

Ultomiris

▼ M R EF

Alexion Pharma

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg/3 ml
(Genomskinlig, klar till gulaktig lösning med pH 7,4)

Immunsuppressiva medel, selektiva immunsuppressiva medel

Aktiv substans:

Ravulizumab

ATC-kod:

L04AJ02

Läkemedel från Alexion Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ultomiris koncentrat till infusionsvätska, lösning 1100 mg/11 ml, 300 mg/3 ml och 300 mg/30 ml

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 13/07/2023.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

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

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

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

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

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

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

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Dosering

Vuxna patienter med PNH, aHUS, gMG eller NMOSD

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

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

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

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

*Den första underhållsdosen ges 2 veckor efter laddningsdosen

Tabell 2 innehåller anvisningar för insättning av behandling hos patienter som är behandlingsnaiva för komplementhämmare eller som byter behandling från ekulizumab eller ravulizumab injektionsvätska, lösning för subkutan injektion.

Tabell 2: Anvisningar för insättning av ravulizumabbehandling

Population	Viktbaserad intravenös laddningsdos av ravulizumab	Tidpunkt för första intravenösa viktbaserade underhållsdos av ravulizumab
Behandlas för närvarande inte med ravulizumab eller ekulizumab	Vid behandlingsstart	2 veckor efter intravenös laddningsdos av ravulizumab
Behandlas för närvarande med ekulizumab	Vid nästa schemalagda ekulizumabdoser	2 veckor efter intravenös laddningsdos av ravulizumab
Behandlas för närvarande med ravulizumab subkutan formulering*	Ej tillämpligt	1 vecka efter sista subkutana underhållsdos av ravulizumab

*Vuxna patienter med enbart PNH eller aHUS

Pediatriska patienter med PNH eller aHUS

Pediatriska patienter med en kroppsvikt på ≥ 40 kg

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

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

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

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

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

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

*Den första underhållsdosen ges 2 veckor efter laddningsdosen

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

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

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

Hos vuxna patienter med gMG eller NMOSD har behandling med ravulizumab endast studerats vid kronisk administrering (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Ravulizumab har inte studerats hos gMG-patienter med MGFA klass V.

Kompletterande dosering efter behandling med plasmabyte (PE), plasmaferes (PP) eller intravenöst immunglobulin (IVIg)
Plasmabyte (PE), plasmaferes (PP) och intravenöst immunglobulin (IVIg) har visat sig minska ravulizumabnivåerna i serum. En kompletterande dos av ravulizumab krävs vid PE, PP eller IVIg (Tabell 4).

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

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

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

Behandlingsbyte från ravulizumab intravenös formulering till ravulizumab subkutan formulering
I underhållsfasen har vuxna patienter med PNH eller aHUS som behandlas med ravulizumab intravenös formulering möjlighet att byta till ravulizumab subkutan formulering i överenskommelse med behandlande läkare. För doseringsrekommendationer för subkutan underhållsdos, se avsnitt Dosering i produktresumén för Ultomiris injektionsvätska, lösning i cylinderampull.

Tabell 5 innehåller anvisningar för insättning av ravulizumab subkutan formulering hos patienter som behandlas med ravulizumab intravenös formulering.

Tabell 5: Anvisningar för insättning av behandling med ravulizumab subkutan formulering (vuxna patienter med PNH eller aHUS)

Population	Viktbaserad intravenös laddningsdos med ravulizumab	Tidpunkt för första subkutana underhållsdos av ravulizumab 490 mg
	Ej tillämpligt	

Behandlas för närvarande med ravulizumab intravenös formulerin g		8 veckor efter sista intravenösa underhållsdos av ravulizumab
--	--	---

Särskilda populationer

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

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

Administreringssätt

Endast för intravenös infusion. Koncentrat till infusionsvätska, lösning är inte avsett för subkutan administrering.

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

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

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

Ultomiris koncentrat till infusionsvätska, lösning, finns i 3 ml- och 11 ml-injektionsflaskor (100 mg/ml) och måste spädas till en slutlig koncentration på 50 mg/ml. Efter spädning ska Ultomiris administreras via intravenös infusion med sprutpump eller infusionspump under minst 0,17 till 1,3 timmar (10 till 75 minuter) beroende på kroppsvikt (se tabell 6 och tabell 7 nedan).

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

	Laddningsdos (mg)		Underhållsdos (mg)	
--	-------------------	--	--------------------	--

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

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

^b Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 7: Dosadministreringshastighet för kompletterande doser av Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos ^b (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 40 till < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
≥ 60 till < 100	600	12 (0,20)
	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandlingen.

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

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Ultomiris i koncentrationen 10 mg/ml (30 ml-injektionsflaska) måste spädas till en slutlig koncentration på 5 mg/ml.

Ultomiris koncentration till infusionsvätska, lösning finns i 30 ml injektionsflaska (10 mg/ml) och, måste spädas till en slutlig koncentration på 5 mg/ml. Efter spädning ska Ultomiris administreras via intravenös infusion med en sprutpump eller en infusionspump under minst 0,4 till 3,3 timmar (22 till 194 minuter) beroende på kroppsvikt (se tabell 8 och tabell 9 nedan).

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

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Laddningsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)	Underhållsdos (mg)	Minsta infusionstid minuter (timmar)
≥ 10 till < 20	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 till < 30	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)

≥ 30 till < 40	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
≥ 40 till < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,3)
≥ 60 till < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

^b Endast för indikationerna PNH och aHUS.

Tabell 9: Dosadministreringshastighet för kompletterande doser av Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

^a Kroppsvikt vid tiden för behandlingen.

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

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Allvarlig meningokockinfektion

På grund av dess verkningsmekanism ökar användningen av ravulizumab patientens känslighet för meningokockinfektion/sepsis (*Neisseria meningitidis*). Meningokocksjukdom orsakad av vilken serogrupp som helst kan uppstå (se avsnitt Biverkningar). För att minska denna risk för infektion måste alla patienter vaccineras mot meningokockinfektioner minst två veckor före insättning av ravulizumab såvida inte risken med att fördröja ravulizumabbehandling överväger risken för att utveckla en meningokockinfektion. Patienter som inleder behandling med ravulizumab mindre än 2 veckor efter att ha fått meningokockvaccin måste behandlas med lämpliga profylaktiska antibiotika fram till 2 veckor efter vaccinationen. Vacciner mot serogrupperna A, C, Y, W135 och B där de är tillgängliga, rekommenderas för att förebygga de allmänna patogena serogrupperna

av meningokocker. Patienter måste vaccineras eller omvaccineras i enlighet med gällande nationella riktlinjer för vaccinering. Om patienten överförs från behandling med ekulizumab, ska läkare verifiera att meningokockvaccinationen är aktuell i enlighet med nationella riktlinjer för vaccinering.

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

Immunisering

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

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

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

Övriga systemiska infektioner

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

Infusionsrelaterade reaktioner

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

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

Behandlingsutsättning vid PNH

Om patienter med PNH avslutar behandlingen med ravulizumab, ska de övervakas noga avseende tecken och symtom på allvarlig intravaskulär hemolys, vilket identifieras med förhöjda nivåer av LDH (laktatdehydrogenas) tillsammans med plötslig sänkning av PNH-klonstorlek eller hemoglobin, eller återkomst av symtom som utmattning, hemoglobinuri, buksmärta, andfåddhet (dyspné), större vaskulär

händelse (inklusive trombos), dysfagi eller erektil dysfunktion. En patient som avslutar behandlingen med ravulizumab ska övervakas i minst 16 veckor avseende hemolys och andra reaktioner. Om tecken och symtom på hemolys uppkommer efter utsättning, inklusive förhöjt LDH, bör man överväga en omstart av behandlingen med ravulizumab.

Behandlingsutsättning vid aHUS

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

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

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

- Minst två av följande laboratorieresultat ses samtidigt: minskning av antalet trombocyter med 25 % eller mer jämfört med antingen baslinjevärdet eller det högsta trombocytvärdet under ravulizumabbehandlingen; ökning av serumkreatinin med 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta värdet under ravulizumabbehandlingen; eller en ökning av serum-LDH med 25 % eller mer jämfört med baslinjevärdet eller lägsta värdet under ravulizumabbehandlingen (resultaten ska bekräftas genom ytterligare en mätning).
- Något av följande symtom på TMA: förändring av psykiskt status eller krampanfall eller andra extrarenala manifestationer av TMA, såsom kardiovaskulära avvikelser, perikardit, gastrointestinala symtom/diarré; eller trombos.

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

Utsättande av behandling vid gMG

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

Utsättande av behandling vid NMOSD

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

Byte från ekulizumab till ravulizumab

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

Natriuminnehåll

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Interaktioner

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

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

Graviditet

Fertila kvinnor

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

Graviditet

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

Ikke-kliniska studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med ravulizumab (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Studier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har utförts på möss med användning av den murina surrogatmolekylen BB5.1, där man bedömde effekten av C5-blockad på reproduktionssystemet. Inga specifika reproduktionstoxiciteter relaterade till testprodukten kunde identifieras i dessa studier. Det är känt att humant IgG passerar den humana placentabarriären, och därmed kan ravulizumab potentiellt orsaka terminal komplementhämning i fostercirkulationen. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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

Amning

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

En risk för nyfödda barn/spädbarn kan inte uteslutas.

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

Fertilitet

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

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

Trafik

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

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna med ravulizumab (intravenös formulering) är huvudvärk (26,6 %), nasofaryngit (17,5 %), övre luftvägsinfektion (16,8 %), diarré (14,2 %), pyrexia (12,2 %), illamående (12,2 %), artralgi (11,3 %), trötthet (11,2 %), ryggsmärta (10,4 %) och buksmärta (10,1 %). De allvarligaste biverkningarna är meningokockinfektion (0,6 %) inklusive meningokocksepsis och meningokockencefalit (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell över biverkningar

I tabell 10 anges biverkningarna som observerats i kliniska studier samt efter godkännandet för försäljning (intravenösa formuleringar).

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

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 10: Biverkningar i kliniska prövningar och efter godkännande för försäljning

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion Nasofaryngit	Urinvägsinfektion	Meningokock-infektion ^a Gonokockinfektion ^b
Immunsystemsjukdomar		Överkänslighet ^d	Anafylaktisk reaktion ^c
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel	
Magtarmkanalen	Diarré Illamående Buksmärta	Kräkning Dyspepsi	
Sjukdomar i hud och subkutant vävnad		Urtikaria Hudutslag Klåda	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi Ryggsmärta	Myalgi Muskelspasmer	
	Pyrexia		

MedDRA:s klassificering av organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Trötthet	Influensaliknande sjukdom Frossa Asteni	
Skador, förgiftningar och behandlings-komplikationer		Infusionsrelaterad reaktion	

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

^b Gonokockinfektion inbegriper spridd gonokockinfektion.

^c Uppskattat från erfarenhet efter godkännandet för försäljning.

^d Överkänslighet är en grupp term för den rekommenderade termen ("preferred term")

läkemedelsöverkänslighet med relaterat orsakssamband och den rekommenderade termen överkänslighet.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Meningokockinfektion/sepsis/encefalit

Vaccination minskar, men eliminerar inte, risken för meningokockinfektioner. I kliniska studier fick < 1 % av patienterna allvarliga meningokockinfektioner medan de behandlades med ravulizumab; alla var vuxna patienter med PNH eller NMOSD som hade vaccinerats. Se avsnitt Varningar och försiktighet för information om prevention och behandling av misstänkt meningokockinfektion. Hos patienter som behandlas med ravulizumab har meningokockinfektioner visat sig som meningokocksepsis och meningokockencefalit. Patienter ska informeras om tecknen och symtomen på meningokockinfektion och uppmanas att söka medicinsk vård omedelbart.

Infusionsrelaterade reaktioner

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

Immungenicitet

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

Pediatrik population

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

Hos de pediatrika PNH-patienterna (i åldern 9–17 år) som ingick i den pediatrika PNH-studien (ALXN1210-PNH-304), verkade säkerhetsprofilen vara densamma som hos vuxna PNH-patienter. De vanligaste biverkningarna hos pediatrika PNH-patienter var buksmärtor och nasofaryngit, vilket förekom hos 2 patienter (15,4 %).

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

Hos pediatrika patienter med symtom på aHUS (i åldern 10 månader till 18 år) som deltog i studien ALXN1210-aHUS-312, verkade säkerhetsprofilen för ravulizumab vara densamma som hos vuxna patienter med symtom på aHUS. Säkerhetsprofilen i de olika pediatrika åldersgrupperna verkar vara densamma. Säkerhetsdata för patienter under 2 år är begränsade till fyra patienter. Den vanligaste biverkningen hos pediatrika patienter var pyrexia (32,3 %).

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab har inte studerats hos pediatrika patienter med gMG.

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

Ravulizumab har inte studerats hos pediatrika patienter med NMOSD.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

och fullständig hämning av fritt C5 i serum sågs även hos vuxna och pediatrika patienter med aHUS hos vuxna patienter med gMG och hos vuxna patienter med NMOSD efter den första infusionen och under hela primära behandlingsperioden.

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

Vid NMOSD leder terminal komplementaktivering till MAC-bildning och C5a-beroende inflammation, astrocytnekros och skada på omgivande gliaceller och neuroner.

Klinisk effekt och säkerhet

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

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

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

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

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

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

Studie på komplementinhibitor-naiva vuxna patienter med PNH (ALXN1210-PNH-301)

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

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

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

Tabell 11: Baslinjekaraktistika i studien på komplementinhibitornaiva patienter

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

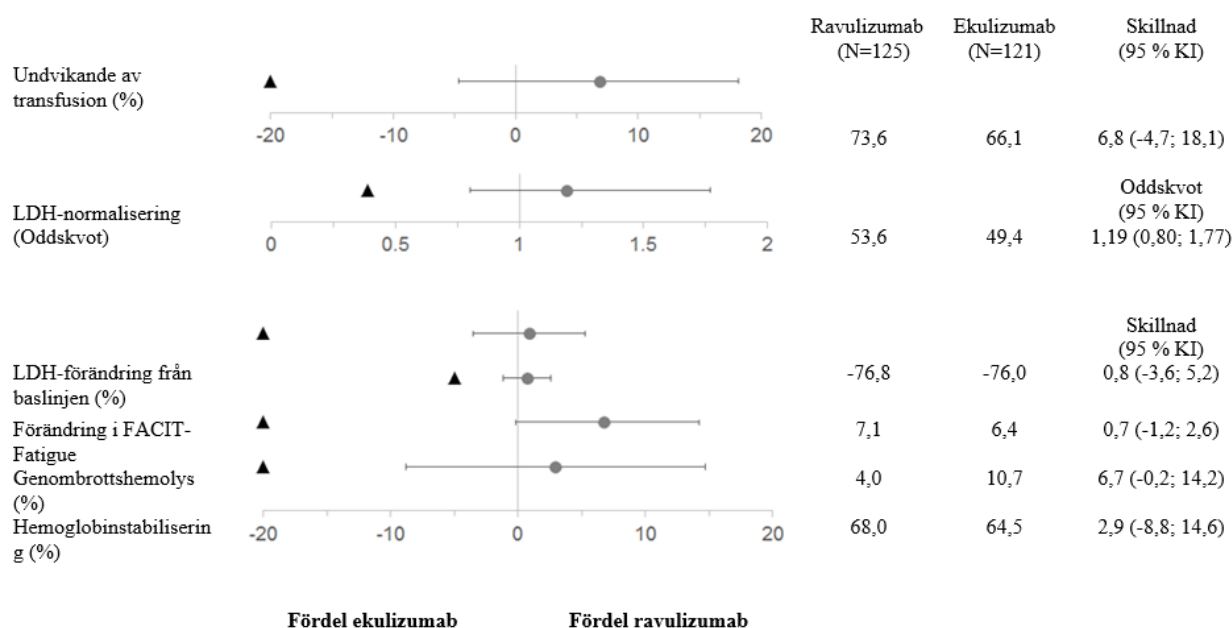
^a Baserat på anamnes.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

I tabell 12 presenteras baslinjekarakteristika för PNH-patienterna som rekryterats till studien på ekulizumaberfarna patienter, där inga uppenbara kliniskt betydelsefulla skillnader observerades mellan behandlingsarmarna.

Tabell 12: Baslinjekarakteristika i studien på ekulizumaberfarna patienter

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

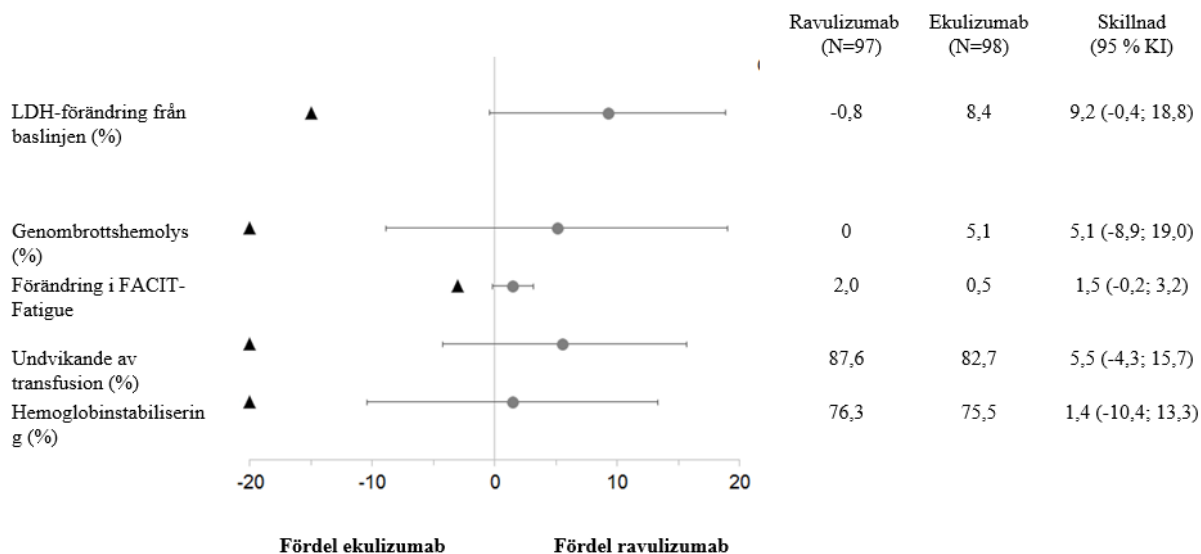
^a Baserat på anamnes.

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

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

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

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



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

Notera: LDH = laktatdehydrogenas, KI = konfidensintervall.

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

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

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

Studien på vuxna patienter var en multicenter-, fas 3-studie med en behandlingsarm, utförd på patienter med dokumenterad aHUS som inte hade behandlats med komplementhämmare före studien och som hade symtom på trombotisk mikroangiopati (TMA). Studien omfattade en 26 veckor lång initial utvärderingsperiod, varefter patienterna kunde fortsätta i en förlängningsperiod i upp till 4,5 år. Totalt rekryterades 58 patienter med dokumenterad aHUS. Rekryteringskriterierna exkluderade patienter med TMA orsakad av trombotisk trombocytopen purpura (TTP) eller hemolytiskt uremiskt syndrom relaterat till Shiga-toxin från *Escherichia coli* (STEC-HUS). Två patienter exkluderades från den fullständiga analysgruppen på grund av bekräftad diagnos på STEC-HUS. 93 % av patienterna hade extrarenala tecken (hjärta/kärl, lungor, centrala nervsystemet, magtarmkanalen, hud, skelettmuskulatur) eller symtom på aHUS vid baslinjen.

I tabell 13 presenteras demografiska data och baslinjekarakteristika för de 56 vuxna patienter som rekryterades till studien ALXN1210-aHUS-311 och som utgjorde den fullständiga analysgruppen.

Tabell 13: Baslinjekaraktäristika i studien på vuxna patienter

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 56)
Ålder vid första infusion (år)	Medelvärde (SD)	42,2 (14,98)

	Min, max	19,5; 76,6
Kön	n (%)	19 (33,9)
Man		
Etnicitet	n (%)	
Asiater		15 (26,8)
Kaukasier		29 (51,8)
Övriga		12 (21,4)
Transplanterade	n (%)	8 (14,3)
Trombocyter ($10^9/l$), blod	n	56
	Median (min, max)	95,25 (18; 473)
Hemoglobin (g/l), blod	n	56
	Median (min, max)	85,00 (60,5; 140)
LDH (E/l), serum	n	56
	Median (min, max)	508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%)	55
	Median (min, max)	10,00 (4; 80)
Patienter på dialys	N (%)	29 (51,8)
Patienter post partum	N (%)	8 (14,3)

Notera: Angivna procenttal baseras på det totala antalet patienter.

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

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

Komplett TMA-svar sågs hos 30 av de 56 patienterna (53,6 %) under den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor, se tabell 14.

Tabell 14: Analys av komplett TMA-svar och komponenter av komplett TMA-svar under den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor (ALXN1210-aHUS-311)

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

Hematologisk normalisering			
----------------------------	--	--	--

^a 95 % KI-värden för andelen baserades på asymptotisk normalfördelning med kontinuitetskorrigerig. Förkortningar: KI = konfidensintervall; LDH = laktatdehydrogenas; TMA = trombotisk mikroangiopati.

Fyra andra patienter fick komplett TMA-svar som bekräftades efter den 26 veckor långa initiala utvärderingsperioden (med komplett TMA-svar på dag 169, 302, 401 och 407), vilket ledde till ett totalt komplett TMA-svar hos 34 av 56 patienter (60,7 %; 95 % KI: 47,0 %; 74,4 %). Responsen för enskilda komponenter ökade till 48 patienter (85,7 %; 95 % KI: 75,7 %; 95,8 %) för normaliserat trombocytvärde, 47 patienter (83,9 %; 95 % KI: 73,4 %; 94,4 %) för normaliserat LDH-värde och 35 patienter (62,5 %; 95 % KI: 48,9 %, 76,1 %) för förbättrad njurfunktion.

Komplett TMA-svar uppnåddes efter en mediantid på 86 dagar (7 till 169 dagar). En ökning av genomsnittligt trombocytvärde sågs snabbt efter inledd behandling med ravulizumab, från $118,52 \times 10^9/l$ vid baslinjen till $240,34 \times 10^9/l$ dag 8, och kvarstod över $227 \times 10^9/l$ vid alla efterföljande besök under den initiala utvärderingsperioden (26 veckor). På liknande sätt minskade medelvärdet för LDH från baslinjen under de två första behandlingsmånaderna och kvarstod under den initiala utvärderingsperioden (26 veckor).

Av patienterna med CKD-stadium 5 visade 67,6 % (23/34) en förbättring med ett eller fler CKD-stadier. Stadium för kronisk njursjukdom fortsatte att förbättras hos många patienter (19/30) efter uppnått komplett TMA-svar under den 26 veckor långa initiala utvärderingsperioden. 17 av de 29 patienter som behövde dialys vid studiestarten kunde avbryta sin dialys i slutet av den uppföljningsperioden, medan 6 av 27 patienter som inte behövde dialys vid baslinjen stod på dialys vid den sista tillgängliga uppföljningen. I tabell 15 sammanfattas sekundära effekteresultat i studie ALXN1210-aHUS-311.

Tabell 15: Sekundära effekteresultat i studie ALXN1210-aHUS-311

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

andel (95% KI)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Försämring ^b	2/13	
m/n	0,154 (0,019; 0,454)	
andel (95% KI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dag 183	Uppmätt värde (n = 48)	Förändr. fr. baslinjen (n = 47)
Medelvärde (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Medianvärde	40,00	29,00

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

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

Studie på vuxna patienter med gMG

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

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

Sammanlagt 162 (92,6 %) patienter slutförde den randomiserade, kontrollerade perioden på 26 veckor i studien ALXN1210-MG-306. Patienternas egenskaper vid baslinjen presenteras i tabell 16. De flesta (97 %) av de patienter som ingick i studien hade behandlats med minst en immunmodulerande behandling, inklusive immunhämmande behandlingar, PE/PP eller IVIg under de två senaste åren före inskrivningen.

Tabell 16: Sjukdomsegenskaper vid baslinjen i studien ALXN1210-MG-306

Parameter	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Kön Man Kvinna	n (%)	44 (49,4) 45 (50,6)	42 (48,8) 44 (51,2)

Ålder vid första dosen av studieläkemedlet (år)	Medel (SD) (min, max)	53,3 (16,05)(20;82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Äldre (≥ 65 år) vid inskrivning i studien	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Varaktighet av MG sedan diagnos (år)	Medel (SD) (min, max) Median	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
MG-ADL-poäng vid baslinjen	Medel (SD) (min, max) Median	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
QMG-poäng vid baslinjen	Medel (SD) (min, max) Median	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA-klassificering vid baslinjen Klass II (lätt svaghet) Klass III (måttlig svaghet) Klass IV (allvarlig svaghet)	n (%)	39 (44) 45 (51) 5 (6)	39 (45) 41 (48) 6 (7)
Eventuell tidigare intubering sedan diagnosen (MGFA klass V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Antal patienter med tidigare MG-kris sedan diagnosen^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Antal stabila immunhämmande behandlingar^b vid inskrivning i studien 0 1 ≥ 2	n (%)	8 (9,0) 34 (38,2) 47 (52,8)	10 (11,6) 40 (46,5) 36 (41,9)

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

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

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

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

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

Ravulizumab uppvisade en statistisk signifikant förändring av totalpoäng på MG-ADL jämfört med placebo. Resultaten för primära och sekundära effektmått presenteras i tabell 17.

Tabell 17: Analys av primära och sekundära effektmått för effektivitet

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

^a Detta effektmått har inte testats formellt för statistisk signifikans, ett nominellt p-värde rapporterades. Förkortningar: KI = konfidensintervall; LS = minsta kvadrater; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (dagliga aktiviteter vid myastenia gravis); MG-QoL15r = Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale (Reviderad 15-poängsskala för livskvalitet vid myastenia gravis); Neuro-QoL-fatigue = Neurological Quality of Life Fatigue (Neurologisk livskvalitet och utmattning); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (kvantitativ myastenia gravis); SEM = genomsnittligt standardfel.

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

I tabell 18 presenteras en översikt över patienter med klinisk försämring och patienter som behövde vid behov-läkemedel under den randomiserade kontrollerade perioden på 26 veckor.

Tabell 18: Klinisk försämring och vid behov-läkemedel

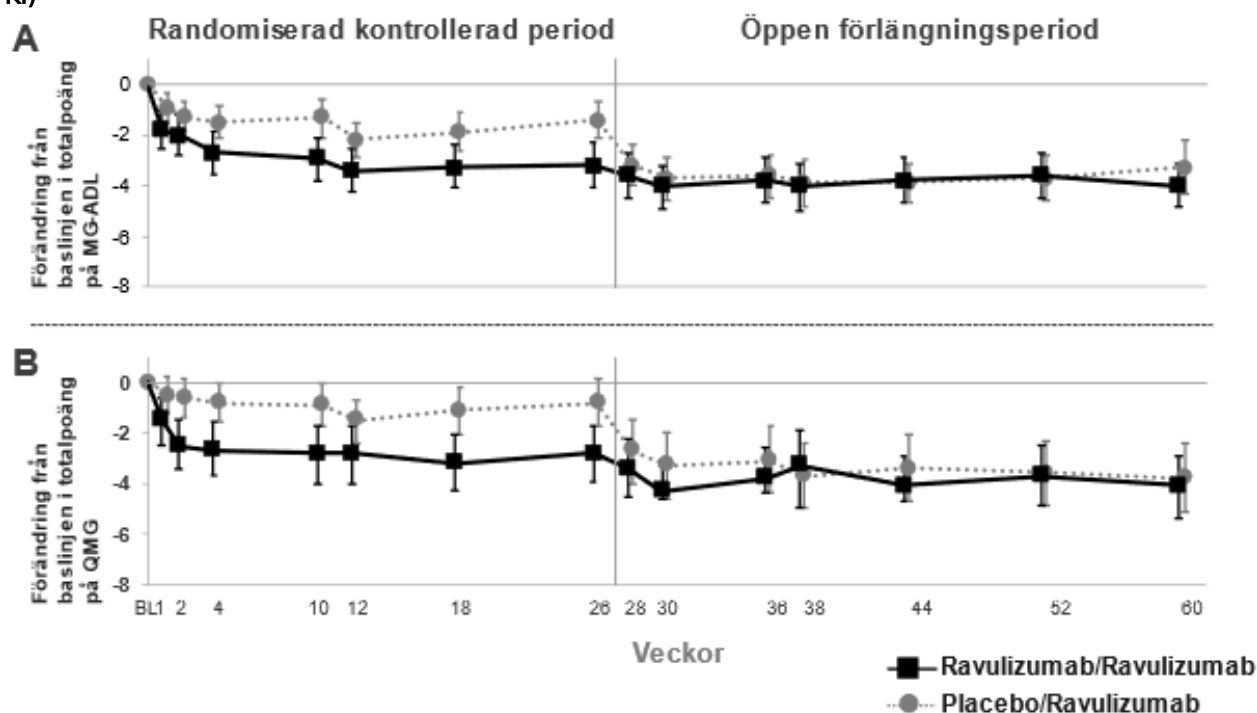
Variabel	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Totalt antal patienter med klinisk försämring	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Totalt antal patienter som krävde vid behov-läkemedel ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

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

Vid analystillfället var 150 av de 158 patienter som gått med i den öppna förlängningsperioden fortfarande pågående i studien.

Hos de patienter som initialt fick ULTOMIRIS under den randomiserade, kontrollerade perioden och fortsatte att få ULTOMIRIS under de första 34 veckorna av den öppna förlängningsperioden kvarstod behandlingseffekten (figur 3). Hos de patienter som initialt fick placebo under den randomiserade, kontrollerade perioden på 26 veckor och påbörjade behandling med ULTOMIRIS under den öppna förlängningsperioden observerades en snabb och bestående behandlingsrespons (figur 3).

Figur 3: Förändring av totalpoäng på MG-ADL (A) och QMG (B) till och med vecka 60 (medelvärde och 95 % KI)



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

I studiens öppna förlängningsperiod hade läkarna möjlighet att justera immunhämmande behandlingar. Hos de patienter som följdes i 34 veckor i den öppna förlängningsperioden minskade 28,0 % av patienterna sin dagliga dos av kortikosteroidbehandling och 6,2 % av patienterna slutade med kortikosteroidbehandling. Den vanligaste orsaken till att ändra kortikosteroidbehandlingen var förbättring av MG-symtomen medan patienten stod på behandling med ravulizumab.

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

Studie på vuxna patienter med NMOSD

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

Till studien ALXN1210-NMO-307 rekryterades 58 vuxna patienter med NMOSD som var seropositiva för AQP4-antikroppar, haft minst 1 skov de senaste 12 månaderna före screeningperioden och hade en poäng enligt expanderad skala för funktionshinderstatus (EDSS) på ≤ 7 . Tidigare immunhämmande behandlingar (IST) var inte ett krav för rekrytering och 51,7 % av patienter stod på ravulizumab som monoterapi.

Patienter som stod på valda immunhämmande behandlingar (t.ex. kortikosteroider, azatioprin, mykofenolatmofetil, takrolimus) tilläts fortsätta behandling i kombination med ravulizumab, med krav på stabil dosering fram till vecka 106 i studien. Akut behandling vid skov (omfattande kortikosteroider i hög dos, PE/PP och IVlg) tilläts om patienten fick ett skov under studien.

Patienter som ingick i studien hade en genomsnittlig ålder på 47,4 år (i intervallet 18 till 74 år) och de flesta var kvinnor (90 %). Medianålder för initiala kliniska symtom på NMOSD var 42,5 år, i intervallet 16 till 73 år. Sjukdomskaraktensitika vid baslinjen visas i tabell 19.

Tabell 19: Anamnes och karaktensitika vid baslinjen i studie ALXN1210-NMO-307 Variabel Statistik ALXN1210-NMO-307

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

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

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

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

Pediatriisk population

Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

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

Den pediatriiska studien (ALXN1210-PNH-304) är en oblandad, multicenter fas 3-studie, som utförts på ekulizumaberfarna och komplementinhibitornaiva pediatriiska patienter med PNH.

Utifrån interimresultaten fullgjorde totalt 13 pediatriiska PNH-patienter behandlingen med ravulizumab under den primära utvärderingsperioden (26 veckor) av studie ALXN1210-PNH-304. Fem av de 13 patienterna hade aldrig behandlats med en komplementinhibitor och 8 patienter fick behandling med ekulizumab före studiestart.

De flesta patienterna var mellan 12 år och 17 år vid första infusionen (medelvärde: 14,4 år). Två patienter var under 12 år (11 år respektive 9 år). Åtta av de 13 patienterna var flickor. Medelvikten vid baslinjen var 56 kg, i intervallet från 37 kg till 72 kg. I tabell 20 redovisas karakteristika och anamnes vid baslinjen för de pediatriiska patienterna som rekryterades till studie ALXN1210-PNH-304.

Tabell 20: Anamnes och karakteristika vid baslinjen (fullständig analysuppsättning)

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

Övrigt ^a	0	1 (12,5)
LDH-nivåer före behandling (E/l)		
Medianvärde (min, max)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

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

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

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

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

Den viktbaserade dosregimen med ravulizumab gav omedelbar, fullständig och kvarstående terminal komplementhämning under hela den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden, oavsett tidigare erfarenhet av ekulizumab. Efter påbörjad behandling med ravulizumab uppnåddes terapeutiska serumkoncentrationer vid steady-state av ravulizumab omedelbart efter den första dosen och bibehölls under hela den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden i båda kohorterna. Det förekom ingen genombrottshemolys i studien och inga patienter hade fria C5-nivåer över 0,5 µg/ml efter studiestart. Den genomsnittliga procentuella LDH-förändringen från baslinjen var -47,91 % på dag 183 i den komplementinhibitornaiva kohorten och förblev stabil i den ekulizumaberfarna kohorten under den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden. Vid vecka 26 hade 60 % (3/5) av de komplementinhibitornaiva patienterna och 75 % (6/8) av de ekulizumaberfarna patienterna uppnått hemoglobinstabilisering. Undvikande av transfusion nåddes av 84,6 % (11/13) av patienterna under den 26 veckor långa primära utvärderingsperioden.

Dessa interimresultat avseende effekt redovisas i tabell 21 nedan.

Tabell 21: Interimresultat avseende effekt från den pediatrika studien på PNH-patienter (ALXN1210-PNH-304) – primär utvärderingsperiod på 26 veckor

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

Förkortningar: LDH = laktatdehydrogenas

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

Atypiskt hemolytiskt uremiskt syndrom (aHUS)

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

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

Den pediatrika studien är en pågående 26-veckors, fas 3-, multicenterstudie med en behandlingsarm, som utförs på pediatrika patienter.

Totalt rekryterades 21 ekulizumabnaiva patienter med dokumenterad diagnos på aHUS och symtom på TMA, av vilka 18 ingick i gruppen för fullständig analys. Patienter med TMA orsakad av TTP och STEC-HUS exkluderades. Två patienter fick en engångsdos och en patient fick 2 doser, men avbröt sedan studien och exkluderades från den fullständiga analysgruppen eftersom aHUS inte var bekräftat. Genomsnittlig kroppsvikt vid baslinjen var 22,2 kg. De flesta patienterna vägde vid baslinjen ≥ 10 till < 20 kg. De flesta av patienterna (72,2 %) uppvisade extrarenala tecken före behandlingen (hjärta/kärl, lungor, centrala nervsystemet, magtarmkanalen, hud, skelettmuskulatur) eller symtom på aHUS vid baslinjen. Vid baslinjen hade 33,3 % (n = 6) av patienterna kronisk njursjukdom i stadium 5.

Totalt rekryterades 10 patienter med dokumenterad diagnos på aHUS och symtom på TMA, och bytte från ekulizumab till ravulizumab. Patienterna måste ha fått en klinisk respons på ekulizumab före rekryteringen (dvs. LDH $< 1,5 \times \text{ULN}$ och trombocytvärde $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ samt eGFR $> 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), varför det inte finns några uppgifter om användning av ravulizumab hos patienter resistent mot ekulizumab.

I tabell 22 redovisas baslinjekarakteristika för pediatrika patienter som rekryterades till studie ALXN1210-aHUS-312.

Tabell 22: Demografi och baslinjekarakteristika i studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Statistik	Ravulizumab (naiva, N = 18)	Ravulizumab (byte, N = 10)
Åldersgrupp vid första infusionen (år)	n (%)		
Nyfödd till < 2 år			
2 till < 6 år		2 (11,1)	1 (10,0)
6 till < 12 år		9 (50,0)	1 (10,0)
12 till < 18 år		5 (27,8)	1 (10,0)
		2 (11,1)	7 (70,0)
Kön	n (%)		
Man		8 (44,4)	9 (90,0)
Etnicitet ^a	n (%)		
Amerikansk indian eller ursprungsbef. i Alaska			
Asiater			
Mörkhyade eller afroamerikaner		1 (5,6)	0 (0,0)
Kaukasier		5 (27,8)	4 (40,0)
Övriga		3 (16,7)	1 (10,0)
		9 (50,0)	5 (50,0)
		1 (5,6)	0 (0,0)

Transplanterade	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocyter ($10^9/l$), blod	Median (min, max)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobin (g/l)	Median (min, max)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (E/l)	Median (min, max)	1 963,0 (772; 4 985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Median (min, max)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Patienter på dialys vid baslinjen	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Notera: Angivna procenttal baseras på det totala antalet patienter.

^a Patienterna kan ha angett flera etniska grupper.

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

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

Komplett TMA-svar sågs hos 14 av de 18 behandlingsnaiva patienterna (77,8 %) under den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor, se tabell 23.

Tabell 23: Analys av komplett TMA-svar och komponenter av komplett TMA-svar under den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor (ALXN1210-aHUS-312)

	Totalt	Responders	
		n	Andel (95 % KI) ^a
Komplett TMA-svar	18	14	0,778 (0,524; 0,936)
Komponenter av komplett TMA-svar			
Normaliserat trombocytvärde	18	17	0,944 (0,727; 0,999)
Normaliserat LDH-värde	18	16	0,889 (0,653; 0,986)
≥ 25 % förbättring av serumkreatinin från baslinjen	18	15	0,833 (0,586; 0,964)
Hematologisk normalisering	18	16	0,889 (0,653; 0,986)

Notera: 1 patient avbröt studien efter att ha fått 2 doser ravulizumab.

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

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

Komplett TMA-svar under den initiala utvärderingsperioden uppnåddes efter en mediantid på 30 dagar (15 till 97 dagar). Samtliga patienter med komplett TMA-svar bibehöll detta under hela den initiala utvärderingsperioden med kontinuerliga förbättringar av njurfunktionen. Ett genomsnittligt förbättrat

trombocytvärde sågs snabbt efter insatt behandling med ravulizumab. Värdet ökade från $60,50 \times 10^9/l$ vid baslinjen till $296,67 \times 10^9/l$ dag 8 och kvarstod över $296 \times 10^9/l$ vid alla efterföljande besök under den initiala utvärderingsperioden (26 veckor).

Tre ytterligare patienter fick komplett TMA-svar som bekräftades efter den initiala utvärderingsperioden på 26 veckor (med komplett TMA-svar dag 291, 297 och 353). Därmed hade 17 av 18 (94,4 %) pediatrika patienter (95 % KI: 72,7 %; 99,9 %) uppnått komplett TMA-svar. Respons för enskilda komponenter ökade till 17 av 18 patienter (94,4 %; 95 % KI: 72,7 %; 99,9 %) för normaliserat trombocytvärde, 17 av 18 patienter (94,4 %; 95 % KI: 72,7 %; 99,9 %) för normaliserat LDH-värde och 17 av 18 patienter (94,4 %; 95 % KI: 72,7 %; 99,9 %) för förbättrad njurfunktion.

Samtliga 6 patienter som behövde dialysbehandling vid studiestarten kunde avsluta dialysen. Fem av dessa hade gjort detta redan vid dag 43. Ingen patient började med dialys under studien. En majoritet av patientpopulationen (15/17) hade vid dag 183 fått ett förbättrat CKD-stadium med 1 eller flera stadier. 14 patienter fick en förbättring med 2 eller fler stadier. I tabell 24 sammanfattas sekundära effektnresultat i studien ALXN1210-aHUS-312.

Tabell 24: Sekundära effektnresultat i studie ALXN1210-aHUS-312

Parametrar	Studie ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
Hematologiska TMA-parametrar, dag 183	Uppmätt värde (n = 17)	Förändr. fr. baslinjen (n = 17)
Trombocyter ($10^9/l$), blod		245,59 (91,827)
Medelvärde (SD)	304,94 (75,711)	247,00
Medianvärde	318,00	
LDH (E/l), serum		-2 044,13 (1328,059)
Medelvärde (SD)	262,41 (59,995)	-1 851,50
Medianvärde	247,00	
Hemoglobinökning på ≥ 20 g/l från baslinjen med bekräftande resultat under den initiala utvärderingsperioden m/N andel (95 % KI)*	16/18 0,889 (0,653; 0,986)	
Förändring av CKD-stadium från baslinjen, dag 183		
Förbättring ^a m/n Andel (95 % KI)*	15/17 0,882 (0,636; 0,985)	
Försämring ^b m/n Andel (95 % KI)*	0/11 0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), dag 183	Uppmätt värde (n = 17)	Förändr. Fr. baslinjen (n = 17)
Medelvärde (SD)		85,4 (54,33)

Parametrar	Studie ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
Medianvärde	108,5 (56,87) 108,0	80,0

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

*95 % konfidensintervall (95 % KI) baseras på exakta konfidensgränser med användning av

Clopper-Pearson-metod. ^aFörbättring exkluderar patienter med stadium 1 vid baslinjen eftersom de inte kan

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

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

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

Effekten av ravulizumab för behandling av aHUS verkar vara densamma hos pediatrika som hos vuxna patienter.

Generaliserad myasthenia gravis (gMG)

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

Neuromyelitis optica-spektrumtillstånd (NMOSD)

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

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

Den genomsnittliga (standardavvikelse [SD]) centrala volymen och volymen för distribution vid steady state för vuxna och pediatrika patienter med PNH eller aHUS samt vuxna patienter med gMG eller NMOSD presenteras i tabell 25.

Metabolism och eliminering

Eftersom ravulizumab är en immunoglobulin gamma (IgG) monoklonal antikropp, väntas dess metabolisering ske på samma sätt som för all endogen IgG (nedbrytning till små peptider och aminosyror via katabola förlopp), och är föremål för likartad eliminering. Ravulizumab innehåller endast naturligt förekommande aminosyror och har inga kända aktiva metaboliter. Medelvärdena (SD) för terminal elimineringshalveringstid och clearance för ravulizumab hos vuxna och pediatrika patienter med PNH respektive vuxna och pediatrika patienter med aHUS och vuxna patienter med gMG eller NMOSD presenteras i tabell 25.

Tabell 25: Uppskattade parametrar för central volym, distribution, metabolism och eliminering efter administrering av ravulizumab

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

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda populationer

Vikt

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

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

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

Prekliniska uppgifter

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

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

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 50 mg/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

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

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

Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 50 mg/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

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

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 5 mg/ml.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Natrium (115 mg per 30 ml-injektionsflaska)

Förteckning över hjälpämnen

Ultomiris 300 mg/3 ml och 1100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Polysorbat 80
Arginin
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Dinatriumfosfatheptahydrat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Natriumklorid
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Vid spädning får endast natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, användas som spädningsvätska.

Miljöpåverkan

Ravulizumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

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

18 månader.

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

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

30 månader.

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C)

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

En injektionsflaska är endast avsedd för engångsbruk.

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

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

Aseptisk teknik måste användas.

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

1. Antalet injektionsflaskor som ska spädas bestäms utifrån den enskilda patientens vikt och den förskrivna dosen, se avsnitt Dosering.
2. Före spädning ska lösningen i injektionsflaskorna inspekteras visuellt. Lösningen ska vara fri från partiklar och fällning. Använd inte om det syns partiklar eller fällning.
3. Den beräknade läkemedelsvolymen dras upp från lämpligt antal injektionsflaskor och späds i en infusionspåse med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning, som spädningsvätska. Se administreringsreferenstabellerna nedan. Läkemedlet ska blandas försiktigt. Det får inte skakas.
4. Efter spädning är den slutliga koncentrationen av lösningen som ska infunderas 50 mg/ml.
5. Den beredda lösningen ska administreras omedelbart efter beredning såvida den inte förvarats vid 2 °C-8 °C. Om den förvarats vid 2 °C -8 °C ska den spädda lösningen anta rumstemperatur före administrering. Den får inte administreras som en intravenös stötdos eller bolusinjektion. Se tabell 6 och tabell 7 för minsta infusionsduration. Infusionen måste administreras genom ett filter på 0,2 µm.
6. Om läkemedlet inte används omedelbart efter spädning, får förvaringstiden inte överstiga 24 timmar vid 2 °C-8 °C eller 4 timmar vid rumstemperatur, inräknat den förväntade infusionstiden.

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

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

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

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

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

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Tabell 28: Referenstabell för administrering av kompletterande dos för Ultomiris 300 mg/3 ml och 1 100 mg/11 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

Kroppsviktsintervall (kg) ^a	Kompletterande dos (mg)	ULTOMIRIS-volym (ml)	Volym av NaCl-spädningsvätska ^b (ml)	Total volym (ml)
≥ 40 till < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
≥ 60 till < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

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

Aseptisk teknik måste användas.

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

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

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

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

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

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

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

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Table 31: Referenstabell för administrering av kompletterande dos för Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

^a Kroppsvikt vid tiden för behandling.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Koncentrat till infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

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

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 1100 mg/11 ml Genomskinlig, klar till gulaktig lösning med pH 7,4

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg/3 ml Genomskinlig, klar till gulaktig lösning med pH 7,4

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 300 mg/30 ml Klar till genomskinlig, något vitaktig lösning med pH 7,0.

1 styck injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*