

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ultomiris 300 mg/3 mL concentrato per soluzione per infusione  
Ultomiris 1 100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (4,6 mg per il flaconcino da 3 mL), polisorbato 80 (1,5 mg per flaconcino)

### Ultomiris 1 100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

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

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Sodio (16,8 mg per il flaconcino da 11 mL), polisorbato 80 (5,5 mg per flaconcino)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)

Soluzione traslucida, da limpida a colore giallastro, con pH 7,4 e con osmolarità di circa 250 - 350 mOsm/kg.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

#### Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)

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

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

#### Sindrome emolitica uremica atipica (SEUa)

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

## Miastenia gravis generalizzata (MGg)

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

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

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Posologia

##### *Pazienti adulti con EPN, SEUa, MGg o NMOSD*

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

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

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

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

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

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

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

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

##### *Pazienti pediatriche con EPN o SEUa*

### Pazienti pediatrici con peso corporeo $\geq 40$ kg

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

### Pazienti pediatrici con peso corporeo da $\geq 10$ kg a $< 40$ kg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Intervallo di peso corporeo (kg)	Dose di ravulizumab più recente (mg)	Dose supplementare (mg) dopo ogni intervento di SP o PP	Dose supplementare (mg) dopo il termine di un ciclo di IVIg
da $\geq 40$ a $< 60$	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	

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

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

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

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

#### *Compromissione renale*

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

#### *Compromissione epatica*

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

### Popolazione pediatrica

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

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

### Modo di somministrazione

Solo per infusione endovenosa.

Questo medicinale deve essere somministrato tramite un filtro da 0,2  $\mu\text{m}$  e non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o in bolo. Dopo la somministrazione di Ultomiris, sciacquare l'intera linea con iniezione di sodio cloruro allo 0,9%.

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

**Tabella 5: Velocità di somministrazione della dose di Ultomiris**

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

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Solo per le indicazioni EPN e SEUa.

**Tabella 6: Velocità di somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris**

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

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

<sup>b</sup> Fare riferimento alla Tabella 4 per la scelta della dose supplementare di ravulizumab.

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

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

#### Infezione meningococcica grave

A causa del suo meccanismo d'azione, l'uso di ravulizumab aumenta la suscettibilità del paziente all'infezione/sepsi meningococcica (*Neisseria meningitidis*). Può verificarsi un'infezione meningococcica dovuta a qualsiasi sierogruppo (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre il rischio di infezione, tutti i pazienti devono essere vaccinati contro l'infezione meningococcica almeno due settimane prima di iniziare il trattamento con ravulizumab, a meno che il rischio di ritardare la terapia con ravulizumab non superi il rischio di sviluppare un'infezione meningococcica. I pazienti che iniziano il trattamento con ravulizumab prima che siano trascorse 2 settimane dalla somministrazione del vaccino contro il meningococco devono ricevere una profilassi antibiotica appropriata fino a 2 settimane dopo la vaccinazione. Per prevenire i sierogruppi meningococcici comunemente patogeni, si raccomandano i vaccini contro tutti i sierogruppi disponibili A, C, Y, W135 e B. I pazienti devono

essere vaccinati e rivaccinati in accordo alle vigenti linee guida nazionali sulla vaccinazione. Se il paziente passa dal trattamento con eculizumab a quello con ravulizumab, i medici devono verificare che la vaccinazione contro il meningococco sia ancora valida in base alle linee guida nazionali sulla vaccinazione.

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

### Immunizzazione

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

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

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

### Altre infezioni sistemiche

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

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

### Reazioni correlate a infusione

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

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

### Interruzione del trattamento per l'EPN

Se i pazienti affetti da EPN sospendono il trattamento con ravulizumab, devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di emolisi intravascolare grave, identificata da livelli di LDH (lattato deidrogenasi) elevati accompagnati da un'improvvisa riduzione delle dimensioni del clone EPN o dell'emoglobina, oppure dalla ricomparsa di sintomi quali stanchezza, emoglobinuria, dolore addominale, respiro affannoso (dispnea), evento avverso vascolare importante (inclusa trombosi), disfagia o disfunzione erettile. I pazienti che interrompono il trattamento con ravulizumab

devono essere monitorati per almeno 16 settimane al fine di rilevare emolisi e altre reazioni. Se compaiono segni e sintomi di emolisi dopo l'interruzione, inclusi elevati livelli di LDH, considerare la ripresa del trattamento con ravulizumab.

#### Interruzione del trattamento per la SEUa

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

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

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

Oppure

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

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

#### Interruzione del trattamento per la MGg

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

#### Interruzione del trattamento per la NMOSD

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

#### Passaggio da eculizumab a ravulizumab

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

### Contenuto di sodio

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

### Contenuto di polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1,5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 3 mL e 5,5 mg per ogni flaconcino da 11 mL equivalente a 0,53 mg/kg o meno alla dose massima per pazienti adulti e pediatrici di peso corporeo superiore a 10 kg. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

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

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Donne in età fertile

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

### Gravidanza

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

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

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

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

### Allattamento

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

Il rischio per i lattanti non può essere escluso.

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

### Fertilità

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

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con ravulizumab sono cefalea (30,6%), infezione delle vie respiratorie superiori (21,6%), nasofaringite (20,4%), diarrea (18,7%), piressia (17,7%), nausea (15%), artralgia (14,4%), dolore dorsale (13,6%), stanchezza (13,3%), dolore addominale (12,3%), capogiro (10,7%) e infezione delle vie urinarie (10,7%). Le reazioni avverse più gravi sono infezione meningococcica (0,7%) incluse sepsi meningococcica, meningite meningococcica, encefalite meningococcica, infezione meningococcica (vedere paragrafo 4.4) e infezione gonococcica disseminata (0,2%), inclusa infezione gonococcica disseminata e infezione gonococcica.

#### Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 7 riporta le reazioni avverse osservate negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione.

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

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

**Tabella 7: Reazioni avverse da farmaci negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione**

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

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

<sup>b</sup> Infezione meningococcica comprende i termini preferiti infezione meningococcica, sepsi meningococcica, meningite meningococcica ed encefalite meningococcica

<sup>c</sup> Infezione gonococcica disseminata comprende i termini preferiti infezione gonococcica disseminata e infezione gonococcica

<sup>d</sup> Stimata sull'esperienza post-commercializzazione

<sup>e</sup> Ipersensibilità è un termine di gruppo per il termine preferito ipersensibilità a farmaci con causalità correlata e termine preferito ipersensibilità

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Infezione/sepsi/encefalite meningococcica*

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

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

##### *Reazioni correlate a infusione*

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

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

#### *Immunogenicità*

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

#### Popolazione pediatrica

##### *Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)*

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

##### *Sindrome emolitica uremica atipica (SEUa)*

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

##### *Miastenia gravis generalizzata (MGg)*

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

##### *Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)*

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

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

#### Effetti farmacodinamici

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

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)*

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

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

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

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

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

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

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

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

La Tabella 8 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.

**Tabella 8: Caratteristiche al basale nello studio in soggetti naïve agli inibitori del complemento**

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

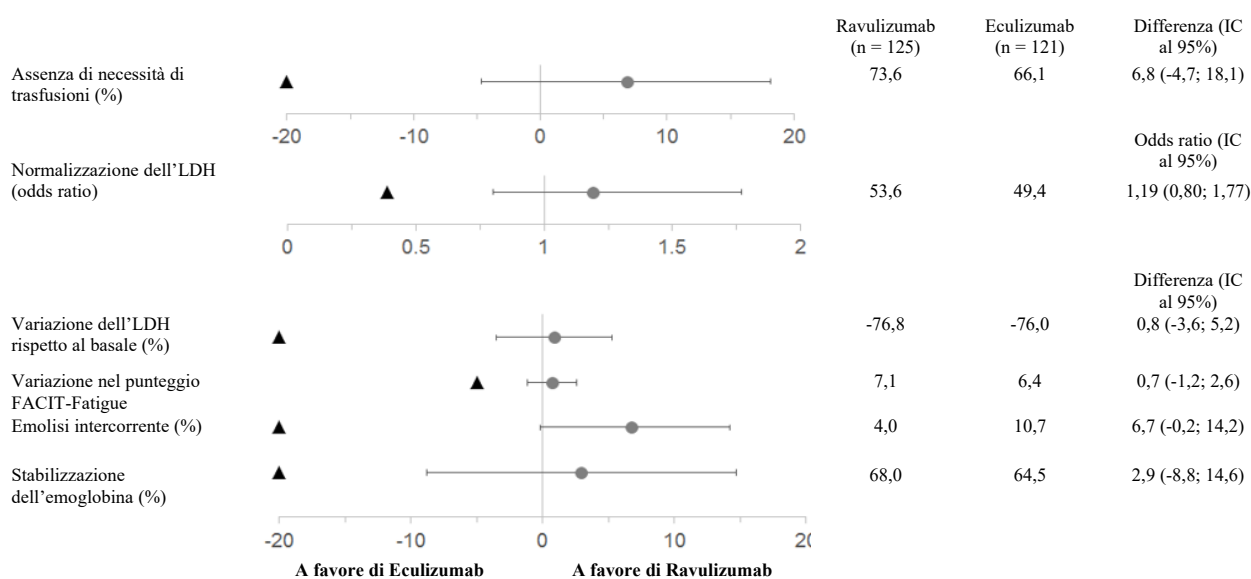
<sup>a</sup> In base all'anamnesi medica.

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

La Tabella 9 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti con EPN arruolati nello studio in soggetti già trattati con eculizumab, senza evidenti differenze clinicamente significative osservate fra i bracci di trattamento.

**Tabella 9: Caratteristiche al basale nello studio in soggetti già trattati con eculizumab**

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

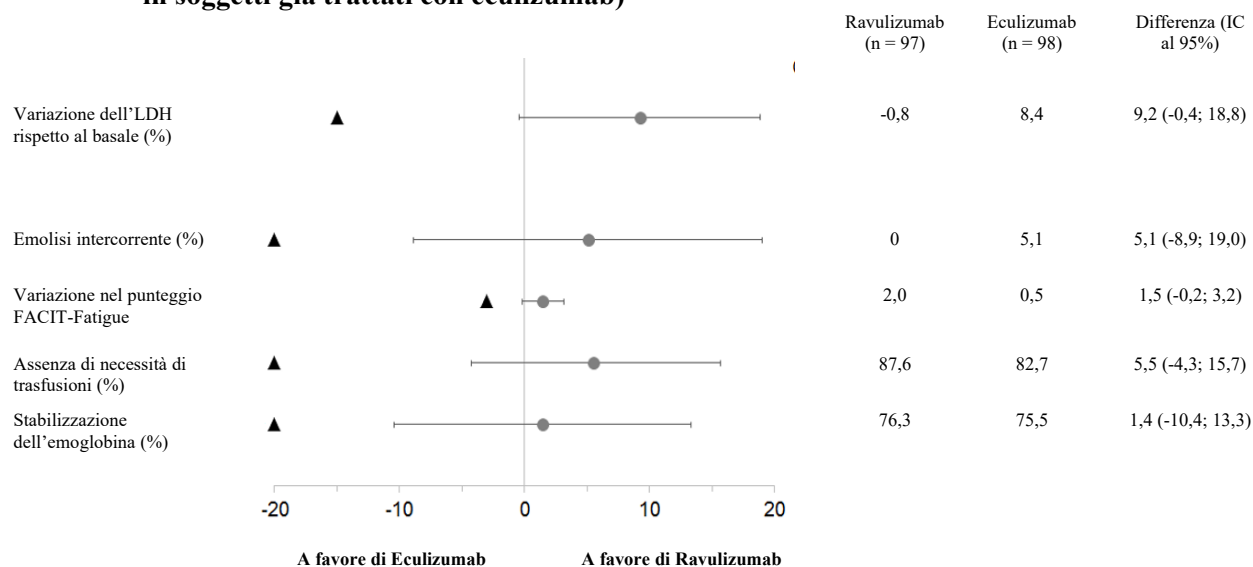
<sup>a</sup> In base all'anamnesi medica.

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

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

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

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



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

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

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

#### *Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)*

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

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

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

La Tabella 10 presenta le caratteristiche demografiche e al basale dei 56 pazienti adulti arruolati nello Studio ALXN1210-aHUS-311 che hanno costituito il set di dati per l’analisi completa.

**Tabella 10: Caratteristiche al basale nello studio in pazienti adulti**

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

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

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

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

La Risposta completa alla MAT è stata osservata in 30 dei 56 pazienti (53,6%) durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane, come riportato nella Tabella 11.

**Tabella 11: Analisi della Risposta completa alla MAT e dei componenti della Risposta completa alla MAT per il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (ALXN1210-aHUS-311)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabella 12: Endpoint di efficacia secondari per il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane dello Studio ALXN1210-aHUS-311**

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

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

Clopper-Pearson. <sup>a</sup>Esclude i pazienti con CKD di stadio 1 al basale, data l'impossibilità di miglioramento.

<sup>b</sup>Esclude i pazienti con CKD di stadio 5 al basale, data l'impossibilità di peggioramento.

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

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

### *Miastenia gravis generalizzata (MGg)*

#### Studio in pazienti adulti affetti da MGg

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

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

In totale, 162 (92,6%) pazienti hanno completato il periodo randomizzato e controllato di 26 settimane dello Studio ALXN1210-MG-306. Le caratteristiche dei pazienti al basale sono presentate nella Tabella 13. La maggior parte (97%) dei pazienti inclusi nello studio era stata trattata con almeno una terapia immunomodulatoria, comprese terapie immunosoppressive, SP/PP o IVIg negli ultimi due anni prima dell'arruolamento.

**Tabella 13: Caratteristiche di malattia al basale nello Studio ALXN1210-MG-306**

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

<b>Eventuali intubazioni pregresse dalla diagnosi (classe V MGFA)</b>	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
<b>Numero di pazienti con precedenti crisi di MG dalla diagnosi</b>	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
<b>Numero di terapie immunosoppressive stabili<sup>b</sup> all'ingresso nello studio</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> Le informazioni sulle precedenti crisi di MG sono state raccolte nell'ambito dell'anamnesi medica e non valutate in base alla definizione del protocollo clinico.

<sup>b</sup> Le terapie immunosoppressive includono corticosteroidi, azatioprina, ciclofosfamide, ciclosporina, metotrexato, micofenolato mofetil o tacrolimus.

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

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

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

Ravulizumab ha dimostrato una variazione statisticamente significativa nel punteggio totale MG-ADL rispetto al placebo. I risultati per gli endpoint primario e secondari sono presentati nella Tabella 14.

**Tabella 14: Analisi degli endpoint primario e secondari di efficacia**

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

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

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

La Tabella 15 presenta una panoramica dei pazienti con peggioramento clinico e dei pazienti che hanno necessitato di terapia di salvataggio nell'arco del periodo randomizzato e controllato di 26 settimane.

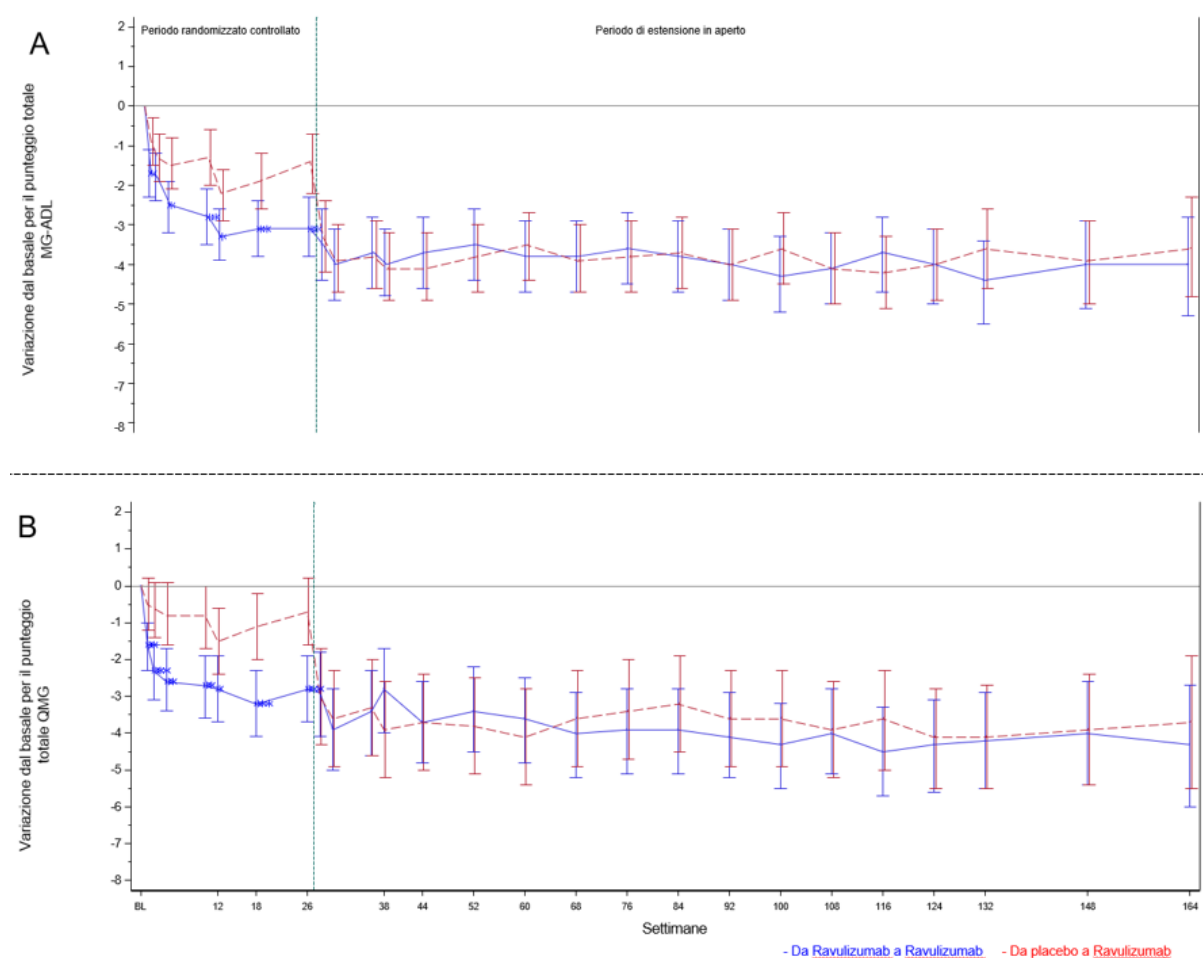
**Tabella 15: Peggioramento clinico e terapia di salvataggio**

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

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

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

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



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

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

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

*Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)*

*Studio in pazienti adulti affetti da NMOSD*

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

Nello studio ALXN1210-NMO-307 sono stati arruolati 58 pazienti affetti da NMOSD con test sierologico positivo per gli anticorpi anti-AQP4, almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti il periodo di screening, e un punteggio alla scala EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)  $\leq 7$ . Il precedente trattamento con terapie immunosoppressive non era richiesto per l'arruolamento e il 53,4% dei pazienti era sottoposto a monoterapia con ravulizumab. Ai pazienti sottoposti a terapie immunosoppressive selezionate (ad esempio corticosteroidi, azatioprina, micofenolato mofetile, tacrolimus) è stato consentito di continuare la terapia in associazione con ravulizumab, con il requisito di una posologia stabile fino al raggiungimento della settimana 106 dello studio. Inoltre, la terapia acuta per il trattamento delle recidive (inclusi corticosteroidi ad alta dose, SP/PP e IVIg) era consentita se il paziente manifestava una recidiva durante lo studio.

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

**Tabella 16: Anamnesi patologica e caratteristiche al basale dei pazienti nello studio ALXN1210-NMO-307**

Variabile	Statistica	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (n = 58)
Tempo dalla presentazione clinica iniziale della NMOSD alla prima dose del farmaco in studio (anni)	Media (DS)	5,2 (6,38)
	Mediana	2,0
	Min, Max	0,19; 24,49
ARR storico nei 24 mesi precedenti lo screening	Media (DS)	1,87 (1,59)
	Mediana	1,44
	Min, Max	0,5; 6,9
Punteggio HAI al basale	Media (DS)	1,2 (1,42)
	Mediana	1,0
	Min, Max	0; 7
Punteggio EDSS al basale	Media (DS)	3,30 (1,58)
	Mediana	3,25
	Min, Max	0,0; 7,0
Eventuale utilizzo di rituximab in anamnesi	n (%)	21 (36,2)
Numero di pazienti sottoposti a terapia stabile con solo corticosteroidi all'ingresso nello studio	n (%)	11 (19,0)
Numero di pazienti non sottoposti ad IST all'ingresso nello studio	n (%)	31 (53,4)

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

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

Nell'analisi di efficacia finale con un follow-up mediano di 170,29 settimane, non sono state osservate recidive confermate nel corso dello studio nei pazienti trattati con ravulizumab fino alla fine dello studio. Le risposte al trattamento con ravulizumab osservate durante il periodo di valutazione primaria sono state mantenute per l'intera durata dello studio. Inoltre, tra i 27 pazienti in trattamento IST al basale, 17 (63%) hanno ridotto o interrotto almeno una delle terapie IST durante il trattamento con ravulizumab.

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

#### Popolazione pediatrica

##### *Emoglobinuria parossistica notturna (EPN)*

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

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

complemento, mentre 8 pazienti avevano ricevuto il trattamento con eculizumab prima dell'ingresso nello studio.

La maggior parte dei pazienti aveva un'età compresa tra 12 e 17 anni alla prima infusione (media: 14,4 anni), con 2 pazienti sotto i 12 anni (11 anni e 9 anni). Otto dei 13 pazienti erano di sesso femminile. Il peso medio al basale era di 56 kg, compreso in un intervallo tra 37 e 72 kg. La Tabella 17 presenta l'anamnesi patologica e le caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici arruolati nello studio ALXN1210-PNH-304.

**Tabella 17: Anamnesi patologica e caratteristiche al basale (Set di dati per l'analisi completa)**

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

<sup>a</sup> Altre condizioni associate a EPN sono state segnalate come “infarti renali e splenici” e “lesioni multiple relative a processo embolico”.

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

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

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

Il regime posologico con ravulizumab basato sul peso corporeo ha fornito un'inibizione immediata, completa e sostenuta del complemento terminale per tutto il periodo di valutazione primaria di 26 settimane, indipendentemente dalla precedente esperienza di trattamento con eculizumab. Dopo l'inizio del trattamento con ravulizumab, le concentrazioni sieriche terapeutiche di ravulizumab allo *steady-state* sono state raggiunte subito dopo la prima dose e mantenute per tutto il periodo di

valutazione primaria di 26 settimane in entrambe le coorti. Non vi sono stati eventi di emolisi intercorrente nello studio e nessun paziente aveva livelli post-basali di C5 libero superiori a 0,5 µg/mL.

La variazione percentuale media rispetto al basale dell'LDH è stata pari a -47,91% il giorno 183 nella coorte naïve agli inibitori del complemento ed è rimasta stabile nella coorte già trattata con eculizumab durante il periodo di valutazione primaria di 26 settimane. Rispettivamente il sessanta per cento (3/5) dei pazienti naïve agli inibitori del complemento e il 75% (6/8) dei pazienti già trattati con eculizumab hanno conseguito una stabilizzazione dell'emoglobina alla settimana 26. L'assenza di necessità di trasfusioni è stata raggiunta dall'84,6% (11/13) dei pazienti durante il periodo di valutazione primaria di 26 settimane.

Questi risultati di efficacia ad interim sono presentati nella Tabella 18 seguente.

**Tabella 18: Esiti di efficacia dello studio pediatrico nei pazienti con EPN (ALXN1210-PNH-304) - periodo di valutazione primaria di 26 settimane**

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

Sigle: LDH = lattato deidrogenasi.

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

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

#### *Sindrome emolitico uremica atipica (SEUa)*

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

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

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

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

polmonari, del sistema nervoso centrale, gastrointestinali, cutanei, muscoloscheletrici) o sintomi di SEUa al basale. Al basale, il 35,0% (n = 7) dei pazienti aveva CKD di stadio 5.

Sono stati arruolati in totale 10 pazienti, che sono passati da eculizumab a ravulizumab e avevano diagnosi documentata di SEUa ed evidenza di MAT. I pazienti dovevano presentare una risposta clinica a eculizumab prima dell'arruolamento (ossia LDH < 1,5 volte l'ULN e conta piastrinica  $\geq 150\ 000/\mu\text{L}$ , ed eGFR > 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Di conseguenza, non vi sono informazioni sull'uso di ravulizumab in pazienti refrattari a eculizumab.

La Tabella 19 presenta le caratteristiche al basale dei pazienti pediatrici arruolati nello Studio ALXN1210-aHUS-312.

**Tabella 19: Caratteristiche demografiche e al basale nello Studio ALXN1210-aHUS-312**

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

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

<sup>a</sup> Per i pazienti è possibile la selezione di più origini etniche.

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

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

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

**Tabella 20: Analisi della Risposta completa alla MAT e dei componenti della Risposta completa alla MAT durante il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane (ALXN1210-aHUS-312)**

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

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

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

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

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

Tutti i 7 pazienti che necessitavano di dialisi all'ingresso nello studio hanno potuto interromperla, 6 dei quali già al giorno 36. Nessun paziente ha iniziato o ripreso la dialisi durante lo studio. Per i 16 pazienti con dati disponibili al basale e alla settimana 52 (giorno 351), 16 pazienti hanno registrato un miglioramento dello stadio della malattia renale cronica (CKD) rispetto al basale. I pazienti con dati disponibili fino al termine dello studio hanno continuato a registrare miglioramenti o assenza di variazioni dello stadio della CKD. Il miglioramento della funzionalità renale, misurato mediante l'eGFR, si è mantenuto stabile fino al termine dello studio. La Tabella 21 riassume i risultati di efficacia secondari per lo Studio ALXN1210-aHUS-312.

**Tabella 21: Endpoint di efficacia secondari per il periodo di valutazione iniziale di 26 settimane dello Studio ALXN1210-aHUS-312**

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

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

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

<sup>a</sup> "Migliorato" esclude i pazienti con CKD di stadio 1 al basale, data l'impossibilità di miglioramento;

<sup>b</sup> "Peggiorato" esclude i pazienti con CKD di stadio 5 al basale, data l'impossibilità di peggioramento.

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

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

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

#### *Miastenia gravis generalizzata (MGg)*

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

#### *Disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD)*

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

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

## Distribuzione

Il volume centrale e il volume di distribuzione medi (deviazione standard [DS]) allo *steady-state* per i pazienti adulti e pediatrici con EPN o SEUa e per i pazienti adulti con MGg o NMOSD sono presentati nella Tabella 22.

## Biotrasformazione ed eliminazione

Trattandosi di un anticorpo monoclonale immunoglobulina gamma (IgG), il metabolismo di ravulizumab è prevedibilmente identico a quello delle IgG endogene (degradazione in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche) ed è soggetto a un'eliminazione simile. Ravulizumab contiene solo aminoacidi naturalmente presenti e non ha metaboliti attivi noti. I valori medi (DS) per l'emivita di eliminazione terminale e la clearance di ravulizumab in pazienti adulti e pediatrici con EPN, in pazienti adulti e pediatrici con SEUa e in pazienti adulti con MGg o NMOSD sono presentati nella Tabella 22.

**Tabella 22: Volume centrale stimato, parametri di distribuzione, biotrasformazione ed eliminazione successivamente alla somministrazione di ravulizumab**

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

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

## Linearità/Non linearità

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

## Popolazioni speciali

### *Peso*

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

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio fosfato dibasico eptaidrato (E 339)  
Sodio fosfato monobasico monoidrato (E 339)  
Polisorbato 80 (E 433)  
Arginina  
Saccarosio  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

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

### **6.3 Periodo di validità**

18 mesi.

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

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.  
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Confezione da un flaconcino.

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

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

### Ultomiris 1 100 mg/11 mL concentrato per soluzione per infusione

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

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ogni flaconcino è esclusivamente monouso.

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

Deve essere utilizzata una tecnica in asepsi.

Preparare Ultomiris concentrato per soluzione per infusione nel modo seguente:

1. Il numero di flaconcini da diluire è stabilito in base al peso del singolo paziente e alla dose prescritta, vedere paragrafo 4.2.
2. Prima della diluizione, la soluzione nei flaconcini deve essere ispezionata visivamente; la soluzione deve essere priva di particelle o precipitato. Non utilizzare in presenza di particelle o precipitato.
3. Il volume calcolato di medicinale viene prelevato dal numero appropriato di flaconcini e diluito in una sacca da infusione, utilizzando una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) come diluente. Consultare le tabelle di riferimento per la somministrazione riportate di seguito. Il medicinale deve essere miscelato delicatamente, senza essere agitato.
4. Dopo la diluizione, la concentrazione finale della soluzione da infondere è 50 mg/mL.
5. La soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente dopo la preparazione a meno che non sia conservata a una temperatura di 2 °C – 8 °C. Se conservata a 2 °C – 8 °C, lasciare scaldare la soluzione diluita a temperatura ambiente prima della somministrazione. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo. Per la durata minima dell'infusione consultare la Tabella 5 e la Tabella 6. L'infusione deve essere somministrata utilizzando un filtro da 0,2 µm. Dopo la somministrazione di Ultomiris, sciacquare l'intera linea con iniezione di sodio cloruro allo 0,9%.
6. Se il medicinale non è utilizzato immediatamente dopo la diluizione, i tempi di conservazione non devono superare le 24 ore a 2 °C – 8 °C, o 4 ore a temperatura ambiente, tenendo conto del tempo di infusione previsto.

**Tabella 23: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di carico di Ultomiris**

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

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

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

**Tabella 24: Tabella di riferimento per la somministrazione della dose di mantenimento di Ultomiris**

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

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

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

**Tabella 25: Tabella di riferimento per la somministrazione delle dosi supplementari di Ultomiris**

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

<sup>a</sup> Peso corporeo al momento del trattamento.

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

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/19/1371/002

EU/1/19/1371/003

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 02 luglio 2019

Data del rinnovo più recente: 19 aprile 2024

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

11 settembre 2025

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