodpropp. Ved å feste seg til og blokkere C5-komplementprotein kan dette legemidlet hindre at komplementproteiner angriper røde blodceller og dermed kontrollere symptomer på sykdommen.

Ultomiris brukes også til å behandle voksne og barn over 10 kg med en sykdom som rammer blodsystemet og nyrene, kalt atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 3 månedene. Hos pasienter med aHUS kan det oppstå betennelse i nyrene og blodårene, inkludert blodplatene, noe som kan medføre lav blodprosent (trombocytopeni og anemi), redusert eller ingen nyrefunksjon, blodpropp, tretthet og funksjonsvansker. Ultomiris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare blodårer, og dermed kontrollere symptomer på sykdommen, inkludert nyreskade.

Ultomiris brukes også til å behandle voksne pasienter med en bestemt type sykdom som påvirker musklene kalt generalisert myasthenia gravis (gMG). Hos pasienter med gMG kan musklene bli angrepet og skadet av immunsystemet, noe som kan føre til alvorlig muskelsvakhet, nedsatt syn og

bevegelighet, kortpustethet, ekstrem tretthet, risiko for aspirasjon og markant svekket hverdagsaktivitet. Ultomiris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne muskler for å forbedre muskelsammentrekningen, og dermed redusere symptomene på sykdommen og sykdommens innvirkning på hverdagsaktiviteter. Ultomiris er spesifikt godkjent til pasienter som fortsatt har symptomer til tross for annen behandling.

Ultomiris brukes også til behandling av voksne pasienter med en sykdom i sentralnervesystemet som hovedsakelig rammer øyenervene og ryggmargen, og kalles neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD). Hos pasienter med NMOSD angripes og skades øyenervene og ryggmargen av immunsystemet som virker på feil måte, noe som kan gi blindhet på ett eller begge øyne, svakhet eller lammelse i bein eller armer, smertefulle spasmer, tap av følelse og problem med blære- og tarmfunksjon og uttalt reduksjon av hverdagsaktiviteter. Ultomiris kan blokkere kroppens unormale betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne øyenerver og ryggmarg, og dermed redusere risikoen for tilbakefall eller anfall med NMOSD.

## **2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris**

### **Start ikke behandling med Ultomiris dersom:**

- du er allergisk overfor ravulizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du ikke har blitt vaksinert mot meningokokkinfeksjon.
- du har meningokokkinfeksjon.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Ultomiris.

### **Symptomer på meningokokk- og andre *Neisseria*-infeksjoner**

Siden legemidlet blokkerer komplementsystemet, som er en del av kroppens forsvarssystemer mot infeksjoner, øker bruk av Ultomiris din risiko for meningokokkinfeksjon forårsaket av bakterien *Neisseria meningitidis*. Dette er alvorlige infeksjoner som rammer hjernehinne, noe som kan føre til hjernehinnebetennelse (encefalitt) og kan spres rundt i blodet og kroppen (blodforgiftning).

Snakk med legen før du begynner med Ultomiris for å forsikre deg om at du får vaksinasjon mot *Neisseria meningitidis* minst 2 uker før du begynner med behandling. Dersom du ikke kan vaksineres 2 uker på forhånd, vil legen forskrive antibiotika frem til 2 uker etter at du har blitt vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon. Forsikre deg om at din meningokokkvaksinasjon er oppdatert. Du skal også være oppmerksom på at vaksinasjon ikke alltid forebygger denne infeksjonstypen. I henhold til nasjonale anbefalinger kan legen anse at du trenger ytterligere tiltak for å forebygge infeksjon.

### Symptomer på meningokokkinfeksjon

På grunn av viktigheten av rask påvisning og behandling av meningokokkinfeksjon hos pasienter som får Ultomiris, vil du få et «pasientkort» du alltid skal ha med deg, som lister opp relevante tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon/blodforgiftning/hjernehinnebetennelse.

Hvis du får noen av følgende symptomer, skal du umiddelbart informere legen:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine og feber
- hodepine med stiv nakke eller stiv rygg
- feber
- feber og utslett
- forvirring
- muskelverk med influensaliknende symptomer
- lysfølsomme øyne

## Behandling mot meningokokkinfeksjon på reise

Hvis du er på reise i områder hvor du ikke kan kontakte legen din eller midlertidig ikke kan få legebehandling, kan legen din forskrive antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du kan ta med deg. Hvis du får noen av symptomene beskrevet ovenfor, skal du ta denne antibiotikakuren som foreskrevet. Du skal være oppmerksom på at du likevel skal oppsøke lege så snart som mulig, selv om du føler deg bedre etter å ha tatt antibiotika.

### **Infeksjoner**

Informér legen dersom du har en infeksjon før du begynner med Ultomiris.

### **Infusjonsrelaterte reaksjoner**

Når Ultomiris gis kan du få reaksjoner på infusjonen (dryppet) (infusjonsreaksjon), som hodepine, smerter i korsryggen og infusjonsrelaterte smerter. Noen pasienter kan få allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi, en alvorlig allergisk reaksjon som medfører pustevansker eller svimmelhet).

### **Barn og ungdom**

Pasienter under 18 år skal vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner.

### **Eldre**

Det er ingen spesielle forholdsregler som trengs for behandling av pasienter som er 65 år eller eldre, selv om erfaring med Ultomiris hos eldre pasienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniske studier er begrenset.

### **Andre legemidler og Ultomiris**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

#### Kvinner som kan bli gravide

Legemidlets effekt på et ufødt barn er ikke kjent. Sikker prevensjon under behandling og i opptil 8 måneder etter behandling bør derfor brukes hos kvinner som kan bli gravide.

#### Graviditet/ammning

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ultomiris er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Ultomiris inneholder natrium**

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 2,65 g natrium (finnes i bordsalt) i 720 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 133 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette bør du ta hensyn til om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

## **3. Hvordan du bruker Ultomiris**

Minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjoner dersom du ikke har fått det tidligere eller dersom din vaksinasjon er utdatert.

Dersom du ikke kan vaksineres minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris, vil legen forskrive antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon frem til 2 uker etter at du har blitt vaksinert. Dersom barnet ditt er under 18 år, vil legen gi en vaksine (hvis det ikke allerede er gjort) mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner i henhold til de nasjonale vaksinasjonsanbefalingene for den enkelte aldersgruppe.

### Instrukser for riktig bruk

Dosen av Ultomiris beregnes av legen, basert på din kroppsvekt, som vist i tabell 1. Den første dosen kalles startdosen. To uker etter at du har fått startdosen vil du få en vedlikeholdsdose med Ultomiris, og dette vil bli gjentatt hver 8. uke for pasienter som veier over 20 kg og hver 4. uke for pasienter som veier under 20 kg.

Dersom du tidligere fikk Ultomiris subkutan (gitt under huden via en injeksjonspumpe), er det ikke nødvendig med en startdose. Ultomiris intravenøs vedlikeholdsdose skal gis 1 uke etter siste dose med Ultomiris subkutan formulering.

Dersom du tidligere fikk et annet legemiddel mot PNH, aHUS, gMG eller NMOSD kalt ekulizumab, skal startdosen gis 2 uker etter siste ekulizumabinfusjon.

**Tabell 1: Ultomiris vektbasert doseringsregime**

| Kroppsvektområde (kg)        | Startdose (mg) | Vedlikeholdsdose (mg) |
|------------------------------|----------------|-----------------------|
| 10 til under 20 <sup>a</sup> | 600            | 600                   |
| 20 til under 30 <sup>a</sup> | 900            | 2100                  |
| 30 til under 40 <sup>a</sup> | 1200           | 2700                  |
| 40 til under 60              | 2400           | 3000                  |
| 60 til under 100             | 2700           | 3300                  |
| over 100                     | 3000           | 3600                  |

<sup>a</sup> Kun for pasienter med PNH og AHUS.

Ultomiris gis ved infusjon (drypp) i en vene (blodåre). Infusjonen vil ta ca. 2 timer.

### Dersom du får for mye av Ultomiris

Dersom du har mistanke om at du ved et uhell har fått en høyere dose av Ultomiris enn foreskrevet, skal du kontakte legen din for råd.

### Dersom du har glemt å møte opp for å få Ultomiris

Dersom du har glemt å møte opp, skal du kontakte legen din umiddelbart for råd og lese avsnittet nedenfor «Dersom du avbryter behandling med Ultomiris».

### Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot PNH

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine PNH-symptomer kommer tilbake med større alvorlighetsgrad. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp i minst 16 uker.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt ødeleggelse av dine røde blodceller, som kan medføre:

- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Et betydelig fall i antall røde blodceller (anemi),
- Mørk urin,
- Fatigue (utmattelse),
- Magesmerter,
- Kortpustethet,
- Svelgevansker,
- Erekttil dysfunksjon (impotens),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Brystmerter eller angina,

- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer) eller
- Trombose (blodpropp).

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot aHUS**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine aHUS-symptomer kommer tilbake. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt skade i små blodårer, som kan medføre:

- Et betydelig fall i antall blodplater (trombocytopeni)
- En betydelig økning i ødeleggelse av røde blodceller,
- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Redusert vannlating (nyreproblemer),
- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Synsendringer,
- Brystsmerter eller angina,
- Kortpustethet
- Magesmerter, diare eller
- Trombose (blodpropp)

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot gMG**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at gMG-symptomene dine oppstår på nytt. Snakk med lege før du slutter med Ultomiris. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil også følge deg tett opp.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot NMOSD**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til tilbakefall av NMOSD. Snakk med legen før du slutter med Ultomiris. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen din vil også følge deg tett opp.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene og fordelene ved Ultomiris før behandling.

De alvorligste bivirkningene er meningokokkinfeksjon, inkludert blodforgiftning og hjernehinnebetennelse.

Snakk med lege umiddelbart dersom du får noen av symptomene på meningokokkinfeksjon (se avsnitt 2 Symptomer på meningokokkinfeksjon).

Be legen forklare dersom du er usikker på hva bivirkningene nedenfor er.

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- diaré, kvalme, magesmerter

- feber (pyreksi), tretthet (fatigue)
- øvre luftveisinfeksjon
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- ryggsmerte, leddsmerte (artralgi)

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- svimmelhet
- oppkast, fordøyelsesbesvær etter måltider (dyspepsi)
- elveblest, utslett, kløe i huden (pruritus)
- muskelsmerter (myalgi) og muskelspasmer
- influensaliknende sykdom, frysninger, svakhet (asteni)
- infusjonsrelatert reaksjon
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- urinveisinfeksjon

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- meningokokkinfeksjon
- alvorlig allergisk reaksjon som medfører pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon)
- gonokokkinfeksjon

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske skal legemidlet brukes umiddelbart, eller innen 24 timer i kjøleskap eller innen 6 timer ved romtemperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ultomiris

- Virkestoff er ravulizumab. Ett hetteglass med oppløsning inneholder 300 mg ravulizumab.
- Andre innholdsstoffer er: natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumklorid, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker

Dette legemidlet inneholder natrium (se avsnitt 2 «Ultomiris inneholder natrium»).

### Hvordan Ultomiris ser ut og innholdet i pakningen

Ultomiris leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (30 ml i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1).

Ultomiris er en klar til delvis gjennomiktig oppløsning med litt hvitaktig farge, så godt som fri for partikler.

#### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

#### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alexion Europe SAS  
Tel: +44 (0) 800 028 4394

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Bruksanvisning for helsepersonell** **Håndtering av Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

#### **1- Hvordan leveres Ultomiris?**

Hvert hetteglass med Ultomiris inneholder 300 mg virkestoff i 30 ml oppløsning.

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### **2- Før administrasjon**

Fortynning skal foretas i henhold til regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptikk.

Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke blandes med Ultomiris 300 mg/3 ml eller 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Ultomiris skal tilberedes for administrasjon av kvalifisert helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

- Inspiser Ultomiris-oppløsningen visuelt for partikler og misfarging.
- Trekk opp nødvendig mengde Ultomiris fra hetteglasset(ene) ved hjelp av en steril sprøyte.
- Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.
- Fortynn Ultomiris til en sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml (startkonsentrasjon delt på 2) ved å tilsette riktig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til infusjonen i henhold til instruksene gitt i tabellen nedenfor.

**Tabell 1: Referansetabell for administrasjon av startdose**

| Kroppsvekt-<br>område (kg) <sup>a</sup> | Startdose<br>(mg) | Ultomirisvolum<br>(ml) | Volum av NaCl-<br>fortynningsvæske <sup>b</sup><br>(ml) | Totalvolum<br>(ml) | Minimum<br>infusjonsvarighet<br>minutter (timer) |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>              | 600               | 60                     | 60                                                      | 120                | 113 (1,9)                                        |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>              | 900               | 90                     | 90                                                      | 180                | 86 (1,5)                                         |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>              | 1200              | 120                    | 120                                                     | 240                | 77 (1,3)                                         |
| ≥ 40 til < 60                           | 2400              | 240                    | 240                                                     | 480                | 114 (1,9)                                        |
| ≥ 60 til < 100                          | 2700              | 270                    | 270                                                     | 540                | 102 (1,7)                                        |
| ≥ 100                                   | 3000              | 300                    | 300                                                     | 600                | 108 (1,8)                                        |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 2: Referansetabell for administrasjon av vedlikeholdsdose**

| Kroppsvekt-<br>område (kg) <sup>a</sup> | Vedlikeholds-<br>dose (mg) | Ultomiris-<br>volum (ml) | Volum av NaCl-<br>fortynningsvæske <sup>b</sup><br>(ml) | Totalvolum<br>(ml) | Minimum<br>infusjonsvarighet<br>minutter (timer) |
|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>              | 600                        | 60                       | 60                                                      | 120                | 113 (1,9)                                        |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>              | 2100                       | 210                      | 210                                                     | 420                | 194 (3,3)                                        |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>              | 2700                       | 270                      | 270                                                     | 540                | 167 (2,8)                                        |
| ≥ 40 til < 60                           | 3000                       | 300                      | 300                                                     | 600                | 140 (2,3)                                        |
| ≥ 60 til < 100                          | 3300                       | 330                      | 330                                                     | 660                | 120 (2,0)                                        |
| ≥ 100                                   | 3600                       | 360                      | 360                                                     | 720                | 132 (2,2)                                        |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 3: Referansetabell for administrasjon av supplerende dose**

| Kroppsvekt-<br>område (kg) <sup>a</sup> | Supplerende<br>dose (mg) | ULTOMIRIS-<br>volum (ml) | Volum av NaCl-<br>fortynningsvæske <sup>b</sup><br>(ml) | Totalvolum<br>(ml) | Minimum<br>infusjonsvarighet<br>minutter (timer) |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                           | 600                      | 60                       | 60                                                      | 120                | 30 (0,5)                                         |
|                                         | 1200                     | 120                      | 120                                                     | 240                | 60 (1,0)                                         |
|                                         | 1500                     | 150                      | 150                                                     | 300                | 72 (1,2)                                         |
| ≥ 60 til < 100                          | 600                      | 60                       | 60                                                      | 120                | 23 (0,4)                                         |
|                                         | 1500                     | 150                      | 150                                                     | 300                | 60 (1,0)                                         |
|                                         | 1800                     | 180                      | 180                                                     | 360                | 65 (1,1)                                         |
| ≥ 100                                   | 600                      | 60                       | 60                                                      | 120                | 22 (0,4)                                         |
|                                         | 1500                     | 150                      | 150                                                     | 300                | 60 (1,0)                                         |
|                                         | 1800                     | 180                      | 180                                                     | 360                | 65 (1,1)                                         |

<sup>a</sup> Kroppsvekt på behandlingstidspunktet

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning

- Beveg forsiktig på infusjonsposen som inneholder den fortynnete Ultomiris-oppløsningen for å sørge for god blanding av legemiddel og fortynningsvæske. Ultomiris skal ikke ristes.
- La den fortynnete oppløsningen varmes opp til romtemperatur (18 °C – 25 °C) før administrasjon ved eksponering for romluft i ca. 30 minutter.
- Den fortynnete oppløsningen må ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller med andre varmekilder enn omgivende romtemperatur.
- Kast ubrukt væske som er igjen i et hetteglass, da legemidlet ikke inneholder konserveringsmiddel.
- Den tilberedte oppløsningen skal administreres umiddelbart etter tilberedning. Infusjonen må administreres gjennom et 0,2 mikromfilter.
- Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart etter fortynning, må oppbevaringstid ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 6 timer ved romtemperatur inkludert forventet infusjonstid.

### 3- Administrasjon

- Ultomiris skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Ultomiris skal kun administreres ved intravenøs infusjon.
- Den fortynnete oppløsningen av Ultomiris skal administreres ved intravenøs infusjon over ca. 2 timer ved hjelp av en sprøytepumpe eller en infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnete oppløsningen av Ultomiris mot lys under administrasjon til pasienten. Pasienten skal overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår en bivirkning under administrasjon av Ultomiris, kan legen velge å bremse eller avbryte infusjonen.

### 4- Spesiell håndtering og oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ultomiris 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ravulizumab**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris
3. Hvordan du bruker Ultomiris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot**

##### **Hva Ultomiris er**

Ultomiris er et legemiddel som inneholder virkestoffet ravulizumab, og det tilhører en legemiddelgruppe som kalles monoklonale antistoffer, som fester seg til et spesifikt mål i kroppen. Ravulizumab er laget slik at det fester seg til komplementprotein C5, som er en del av kroppens forsvarssystem kalt «komplementsystemet».

##### **Hva Ultomiris brukes mot**

Ultomiris brukes til å behandle voksne og barn som veier 10 kg eller mer og med en sykdom kalt paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 6 månedene. Hos pasienter med PNH er komplementsystemet overaktivt og angriper de røde blodcellene, noe som kan medføre lav blodprosent (anemi), tretthet, funksjonsvansker, smerter, magesmerter, mørk urin, kortpustethet, svelgevansker, ereksjonsvansker og blodpropp. Ved å feste seg til og blokkere C5-komplementprotein kan dette legemidlet hindre at komplementproteiner angriper røde blodceller og dermed kontrollere symptomer på sykdommen.

Ultomiris brukes også til å behandle voksne og barn over 10 kg med en sykdom som rammer blodsystemet og nyrene, kalt atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 3 månedene. Hos pasienter med aHUS kan det oppstå betennelse i nyrene og blodårene, inkludert blodplatene, noe som kan medføre lav blodprosent (trombocytopeni og anemi), redusert eller ingen nyrefunksjon, blodpropp, tretthet og funksjonsvansker. Ultomiris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare blodårer, og dermed kontrollere symptomer på sykdommen, inkludert nyreskade.

Ultomiris brukes også til å behandle voksne pasienter med en bestemt type sykdom som påvirker musklene kalt generalisert myasthenia gravis (gMG). Hos pasienter med gMG kan musklene bli angrepet og skadet av immunsystemet, noe som kan føre til alvorlig muskelsvakhet, nedsatt syn og

bevegelighet, kortpustethet, ekstrem tretthet, risiko for aspirasjon og markant svekket hverdagsaktivitet. Ultomiris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne muskler for å forbedre muskelsammentrekningen, og dermed redusere symptomene på sykdommen og sykdommens innvirkning på hverdagsaktiviteter. Ultomiris er spesifikt godkjent til pasienter som fortsatt har symptomer til tross for annen behandling.

Ultomiris brukes også til behandling av voksne pasienter med en sykdom i sentralnervesystemet som hovedsakelig rammer øyenervene og ryggmargen, og kalles neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD). Hos pasienter med NMOSD angripes og skades øyenervene og ryggmargen av immunsystemet som virker på feil måte, noe som kan gi blindhet på ett eller begge øyne, svakhet eller lammelse i bein eller armer, smertefulle spasmer, tap av følelse og problem med blære- og tarmfunksjon og uttalt reduksjon av hverdagsaktiviteter. Ultomiris kan blokkere kroppens unormale betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne øyenerver og ryggmarg, og dermed redusere risikoen for tilbakefall eller anfall med NMOSD.

## **2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris**

### **Start ikke behandling med Ultomiris dersom**

- du er allergisk overfor ravulizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du ikke har blitt vaksinert mot meningokokkinfeksjon.
- du har meningokokkinfeksjon.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Ultomiris.

### **Symptomer på meningokokk- og andre *Neisseria*-infeksjoner**

Siden legemidlet blokkerer komplementsystemet, som er en del av kroppens forsvarssystemer mot infeksjoner, øker bruk av Ultomiris din risiko for meningokokkinfeksjon forårsaket av bakterien *Neisseria meningitidis*. Dette er alvorlige infeksjoner som rammer hjernehinne, noe som kan føre til hjernehinnebetennelse (encefalitt) og kan spres rundt i blodet og kroppen (blodforgiftning).

Snakk med legen før du begynner med Ultomiris for å forsikre deg om at du får vaksinasjon mot *Neisseria meningitidis* minst 2 uker før du begynner med behandling. Dersom du ikke kan vaksineres 2 uker på forhånd, vil legen forskrive antibiotika frem til 2 uker etter at du har blitt vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon. Forsikre deg om at din meningokokkvaksinasjon er oppdatert. Du skal også være oppmerksom på at vaksinasjon ikke alltid forebygger denne infeksjonstypen. I henhold til nasjonale anbefalinger kan legen anse at du trenger ytterligere tiltak for å forebygge infeksjon.

### Symptomer på meningokokkinfeksjon

På grunn av viktigheten av rask påvisning og behandling av meningokokkinfeksjon hos pasienter som får Ultomiris, vil du få et «pasientkort» du alltid skal ha med deg, som lister opp relevante tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon/blodforgiftning/hjernehinnebetennelse.

Hvis du får noen av følgende symptomer, skal du umiddelbart informere legen:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine og feber
- hodepine med stiv nakke eller stiv rygg
- feber
- feber og utslett
- forvirring
- muskelverk med influensaliknende symptomer
- lysfølsomme øyne

## Behandling mot meningokokkinfeksjon på reise

Hvis du er på reise i områder hvor du ikke kan kontakte legen din eller midlertidig ikke kan få legebehandling, kan legen din forskrive antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du kan ta med deg. Hvis du får noen av symptomene beskrevet ovenfor, skal du ta denne antibiotikakuren som foreskrevet. Du skal være oppmerksom på at du likevel skal oppsøke lege så snart som mulig, selv om du føler deg bedre etter å ha tatt antibiotika.

### **Infeksjoner**

Informér legen dersom du har en infeksjon før du begynner med Ultomiris.

### **Infusjonsrelaterte reaksjoner**

Når Ultomiris gis kan du få reaksjoner på infusjonen (dryppet) (infusjonsreaksjon), som hodepine, smerter i korsryggen og infusjonsrelaterte smerter. Noen pasienter kan få allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi, en alvorlig allergisk reaksjon som medfører pustevansker eller svimmelhet)

### **Barn og ungdom**

Pasienter under 18 år skal vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner.

### **Eldre**

Det er ingen spesielle forholdsregler som trengs for behandling av pasienter som er 65 år eller eldre, selv om erfaring med Ultomiris hos eldre pasienter med PNH, aHUS og NMOSD i kliniske studier er begrenset.

### **Andre legemidler og Ultomiris**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

#### Kvinner som kan bli gravide

Legemidlets effekt på et ufødt barn er ikke kjent. Sikker prevensjon under behandling og i opptil 8 måneder etter behandling bør derfor brukes hos kvinner som kan bli gravide.

#### Graviditet/ammning

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ultomiris er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Ultomiris inneholder natrium**

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 0,18 g natrium (finnes i bordsalt) i 72 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 9,1 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette bør du ta hensyn til om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

## **3. Hvordan du bruker Ultomiris**

Minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjoner dersom du ikke har fått det tidligere eller dersom din vaksinasjon er utdatert.

Dersom du ikke kan vaksineres minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris, vil legen forskrive antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon frem til 2 uker etter at du har blitt vaksinert. Dersom barnet ditt er under 18 år, vil legen gi en vaksine (hvis det ikke allerede er gjort) mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner i henhold til de nasjonale vaksinasjonsanbefalingene for den enkelte aldersgruppe.

### Instrukser for riktig bruk

Dosen av Ultomiris beregnes av legen, basert på din kroppsvekt, som vist i tabell 1. Den første dosen kalles startdosen. To uker etter at du har fått startdosen vil du få en vedlikeholdsdose med Ultomiris, og dette vil bli gjentatt hver 8. uke for pasienter som veier over 20 kg og hver 4. uke for pasienter som veier under 20 kg.

Dersom du tidligere fikk Ultomiris subkutan (gitt under huden via en injeksjonspumpe), er det ikke nødvendig med en startdose. Ultomiris intravenøs vedlikeholdsdose skal gis 1 uke etter siste dose med Ultomiris subkutan formulering.

Dersom du tidligere fikk et annet legemiddel mot PNH, aHUS, gMG eller NMOSD, kalt ekulizumab, skal startdosen gis 2 uker etter siste ekulizumabinfusjon.

**Tabell 1: Ultomiris vektbasert doseringsregime**

| Kroppsvektområde (kg)        | Startdose (mg) | Vedlikeholdsdose (mg) |
|------------------------------|----------------|-----------------------|
| 10 til under 20 <sup>a</sup> | 600            | 600                   |
| 20 til under 30 <sup>a</sup> | 900            | 2100                  |
| 30 til under 40 <sup>a</sup> | 1200           | 2700                  |
| 40 til under 60              | 2400           | 3000                  |
| 60 til under 100             | 2700           | 3300                  |
| over 100                     | 3000           | 3600                  |

<sup>a</sup> Kun for pasienter med PNH og aHUS.

Ultomiris gis ved infusjon (drypp) i en vene (blodåre). Infusjonen vil ta ca. 45 minutter.

### Dersom du får for mye av Ultomiris

Dersom du har mistanke om at du ved et uhell har fått en høyere dose av Ultomiris enn foreskrevet, skal du kontakte legen din for råd.

### Dersom du har glemt å møte opp for å få Ultomiris

Dersom du har glemt å møte opp, skal du kontakte legen din umiddelbart for råd og lese avsnittet nedenfor «Dersom du avbryter behandling med Ultomiris».

### Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot PNH

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine PNH-symptomer kommer tilbake med større alvorlighetsgrad. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp i minst 16 uker.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt ødeleggelse av dine røde blodceller, som kan medføre:

- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Et betydelig fall i antall røde blodceller (anemi),
- Mørk urin,
- Fatigue (utmattelse),
- Magesmerter,
- Kortpustethet,
- Svelgevansker,
- Erekttil dysfunksjon (impotens),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Brystsmerter eller angina,

- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer) eller
- Trombose (blodpropp).

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot aHUS**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine aHUS-symptomer kommer tilbake. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt skade i små blodårer, som kan medføre:

- Et betydelig fall i antall blodplater (trombocytopeni)
- En betydelig økning i ødeleggelse av røde blodceller,
- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Redusert vannlating (nyreproblemer),
- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Synsendringer,
- Brystsmerter eller angina,
- Kortpustethet
- Magesmerter, diare eller
- Trombose (blodpropp)

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot gMG**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at gMG-symptomene dine oppstår på nytt. Snakk med lege før du slutter med Ultomiris. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil også følge deg tett opp.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot NMOSD**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til tilbakefall av NMOSD. Snakk med legen før du slutter med Ultomiris. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen din vil også følge deg tett opp.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene og fordelene ved Ultomiris før behandling.

De alvorligste bivirkningene er meningokokkinfeksjon, inkludert blodforgiftning og hjernehinnebetennelse.

Snakk med lege umiddelbart dersom du får noen av symptomene på meningokokkinfeksjon (se avsnitt 2 Symptomer på meningokokkinfeksjon).

Be legen forklare dersom du er usikker på hva bivirkningene nedenfor er.

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- diaré, kvalme, magesmerter

- feber (pyreksi), tretthet (fatigue)
- øvre luftveisinfeksjon
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- ryggsmarter, leddsmarter (artralg)

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- svimmelhet
- oppkast, fordøyelsesbesvær etter måltider (dyspepsi)
- elveblest, utslett, kløe i huden (pruritus)
- muskelsmerter (myalgi) og muskelspasmer
- influensaliknende sykdom, frysninger, svakhet (asteni)
- infusjonsrelatert reaksjon
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- urinveisinfeksjon

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- meningokokkinfeksjon
- alvorlig allergisk reaksjon som medfører pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon)
- gonokokkinfeksjon

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske skal legemidlet brukes umiddelbart, eller innen 24 timer i kjøleskap eller innen 4 timer ved romtemperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ultomiris

- Virkestoff er ravulizumab. Ett hetteglass med oppløsning inneholder 1 100 mg ravulizumab.
- Andre innholdsstoffer er: natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, polysorbat 80, arginin, sukrose, vann til injeksjonsvæsker

Dette legemidlet inneholder natrium (se avsnitt 2 «Ultomiris inneholder natrium»).

### Hvordan Ultomiris ser ut og innholdet i pakningen

Ultomiris leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (11 ml i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1).

Ultomiris er en delvis gjennomsiktig oppløsning med klar til gulaktig farge, så godt som fri for partikler.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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  
Storbritannia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

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

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

**Österreich**

Alexion Pharma Austria GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Ísland**

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

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Alexion Europe SAS  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tel: +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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alexion Europe SAS  
Tel: +44 (0) 800 028 4394

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Bruksanvisning for helsepersonell**

#### **Håndtering av Ultomiris 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

#### **1- Hvordan leveres Ultomiris?**

Hvert hetteglass med Ultomiris inneholder 1 100 mg virkestoff i 11 ml oppløsning.

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### **2- Før administrasjon**

Fortynning skal foretas i henhold til regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptikk.

Ultomiris 1 100 mg/11 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke blandes med Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Ultomiris skal tilberedes for administrasjon av kvalifisert helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

- Inspiser Ultomiris-oppløsningen visuelt for partikler og misfarging.
- Trekk opp nødvendig mengde Ultomiris fra hetteglasset(ene) ved hjelp av en steril sprøyte.
- Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.
- Fortynn Ultomiris til en sluttkonsentrasjon på 50 mg/ml (startkonsentrasjon delt på 2) ved å tilsette riktig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til infusjonen i henhold til instruksene gitt i tabellen nedenfor.

**Tabell 1: Referansetabell for administrasjon av startdose**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Startdose (mg) | Ultomirisvolum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) |
|-------------------------------------|----------------|---------------------|--------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>          | 600            | 6                   | 6                                                | 12              | 45 (0,8)                                   |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>          | 900            | 9                   | 9                                                | 18              | 35 (0,6)                                   |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>          | 1200           | 12                  | 12                                               | 24              | 31 (0,5)                                   |
| ≥ 40 til < 60                       | 2400           | 24                  | 24                                               | 48              | 45 (0,8)                                   |
| ≥ 60 til < 100                      | 2700           | 27                  | 27                                               | 54              | 35 (0,6)                                   |
| ≥ 100                               | 3000           | 30                  | 30                                               | 60              | 25 (0,4)                                   |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 2: Referansetabell for administrasjon av vedlikeholdsdose**

| Kroppsvekt-område (kg) <sup>a</sup> | Vedlikeholdsdose (mg) | Ultomirisvolum (ml) | Volum av NaCl-fortynningsvæske <sup>b</sup> (ml) | Totalvolum (ml) | Minimum infusjonsvarighet minutter (timer) |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>          | 600                   | 6                   | 6                                                | 12              | 45 (0,8)                                   |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>          | 2100                  | 21                  | 21                                               | 42              | 75 (1,3)                                   |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>          | 2700                  | 27                  | 27                                               | 54              | 65 (1,1)                                   |
| ≥ 40 til < 60                       | 3000                  | 30                  | 30                                               | 60              | 55 (0,9)                                   |
| ≥ 60 til < 100                      | 3300                  | 33                  | 33                                               | 66              | 40 (0,7)                                   |
| ≥ 100                               | 3600                  | 36                  | 36                                               | 72              | 30 (0,5)                                   |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 3: Referansetabell for administrasjon av supplerende dose**

| Kroppsvekt-<br>område (kg) <sup>a</sup> | Supplerende<br>dose (mg) | ULTOMIRIS-<br>volum (ml) | Volum av NaCl-<br>fortynningsvæske <sup>b</sup><br>(ml) | Totalvolum<br>(ml) | Minimum<br>infusjonsvarighet<br>minutter (timer) |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                           | 600                      | 6                        | 6                                                       | 12                 | 15 (0,25)                                        |
|                                         | 1200                     | 12                       | 12                                                      | 24                 | 25 (0,42)                                        |
|                                         | 1500                     | 15                       | 15                                                      | 30                 | 30 (0,5)                                         |
| ≥ 60 til < 100                          | 600                      | 6                        | 6                                                       | 12                 | 12 (0,20)                                        |
|                                         | 1500                     | 15                       | 15                                                      | 30                 | 22 (0,36)                                        |
|                                         | 1800                     | 18                       | 18                                                      | 36                 | 25 (0,42)                                        |
| ≥ 100                                   | 600                      | 6                        | 6                                                       | 12                 | 10 (0,17)                                        |
|                                         | 1500                     | 15                       | 15                                                      | 30                 | 15 (0,25)                                        |
|                                         | 1800                     | 18                       | 18                                                      | 36                 | 17 (0,28)                                        |

<sup>a</sup> Kroppsvekt på behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

- Beveg forsiktig på infusjonsposen som inneholder den fortynnete Ultomiris-oppløsningen for å sørge for god blanding av legemiddel og fortynningsvæske. Ultomiris skal ikke ristes.
- La den fortynnete oppløsningen varmes opp til romtemperatur (18 °C – 25 °C) før administrasjon ved eksponering for romluft i ca. 30 minutter.
- Den fortynnete oppløsningen må ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller med andre varmekilder enn omgivende romtemperatur.
- Kast ubrukt væske som er igjen i et hetteglass, da legemidlet ikke inneholder konserveringsmiddel.
- Den tilberedte oppløsningen skal administreres umiddelbart etter tilberedning. Infusjonen må administreres gjennom et 0,2 mikrom filter.
- Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart etter fortynning, må oppbevaringstid ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved romtemperatur inkludert forventet infusjonstid.

### 3- Administrasjon

- Ultomiris skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Ultomiris skal kun administreres ved intravenøs infusjon.
- Den fortynnete oppløsningen av Ultomiris skal administreres ved intravenøs infusjon over ca. 45 minutter ved hjelp av en sprøtepumpe eller en infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnete oppløsningen av Ultomiris mot lys under administrasjon til pasienten.

Pasienten skal overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår en bivirkning under administrasjon av Ultomiris, kan legen velge å bremse eller avbryte infusjonen.

### 4- Spesiell håndtering og oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ultomiris 300 mg/3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ravulizumab**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris
3. Hvordan du bruker Ultomiris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot**

##### **Hva Ultomiris er**

Ultomiris er et legemiddel som inneholder virkestoffet ravulizumab, og det tilhører en legemiddelgruppe som kalles monoklonale antistoffer, som fester seg til et spesifikt mål i kroppen. Ravulizumab er laget slik at det fester seg til komplementprotein C5, som er en del av kroppens forsvarssystem kalt «komplementsystemet».

##### **Hva Ultomiris brukes mot**

Ultomiris brukes til å behandle voksne og barn som veier 10 kg eller mer og med en sykdom kalt paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 6 månedene. Hos pasienter med PNH er komplementsystemet overaktivt og angriper de røde blodcellene, noe som kan medføre lav blodprosent (anemi), tretthet, funksjonsvansker, smerter, magesmerter, mørk urin, kortpustethet, svelgevansker, ereksjonsvansker og blodpropp. Ved å feste seg til og blokkere C5-komplementprotein kan dette legemidlet hindre at komplementproteiner angriper røde blodceller og dermed kontrollere symptomer på sykdommen.

Ultomiris brukes også til å behandle voksne og barn over 10 kg med en sykdom som rammer blodsystemet og nyrene, kalt atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 3 månedene. Hos pasienter med aHUS kan det oppstå betennelse i nyrene og blodårene, inkludert blodplatene, noe som kan medføre lav blodprosent (trombocytopeni og anemi), redusert eller ingen nyrefunksjon, blodpropp, tretthet og funksjonsvansker. Ultomiris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare blodårer, og dermed kontrollere symptomer på sykdommen, inkludert nyreskade.

Ultomiris brukes også til å behandle voksne pasienter med en bestemt type sykdom som påvirker musklene kalt generalisert myasthenia gravis (gMG). Hos pasienter med gMG kan musklene bli angrepet og skadet av immunsystemet, noe som kan føre til alvorlig muskelsvakhet, nedsatt syn og

bevegelighet, kortpustethet, ekstrem tretthet, risiko for aspirasjon og markant svekket hverdagsaktivitet. Ultomiris kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne muskler for å forbedre muskelsammentrekningen, og dermed redusere symptomene på sykdommen og sykdommens innvirkning på hverdagsaktiviteter. Ultomiris er spesifikt godkjent til pasienter som fortsatt har symptomer til tross for annen behandling.

Ultomiris brukes også til behandling av voksne pasienter med en sykdom i sentralnervesystemet som hovedsakelig rammer øyenervene og ryggmargen, og kalles neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD). Hos pasienter med NMOSD angripes og skades øyenervene og ryggmargen av immunsystemet som virker på feil måte, noe som kan gi blindhet på ett eller begge øyne, svakhet eller lammelse i bein eller armer, smertefulle spasmer, tap av følelse og problem med blære- og tarmfunksjon og uttalt reduksjon av hverdagsaktiviteter. Ultomiris kan blokkere kroppens unormale betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne øyenerver og ryggmarg, og dermed redusere risikoen for tilbakefall eller anfall med NMOSD.

## **2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris**

### **Start ikke behandling med Ultomiris dersom**

- du er allergisk overfor ravulizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du ikke har blitt vaksinert mot meningokokkinfeksjon.
- du har meningokokkinfeksjon.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege før du bruker Ultomiris.

### **Symptomer på meningokokk- og andre *Neisseria*-infeksjoner**

Siden legemidlet blokkerer komplementsystemet, som er en del av kroppens forsvarssystemer mot infeksjoner, øker bruk av Ultomiris din risiko for meningokokkinfeksjon forårsaket av bakterien *Neisseria meningitidis*. Dette er alvorlige infeksjoner som rammer hjernehinne, noe som kan føre til hjernehinnebetennelse (encefalitt) og kan spres rundt i blodet og kroppen (blodforgiftning).

Snakk med legen før du begynner med Ultomiris for å forsikre deg om at du får vaksinasjon mot *Neisseria meningitidis* minst 2 uker før du begynner med behandling. Dersom du ikke kan vaksineres 2 uker på forhånd, vil legen forskrive antibiotika frem til 2 uker etter at du har blitt vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon. Forsikre deg om at din meningokokkvaksinasjon er oppdatert. Du skal også være oppmerksom på at vaksinasjon ikke alltid forebygger denne infeksjonstypen. I henhold til nasjonale anbefalinger kan legen anse at du trenger ytterligere tiltak for å forebygge infeksjon.

### Symptomer på meningokokkinfeksjon

På grunn av viktigheten av rask påvisning og behandling av meningokokkinfeksjon hos pasienter som får Ultomiris, vil du få et «pasientkort» du alltid skal ha med deg, som lister opp relevante tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon/blodforgiftning/hjernehinnebetennelse.

Hvis du får noen av følgende symptomer, skal du umiddelbart informere legen:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine og feber
- hodepine med stiv nakke eller stiv rygg
- feber
- feber og utslett
- forvirring
- muskelverk med influensaliknende symptomer
- lysfølsomme øyne

## Behandling mot meningokokkinfeksjon på reise

Hvis du er på reise i områder hvor du ikke kan kontakte legen din eller midlertidig ikke kan få legebehandling, kan legen din forskrive antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du kan ta med deg. Hvis du får noen av symptomene beskrevet ovenfor, skal du ta denne antibiotikakuren som foreskrevet. Du skal være oppmerksom på at du likevel skal oppsøke lege så snart som mulig, selv om du føler deg bedre etter å ha tatt antibiotika.

### **Infeksjoner**

Informér legen dersom du har en infeksjon før du begynner med Ultomiris.

### **Infusjonsrelaterte reaksjoner**

Når Ultomiris gis kan du få reaksjoner på infusjonen (dryppet) (infusjonsreaksjon), som hodepine, smerter i korsryggen og infusjonsrelaterte smerter. Noen pasienter kan få allergiske eller overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi, en alvorlig allergisk reaksjon som medfører pustevansker eller svimmelhet).

### **Barn og ungdom**

Pasienter under 18 år skal vaksineres mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner.

### **Eldre**

Det er ingen spesielle forholdsregler som trengs for behandling av pasienter som er 65 år eller eldre, selv om erfaring med Ultomiris hos eldre pasienter med PNH, aHUS eller NMOSD i kliniske studier er begrenset.

### **Andre legemidler og Ultomiris**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

#### Kvinner som kan bli gravide

Legemidlets effekt på et ufødt barn er ikke kjent. Sikker prevensjon under behandling og i opptil 8 måneder etter behandling bør derfor brukes hos kvinner som kan bli gravide.

#### Graviditet/ammning

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ultomiris er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Ultomiris inneholder natrium**

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder dette legemidlet 0,18 g natrium (finnes i bordsalt) i 72 ml ved maksimal dose. Dette tilsvarer 9,1 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette bør du ta hensyn til om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

## **3. Hvordan du bruker Ultomiris**

Minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjoner dersom du ikke har fått det tidligere eller dersom din vaksinasjon er utdatert.

Dersom du ikke kan vaksineres minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris, vil legen forskrive antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon frem til 2 uker etter at du har blitt vaksinert. Dersom barnet ditt er under 18 år, vil legen gi en vaksine (hvis det ikke allerede er gjort) mot *Haemophilus influenzae* og pneumokokkinfeksjoner i henhold til de nasjonale vaksinasjonsanbefalingene for den enkelte aldersgruppe.

### Instrukser for riktig bruk

Dosen av Ultomiris beregnes av legen, basert på din kroppsvekt, som vist i tabell 1. Den første dosen kalles startdosen. To uker etter at du har fått startdosen vil du få en vedlikeholdsdose med Ultomiris, og dette vil bli gjentatt hver 8. uke for pasienter som veier over 20 kg og hver 4. uke for pasienter som veier under 20 kg.

Dersom du tidligere fikk Ultomiris subkutan (gitt under huden via en injeksjonspumpe), er det ikke nødvendig med en startdose. Ultomiris intravenøs vedlikeholdsdose skal gis 1 uke etter siste dose med Ultomiris subkutan formulering.

Dersom du tidligere fikk et annet legemiddel mot PNH, aHUS, gMG eller NMOSD, kalt ekulizumab, skal startdosen gis 2 uker etter siste ekulizumabinfusjon.

**Tabell 1: Ultomiris vektbasert doseringsregime**

| Kroppsvektområde (kg)        | Startdose (mg) | Vedlikeholdsdose (mg) |
|------------------------------|----------------|-----------------------|
| 10 til under 20 <sup>a</sup> | 600            | 600                   |
| 20 til under 30 <sup>a</sup> | 900            | 2100                  |
| 30 til under 40 <sup>a</sup> | 1200           | 2700                  |
| 40 til under 60              | 2400           | 3000                  |
| 60 til under 100             | 2700           | 3300                  |
| over 100                     | 3000           | 3600                  |

<sup>a</sup> Kun for pasienter med PNH og aHUS.

Ultomiris gis ved infusjon (drypp) i en vene (blodåre). Infusjonen vil ta ca. 45 minutter.

### Dersom du får for mye av Ultomiris

Dersom du har mistanke om at du ved et uhell har fått en høyere dose av Ultomiris enn foreskrevet, skal du kontakte legen din for råd.

### Dersom du har glemt å møte opp for å få Ultomiris

Dersom du har glemt å møte opp, skal du kontakte legen din umiddelbart for råd og lese avsnittet nedenfor «Dersom du avbryter behandling med Ultomiris».

### Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot PNH

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine PNH-symptomer kommer tilbake med større alvorlighetsgrad. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp i minst 16 uker.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt ødeleggelse av dine røde blodceller, som kan medføre:

- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Et betydelig fall i antall røde blodceller (anemi),
- Mørk urin,
- Fatigue (utmattelse),
- Magesmerter,
- Kortpustethet,
- Svelgevansker,
- Erekttil dysfunksjon (impotens),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Brystsmerter eller angina,

- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer) eller
- Trombose (blodpropp).

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot aHUS**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine aHUS-symptomer kommer tilbake. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt skade i små blodårer, som kan medføre:

- Et betydelig fall i antall blodplater (trombocytopeni)
- En betydelig økning i ødeleggelse av røde blodceller,
- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Redusert vannlating (nyreproblemer),
- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Synsendringer,
- Brystsmerter eller angina,
- Kortpustethet
- Magesmerter, diare eller
- Trombose (blodpropp)

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot gMG**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at gMG-symptomene dine oppstår på nytt. Snakk med lege før du slutter med Ultomiris. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil også følge deg tett opp.

#### **Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot NMOSD**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til tilbakefall av NMOSD. Snakk med legen før du slutter med Ultomiris. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen din vil også følge deg tett opp.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene og fordelene ved Ultomiris før behandling.

De alvorligste bivirkningene er meningokokkinfeksjon, inkludert blodforgiftning og hjernehinnebetennelse.

Snakk med lege umiddelbart dersom du får noen av symptomene på meningokokkinfeksjon (se avsnitt 2 Symptomer på meningokokkinfeksjon).

Be legen forklare dersom du er usikker på hva bivirkningene nedenfor er.

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- diaré, kvalme, magesmerter

- feber (pyreksi), tretthet (fatigue)
- øvre luftveisinfeksjon
- forkjølelse (nasofaryngitt)
- ryggsmarter, leddsmarter (artralgia)

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- svimmelhet
- oppkast, fordøyelsesbesvær etter måltider (dyspepsi)
- elveblest, utslett, kløe i huden (pruritus)
- muskelsmerter (myalgi) og muskelspasmer
- influensaliknende sykdom, frysninger, svakhet (asteni)
- infusjonsrelatert reaksjon
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)
- urinveisinfeksjon

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- meningokokkinfeksjon
- alvorlig allergisk reaksjon som medfører pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon)
- gonokokkinfeksjon

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter fortykning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske skal legemidlet brukes umiddelbart, eller innen 24 timer i kjøleskap eller innen 4 timer ved romtemperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ultomiris

- Virkestoff er ravulizumab. Ett hetteglass med oppløsning inneholder 300 mg ravulizumab.
- Andre innholdsstoffer er: natriumfosfat dibasisk heptahydrat, natriumfosfat monobasisk monohydrat, polysorbat 80, arginin, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Dette legemidlet inneholder natrium (se avsnitt 2 «Ultomiris inneholder natrium»).

### Hvordan Ultomiris ser ut og innholdet i pakningen

Ultomiris leveres som et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (3 ml i et hetteglass – pakningsstørrelse på 1).

Ultomiris er en delvis gjennomsiktig oppløsning med klar til gulaktig farge, så godt som fri for partikler.

**Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

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  
Storbritannia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Danmark**

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

**Malta**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Norge**

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

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

**Österreich**

Alexion Pharma Austria GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**Ísland**

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

**Italia**

Alexion Pharma Italy srl  
Tel: +39 02 7767 9211

**Κύπρος**

Alexion Europe SAS  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

Tel: +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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alexion Europe SAS  
Tel: +44 (0) 800 028 4394

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

### **Bruksanvisning for helsepersonell** **Håndtering av Ultomiris 300 mg/3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning**

#### **1- Hvordan leveres Ultomiris?**

Hvert hetteglass med Ultomiris inneholder 300 mg virkestoff i 3 ml oppløsning.

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### **2- Før administrasjon**

Fortynning skal foretas i henhold til regler for god praksis, spesielt med hensyn til aseptikk.

Ultomiris 300 mg/3 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke blandes med Ultomiris 300 mg/30 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Ultomiris skal tilberedes for administrasjon av kvalifisert helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

- Inspiser Ultomiris-oppløsningen visuelt for partikler og misfarging.
- Trekk opp nødvendig mengde Ultomiris fra hetteglasset(ene) ved hjelp av en steril sprøyte.
- Overfør den anbefalte dosen til en infusjonspose.
- Fortynn Ultomiris til en sluttkonsentrasjon på 50 mg/ml (startkonsentrasjon delt på 2) ved å tilsette riktig mengde natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning til infusjonen i henhold til instruksene gitt i tabellen nedenfor.

**Tabell 1: Referansetabell for administrasjon av startdose**

| Kroppsvekt-<br>område (kg) <sup>a</sup> | Startdose<br>(mg) | Ultomirisvolum<br>(ml) | Volum av NaCl-<br>fortynningsvæske <sup>b</sup><br>(ml) | Totalvolum<br>(ml) | Minimum<br>infusjonsvarighet<br>minutter (timer) |
|-----------------------------------------|-------------------|------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>              | 600               | 6                      | 6                                                       | 12                 | 45 (0,8)                                         |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>              | 900               | 9                      | 9                                                       | 18                 | 35 (0,6)                                         |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>              | 1200              | 12                     | 12                                                      | 24                 | 31 (0,5)                                         |
| ≥ 40 til < 60                           | 2400              | 24                     | 24                                                      | 48                 | 45 (0,8)                                         |
| ≥ 60 til < 100                          | 2700              | 27                     | 27                                                      | 54                 | 35 (0,6)                                         |
| ≥ 100                                   | 3000              | 30                     | 30                                                      | 60                 | 25 (0,4)                                         |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 2: Referansetabell for administrasjon av vedlikeholdsdose**

| Kroppsvekt-<br>område (kg) <sup>a</sup> | Vedlikeholds-<br>dose (mg) | Ultomiris-<br>volum (ml) | Volum av NaCl-<br>fortynningsvæske <sup>b</sup><br>(ml) | Totalvolum<br>(ml) | Minimum<br>infusjonsvarighet<br>minutter (timer) |
|-----------------------------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 10 til < 20 <sup>c</sup>              | 600                        | 6                        | 6                                                       | 12                 | 45 (0,8)                                         |
| ≥ 20 til < 30 <sup>c</sup>              | 2100                       | 21                       | 21                                                      | 42                 | 75 (1,3)                                         |
| ≥ 30 til < 40 <sup>c</sup>              | 2700                       | 27                       | 27                                                      | 54                 | 65 (1,1)                                         |
| ≥ 40 til < 60                           | 3000                       | 30                       | 30                                                      | 60                 | 55 (0,9)                                         |
| ≥ 60 til < 100                          | 3300                       | 33                       | 33                                                      | 66                 | 40 (0,7)                                         |
| ≥ 100                                   | 3600                       | 36                       | 36                                                      | 72                 | 30 (0,5)                                         |

<sup>a</sup> Kroppsvekt ved behandlingstidspunkt.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

<sup>c</sup> Kun for PNH- og aHUS-indikasjoner.

**Tabell 3: Referansetabell for administrasjon av supplerende dose**

| Kroppsvekt-<br>område (kg) <sup>a</sup> | Supplerende<br>dose (mg) | ULTOMIRIS-<br>volum (ml) | Volum av NaCl-<br>fortynningsvæske <sup>b</sup><br>(ml) | Totalvolum<br>(ml) | Minimum<br>infusjonsvarighet<br>minutter (timer) |
|-----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| ≥ 40 til < 60                           | 600                      | 6                        | 6                                                       | 12                 | 15 (0,25)                                        |
|                                         | 1200                     | 12                       | 12                                                      | 24                 | 25 (0,42)                                        |
|                                         | 1500                     | 15                       | 15                                                      | 30                 | 30 (0,5)                                         |
| ≥ 60 til < 100                          | 600                      | 6                        | 6                                                       | 12                 | 12 (0,20)                                        |
|                                         | 1500                     | 15                       | 15                                                      | 30                 | 22 (0,36)                                        |
|                                         | 1800                     | 18                       | 18                                                      | 36                 | 25 (0,42)                                        |
| ≥ 100                                   | 600                      | 6                        | 6                                                       | 12                 | 10 (0,17)                                        |
|                                         | 1500                     | 15                       | 15                                                      | 30                 | 15 (0,25)                                        |
|                                         | 1800                     | 18                       | 18                                                      | 36                 | 17 (0,28)                                        |

<sup>a</sup> Kroppsvekt på behandlingstidspunktet.

<sup>b</sup> Ultomiris skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

- Beveg forsiktig på infusjonsposen som inneholder den fortynnede Ultomiris-oppløsningen for å sørge for god blanding av legemiddel og fortynningsvæske. Ultomiris skal ikke ristes.
- La den fortynnede oppløsningen varmes opp til romtemperatur (18 °C – 25 °C) før administrasjon ved eksponering for romluft i ca. 30 minutter.
- Den fortynnede oppløsningen må ikke varmes opp i mikrobølgeovn eller med andre varmekilder enn omgivende romtemperatur.
- Kast ubrukt væske som er igjen i et hetteglass, da legemidlet ikke inneholder konserveringsmiddel.
- Den tilberedte oppløsningen skal administreres umiddelbart etter tilberedning. Infusjonen må administreres gjennom et 0,2 mikrom filter.
- Dersom legemidlet ikke brukes umiddelbart etter fortynning, må oppbevaringstid ikke overskride 24 timer ved 2 °C – 8 °C eller 4 timer ved romtemperatur inkludert forventet infusjonstid.

### 3- Administrasjon

- Ultomiris skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusinjeksjon.
- Ultomiris skal kun administreres ved intravenøs infusjon.
- Den fortynnede oppløsningen av Ultomiris skal administreres ved intravenøs infusjon over ca. 45 minutter ved hjelp av en sprøtepumpe eller en infusjonspumpe. Det er ikke nødvendig å beskytte den fortynnede oppløsningen av Ultomiris mot lys under administrasjon til pasienten.

Pasienten skal overvåkes i én time etter infusjon. Dersom det oppstår en bivirkning under administrasjon av Ultomiris, kan legen velge å bremse eller avbryte infusjonen.

### 4- Spesiell håndtering og oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Ultomiris 245 mg injeksjonsvæske, oppløsning i sylinderrampulle** ravulizumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris
3. Hvordan du bruker Ultomiris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Ultomiris er og hva det brukes mot**

##### **Hva Ultomiris er**

Ultomiris er et legemiddel som inneholder virkestoffet ravulizumab, og det tilhører en legemiddelgruppe som kalles monoklonale antistoffer, som fester seg til et spesifikt mål i kroppen. Ravulizumab er laget slik at det fester seg til komplementprotein C5, som er en del av kroppens forsvarssystem kalt «komplementsystemet».

Etter å ha fått opplæring fra kvalifisert helsepersonell kan du selv eller en omsorgsperson injisere Ultomiris.

##### **Hva Ultomiris brukes mot**

Ultomiris brukes til å behandle voksne pasienter med en sykdom kalt paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 6 månedene.

Hos pasienter med PNH er komplementsystemet overaktivt og angriper de røde blodcellene, noe som kan medføre lav blodprosent (anemi), tretthet, funksjonsvansker, smerter, magesmerter, mørk urin, kortpustethet, svelgevansker, ereksjonsvansker og blodpropp. Ved å feste seg til og blokkere C5-komplementproteinene kan dette legemidlet hindre at komplementproteiner angriper røde blodceller og dermed kontrollere symptomer på sykdommen.

Ultomiris brukes også til å behandle voksne pasienter med en sykdom som rammer blodsystemet og nyrene, kalt atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS), inkludert pasienter som ikke er behandlet med komplementhemmer og pasienter som har fått ekulizumab i minst de siste 3 månedene. Hos pasienter med aHUS kan det oppstå betennelse i nyrene og blodårene, inkludert blodplatene, noe som kan medføre lav blodprosent (trombocytopeni og anemi), redusert eller ingen nyrefunksjon, blodpropp, tretthet og funksjonsvansker. Ravulizumab kan blokkere kroppens betennelsesrespons og dens evne til å angripe og ødelegge sine egne sårbare blodårer, og dermed kontrollere symptomer på sykdommen, inkludert nyreskade.

## 2. Hva du må vite før du bruker Ultomiris

### Start ikke behandling med Ultomiris dersom:

- du er allergisk overfor ravulizumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du ikke har blitt vaksinert mot meningokokkinfeksjon.
- du har meningokokkinfeksjon.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Ultomiris.

### Symptomer på meningokokk- og andre *Neisseria*-infeksjoner

Siden legemidlet blokkerer komplementsystemet, som er en del av kroppens forsvarssystemer mot infeksjoner, øker bruk av Ultomiris din risiko for meningokokkinfeksjon forårsaket av bakterien *Neisseria meningitidis*. Dette er alvorlige infeksjoner som rammer hjernehindene og kan spres rundt i blodet og kroppen (blodforgiftning).

Snakk med legen før du begynner med Ultomiris for å forsikre deg om at du får vaksinasjon mot *Neisseria meningitidis* minst 2 uker før du begynner med behandling. Dersom du ikke kan vaksineres 2 uker på forhånd, vil legen forskrive antibiotika til frem 2 uker etter at du har blitt vaksinert for å redusere risikoen for infeksjon. Forsikre deg om at din meningokokkvaksinasjon er oppdatert. Du skal også være oppmerksom på at vaksinasjon ikke alltid forebygger denne infeksjonstypen. I henhold til nasjonale anbefalinger kan legen anse at du trenger ytterligere tiltak for å forebygge infeksjon.

### Symptomer på meningokokkinfeksjon

På grunn av viktigheten av rask påvisning og behandling av meningokokkinfeksjon hos pasienter som får Ultomiris, vil du få eller har du allerede fått et «pasientkort» du alltid skal ha med deg, som lister opp relevante tegn og symptomer på meningokokkinfeksjon/blodforgiftning.

Hvis du får noen av følgende symptomer, skal du umiddelbart informere legen:

- hodepine med kvalme eller oppkast
- hodepine og feber
- hodepine med stiv nakke eller stiv rygg
- feber
- feber og utslett
- forvirring
- muskelverk med influensaliknende symptomer
- lysfølsomme øyne

### Behandling mot meningokokkinfeksjon på reise

Hvis du er på reise i områder hvor du ikke kan kontakte legen din eller midlertidig ikke kan få legebehandling, kan legen din forskrive antibiotika mot *Neisseria meningitidis* som du kan ta med deg. Hvis du får noen av symptomene beskrevet ovenfor, skal du ta denne antibiotikakuren som foreskrevet. Du skal være oppmerksom på at du likevel skal oppsøke lege så snart som mulig, selv om du føler deg bedre etter å ha tatt antibiotika.

### Infeksjoner

Informert legen dersom du har en infeksjon før du begynner med Ultomiris.

### Reaksjoner på injeksjonsstedet

Når Ultomiris gis kan du få reaksjoner på injeksjonen, som hodepine, smerter i korsryggen og smerter på injeksjonsstedet.

### Allergier overfor limet på injeksjonspumpen

Det brukes et akryllim på injeksjonspumpen til Ultomiris, som kan forårsake en allergisk reaksjon. Informert legen dersom du har allergi overfor akryllim før du begynner med Ultomiris.

Dersom du får en allergisk reaksjon mens du injiserer Ultomiris, skal du fjerne injeksjonspumpen og oppsøke helsepersonell umiddelbart.

### **Andre legemidler og Ultomiris**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

#### Kvinner som kan bli gravide

Legemidlets effekt på et ufødt barn er ikke kjent. Sikker prevensjon under behandling og i opptil 8 måneder etter behandling bør derfor brukes hos kvinner som kan bli gravide.

#### Graviditet/aming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Ultomiris er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Natriuminnhold**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker Ultomiris**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte vedlikeholdsdosen av Ultomiris injeksjonsvæske, oppløsning er 490 mg én gang i uken til voksne pasienter med kroppsvekt på 40 kg eller mer. Se den detaljerte «Bruksanvisningen» i dette pakningsvedlegget for instruksjoner om oppbevaring, klargjøring og bruk av injeksjonspumpesystemet.

Minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris vil legen gi deg en vaksine mot meningokokkinfeksjoner dersom du ikke har fått det tidligere eller dersom din vaksinasjon er utdatert. Dersom du ikke kan vaksineres minst 2 uker før du starter behandling med Ultomiris, vil legen forskrive antibiotika for å redusere risikoen for infeksjon frem til 2 uker etter at du har blitt vaksinert.

### **Instrukser for riktig bruk**

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan sette dine injeksjoner av Ultomiris (gitt under huden via en injeksjonspumpe), skal du eller din omsorgsperson få opplæring i riktig klargjøring og injeksjon av Ultomiris.

Du trenger 2 injeksjonspumpesystemer (hver inneholdende 1 injeksjonspumpe og 1 ferdigfylt sylinderrampulle) til en full dose, og hver injeksjon tar ca. 10 minutter. Du eller din omsorgsperson eller helsepersonell kan sette injeksjonene samtidig eller etter hverandre i magen, låret eller overarmen.

Legen bestemmer når behandlingen din kan starte, da dette avhenger av om du behandles med intravenøs Ultomiris eller ikke, eller med et annet legemiddel mot PNH eller aHUS kalt eculizumab. Tabell 1 viser behandlingsstartinstruksjoner for oppstart av din behandling.

**Tabell 1: Behandlingsstart med Ultomiris subkutan formulering**

| <b>Gruppe</b>                                            | <b>Vektbasert intravenøs startdose av Ultomiris</b> | <b>Tidspunkt for første 490 mg subkutane vedlikeholdsdose</b> |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Ingen pågående behandling med Ultomiris eller ekulizumab | Ved behandlingsstart                                | 2 uker etter intravenøs startdose av Ultomiris                |
| Pågående behandling med ekulizumab                       | Ved tidspunkt for neste planlagte ekulizumabdose    | 2 uker etter intravenøs startdose av Ultomiris                |
| Pågående behandling med Ultomiris intravenøs formulering | Ikke relevant                                       | 8 uker etter siste intravenøse vedlikeholdsdose av Ultomiris  |

*Detaljert bruksanvisning:*

1. Ta to esker med Ultomiris subkutan formulering ut av kjøleskapet. To injeksjonspumper og to sylinderampuller kreves til en full dose.
2. Inspiser pakningene. Injeksjonspumpene og sylinderampullene skal ikke brukes dersom de har falt i gulvet eller er knust eller skadet.
3. Vent minst 45 minutter til injeksjonspumpene og de ferdigfylte sylinderampullene i eskene på naturlig vis har nådd romtemperatur. Skal ikke settes tilbake i kjøleskapet. Kastes etter 3 dager ved romtemperatur (20 °C – 25 °C).
4. Inspiser oppløsningen visuelt før injeksjon. Oppløsningen skal ikke injiseres dersom den inneholder flak eller partikler eller er uklar eller misfarget.
5. Sett den første rene sylinderampullen i den første injeksjonspumpen, og sørg for at den er kommet på plass før injeksjonspumpens sylinderampulledør lukkes. Sett ikke inn sylinderampullen mer enn 5 minutter før injeksjonen for å unngå uttørring av oppløsningen.
6. Riv av beskyttelsen på den første injeksjonspumpen og fest injeksjonspumpen på et rent, tørt, utvalgt injeksjonssted (lår, abdomen eller overarm).
7. Start injeksjonen ved å trykke hardt og slippe den blå startknappen.
8. Gjenta for den andre injeksjonspumpen.
9. Fjern den ikke før injeksjonen er fullført (signalisert ved grønt statuslys, 3 pipelyder og at det hvite stemplet fyller legemiddelvinduet).

**Dersom du for tiden ikke behandles med Ultomiris intravenøst eller ekulizumab**

Dersom du for tiden ikke behandles med Ultomiris intravenøst eller ekulizumab, vil legen starte behandlingen din med en startdose av Ultomiris intravenøs formulering.

**Dersom du for tiden behandles med ekulizumab**

Dersom du for tiden behandles med ekulizumab, vil legen starte behandlingen din med en intravenøs startdose av Ultomiris ved din neste planlagte ekulizumabdose. To uker etter den intravenøse startdosen av Ultomiris, vil legen starte behandlingen din med Ultomiris (gitt under huden via en injeksjonspumpe).

**Dersom du for tiden behandles med Ultomiris intravenøst**

Dersom du for tiden behandles med Ultomiris intravenøst, trenger du ikke noen startdose av Ultomiris. Legen vil starte behandlingen din med Ultomiris subkutan formulering 8 uker etter din siste intravenøse vedlikeholdsdose av Ultomiris.

**Dersom du får for mye av Ultomiris**

Dersom du har mistanke om at du ved et uhell har fått eller brukt en høyere dose av Ultomiris enn foreskrevet, skal du kontakte legen din for råd.

**Dersom du har glemt å ta Ultomiris**

Dersom du har glemt doseringsplanen for Ultomiris, er det unntaksvis tillatt å variere med  $\pm 1$  dag fra den planlagte doseringsdagen. Ta deretter den påfølgende dosen i henhold til opprinnelig plan.

Dersom du har glemt dosen din i mer enn én dag fra den planlagte doseringsdagen og du er usikker på når du skal injisere Ultomiris, skal du kontakte legen din for råd og lese avsnittet nedenfor «Dersom du avbryter behandling med Ultomiris».

**Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot PNH**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine PNH-symptomer kommer tilbake med større alvorlighetsgrad. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp i minst 16 uker.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt ødeleggelse av dine røde blodceller, som kan medføre:

- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Et betydelig fall i antall røde blodceller (anemi),
- Mørk urin,
- Fatigue (utmattelse),
- Magesmerter,
- Kortpustethet,
- Svelgevansker,
- Erektile dysfunksjoner (impotens),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Brystmerter eller angina,
- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer) eller
- Trombose (blodpropp).

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

**Dersom du avbryter behandling med Ultomiris mot aHUS**

Avbrudd eller opphør av behandling med Ultomiris kan føre til at dine aHUS-symptomer kommer tilbake. Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene. Legen vil følge deg tett opp.

Risikoene ved å avbryte behandling med Ultomiris omfatter økt skade i små blodårer, som kan medføre:

- Et betydelig fall i antall blodplater (trombocytopeni),
- En betydelig økning i ødeleggelse av røde blodceller,
- En økning i nivået av laktatdehydrogenase (LDH), en markør for ødeleggelse av røde blodceller,
- Redusert vannlating (nyreproblemer),
- En økning i serumnivået av kreatinin (nyreproblemer),
- Forvirring eller endring i hvor årvåken du er,
- Synsendringer,
- Brystmerter eller angina,
- Kortpustethet,
- Magesmerter, diare eller
- Trombose (blodpropp).

Kontakt lege dersom du får noen av disse symptomene.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Legen vil diskutere mulige bivirkninger med deg og forklare risikoene og fordelene ved Ultomiris før behandling.

De alvorligste bivirkningene er meningokokkinfeksjon/blodforgiftning.

Snakk med lege umiddelbart dersom du får noen av symptomene på meningokokkinfeksjon (se avsnitt 2 Symptomer på meningokokkinfeksjon).

Be legen forklare dersom du er usikker på hva bivirkningene nedenfor er.

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hodepine
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- forkjølelse (nasofaryngitt), øvre luftveisinfeksjon
- feber (pyreksi), tretthet (fatigue)
- diaré, kvalme, magesmerter
- leddsmerter (artralgi), ryggsmarter

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- svakhet (asteni)
- muskelsmerter (myalgi) og muskelspasmer
- oppkast, fordøyelsesbesvær etter måltider (dyspepsi)
- svimmelhet
- influensaliknende sykdom, frysninger
- elveblest, utslett, kløe i huden (pruritus)
- infusjonsrelatert reaksjon
- allergisk reaksjon (overfølsomhet)

**Mindre vanlige** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- meningokokkinfeksjon
- alvorlig allergisk reaksjon som medfører pustevansker eller svimmelhet (anafylaktisk reaksjon)
- gonokokkinfeksjon

#### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Ultomiris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Ultomiris kan oppbevares i originalemballasjen ved romtemperatur på 20 °C – 25 °C i opptil 3 dager. Skal ikke settes tilbake i kjøleskapet. Kastes etter 3 dager dersom ikke anvendt.

Oppbevar de ferdigfylte sylinderrampullene og injeksjonspumpene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys og fysisk skade. Unngå at injeksjonspumpen blir våt av vann eller andre væsker.

Legemidlet (ferdigfylt sylinderrampulle og injeksjonspumpe) skal ikke ristes eller slippes i gulvet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ultomiris**

- Virkestoff er ravulizumab. Én ferdigfylt sylinderrampulle inneholder 245 mg ravulizumab (70 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er: natriumfosfat monobasisk monohydrat, natriumfosfat dibasisk heptahydrat, polysorbat 80, arginin, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Ultomiris ser ut og innholdet i pakningen**

Hver pakning inneholder én ferdigfylt sylinderrampulle og én injeksjonspumpe.

Ultomiris er en delvis gjennomsiktig oppløsning med klar til gulaktig farge, så godt som fri for partikler.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Alexion Europe SAS  
Tel: +353 1 800 882 840

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Alexion Europe SAS  
Tel: +44 (0) 800 028 4394

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.