

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultomiris 300 mg/3 ml концентрат за инфузионен разтвор
Ultomiris 1 100 mg/11 ml концентрат за инфузионен разтвор
Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ultomiris е продукт, съдържащ равулизумаб (ravulizumab), получен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетъчна култура на яйчник от китайски хамстер (CHO).

Ultomiris 300 mg/3 ml концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон от 3 ml съдържа 300 mg равулизумаб (100 mg/ml).
След разреждане крайната концентрация на инфузионния разтвор е 50 mg/ml.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Натрий (4,6 mg на флакон от 3 ml)

Ultomiris 1 100 mg/11 ml концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон от 11 ml съдържа 1 100 mg равулизумаб (100 mg/ml).
След разреждане крайната концентрация на инфузионния разтвор е 50 mg/ml.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Натрий (16,8 mg на флакон от 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Всеки флакон от 30 ml съдържа 300 mg равулизумаб (10 mg/ml).
След разреждане крайната концентрация на инфузионния разтвор е 5 mg/ml.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:
Натрий (115 mg на флакон от 30 ml)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Полупрозрачен, бистър до жълтеникав на цвят разтвор с pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Бистър до полупрозрачен, белезникав на цвят разтвор с pH 7,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ)

Ultomiris е показан при лечението на възрастни и педиатрични пациенти с телесно тегло 10 kg или повече с ПНХ:

- при пациенти с хемолита с един или повече клинични симптоми, показващи висока активност на заболяването
- при пациенти, които са клинично стабилни, след като са лекувани с екулизумаб най-малко през последните 6 месеца.

Атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС)

Ultomiris е показан за лечение на възрастни и педиатрични пациенти с телесно тегло 10 kg или повече с аХУС, които не са лекувани с инхибитор на комплемента или са получавали екулизумаб за най-малко 3 месеца и има данни за повлияване от екулизумаб.

Генерализирана миастения гравис (гМГ)

Ultomiris е показан като допълнение към стандартната терапия за лечение на възрастни пациенти с гМГ, които са положителни за антитела срещу рецепторите за ацетилхолин (AChR).

Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ)

Ultomiris е показан за лечение на възрастни пациенти със ЗСОНМ, които са положителни за антитела срещу аквапорин 4 (AQP4) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Равулизумаб трябва да се прилага от медицински специалист и под контрола на лекар с опит в лечението на пациенти с хематологични, бъбречни, невромускулни или невровъзпалителни нарушения.

Дозировка

Възрастни пациенти с ПНХ, аХУС, гМГ или ЗСОНМ

Препоръчителната схема на приложение се състои от натоварваща доза, последвана от поддържаща доза, прилагани чрез интравенозна инфузия. Дозите за прилагане се основават на телесното тегло на пациента, както е показано в Таблица 1. При възрастни пациенти (≥ 18 -годишна възраст) поддържащите дози трябва да се прилагат в интервал веднъж на всеки 8 седмици, като се започне 2 седмици след прилагане на натоварващата доза.

Допускат се инцидентни отклонения от схемата на приложение от ± 7 дни от деня на планираната инфузия (с изключение на първата поддържаща доза равулизумаб), но последващата доза трябва да се приложи според първоначалния график.

Таблица 1: Схема на приложение на равулизумаб, въз основа на теглото, при възрастни пациенти с телесно тегло по-голямо от или равно на 40 kg

Диапазон на телесното тегло (kg)	Натоварваща доза (mg)	Поддържаща доза (mg)*	Интервал на приложение
≥ 40 до < 60	2 400	3 000	През 8 седмици
≥ 60 до < 100	2 700	3 300	През 8 седмици
≥ 100	3 000	3 600	През 8 седмици

*Първата поддържаща доза се прилага 2 седмици след натоварващата доза.

Указания за започване на лечение при пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента или преминават от лечение с екулизумаб, са дадени в Таблица 2.

Таблица 2: Указания за започване на лечение с равулизумаб

Популация	Натоварваща доза равулизумаб на базата на теглото	Време на първата основана на теглото поддържаща доза равулизумаб
Понастоящем без лечение с равулизумаб или екулизумаб	В началото на лечението	2 седмици след натоварваща доза равулизумаб
Понастоящем на лечение с екулизумаб	При следващата планирана доза екулизумаб	2 седмици след натоварваща доза равулизумаб

Педиатрични пациенти с ПНХ или аХУС

Педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 40 kg

Тези пациенти трябва да се лекуват в съответствие с препоръките за дозиране при възрастните (вж. Таблица 1).

Педиатрични пациенти с телесно тегло ≥ 10 kg до < 40 kg

Дозите, основани на теглото, и интервалите на приложение при педиатричните пациенти ≥ 10 kg до < 40 kg са дадени в Таблица 3.

За пациенти, преминаващи от екулизумаб на равулизумаб, натоварващата доза равулизумаб трябва да се приложи 2 седмици след последната инфузия екулизумаб и след това поддържащите дози да се прилагат по схемата на приложение, основана на теглото, дадена в Таблица 3, като се започне 2 седмици след прилагането на натоварващата доза.

Таблица 3: Схема на приложение на равулизумаб, основана на теглото, при педиатрични пациенти с ПНХ или аХУС, под 40 kg

Диапазон на телесното тегло (kg)	Натоварваща доза (mg)	Поддържаща доза (mg)*	Интервал на приложение
≥ 10 до < 20	600	600	През 4 седмици
≥ 20 до < 30	900	2 100	През 8 седмици
≥ 30 до < 40	1 200	2 700	През 8 седмици

*Първата поддържаща доза се прилага 2 седмици след натоварващата доза.

Равулизумаб не е проучен при педиатрични пациенти с ПНХ, с тегло под 30 kg.

Препоръчителната доза за тези пациенти се основава на дозата, използвана при педиатрични пациенти с аХУС, въз основа на наличните фармакокинетични/фармакодинамични (ФК/ФД) данни при пациенти с аХУС и РНН, лекувани с равулизумаб.

ПНХ е хронично заболяване и се препоръчва лечението с равулизумаб да продължи през целия живот на пациента, освен ако не е клинично показано спирането на равулизумаб (вж. точка 4.4).

При аХУС лечението с равулизумаб за овладяване на проявите на тромботична микроангиопатия (ТМА) трябва да бъде с минимална продължителност от 6 месеца, след което продължителността на лечението трябва да се обмисли при всеки пациент индивидуално. Пациентите с по-висок риск от рецидив на ТМА, определен от лекуващия медицински специалист (или според клиничните показания), може да се нуждаят от продължителна терапия (вж. точка 4.4).

При възрастни пациенти с гМГ или ЗСОНМ лечението с равулизумаб е проучено само в условията на дългосрочно приложение (вж. точка 4.4).

Равулизумаб не е проучен при пациенти с гМГ с MGFA клас V.

Допълнително приложение след лечение с плазмен обмен (РЕ), плазмафереза (РР) или интравенозен имуноглобулин (i.v. Ig)

Доказано е, че плазменият обмен (plasma exchange, РЕ), плазмаферезата (plasmapheresis, РР) и интравенозният имуноглобулин (i.v. Ig) понижават серумните нива на равулизумаб. При РЕ, РР или i.v. Ig е необходима допълнителна доза равулизумаб (Таблица 4).

Таблица 4: Допълнителна доза равулизумаб след РР, РЕ или i.v. Ig

Диапазон на телесното тегло (kg)	Последна доза равулизумаб (mg)	Допълнителна доза (mg) след всяка РЕ или РР интервенция	Допълнителна доза (mg) след завършване на цикъл с i.v. Ig
≥ 40 до < 60	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
≥ 60 до < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Време за допълнителната доза равулизумаб		В рамките на 4 часа след всяка РЕ или РР интервенция	В рамките на 4 часа след завършване на цикъл с i.v. Ig

Съкращения: i.v. Ig = интравенозен имуноглобулин, kg = килограм, РЕ = плазмен обмен, РР = плазмафереза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с ПНХ, аХУС, гМГ или ЗСОНМ на възраст 65 и повече години. Няма данни, които да показват, че са нужни никакви специални предпазни мерки за лечение на гериатричната популация, въпреки че опитът с равулизумаб при пациенти в старческа възраст с ПНХ, аХУС или ЗСОНМ от клинични проучвания е ограничен.

Бъбречно увреждане

Не се изисква корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на равулизумаб не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане; фармакокинетичните данни обаче предполагат, че не е необходима корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на равулизумаб при деца с ПНХ или аХУС с телесно тегло под 10 kg не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точка 4.8, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Безопасността и ефикасността на равулизумаб при деца с гМГ или ЗСОНМ не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за интравенозна инфузия.

Този лекарствен продукт трябва да се прилага през филтър 0,2 µm и не трябва да се прилага чрез интравенозна струйна или болус инжекция.

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с Ultomiris 300 mg/3 ml или 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор.

Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Ultomiris концентрат за инфузионен разтвор се доставя във флакони от 3 ml и 11 ml (100 mg/ml) и трябва да се разрежда до крайна концентрация 50 mg/ml. След разреждане Ultomiris трябва да се приложи посредством интравенозна инфузия, като се използва помпа със спринцовка или инфузионна помпа за минимален период от 0,17 до 1,3 часа (10 до 75 минути) в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 5 и Таблица 6 по-долу).

Таблица 5: Скорост на прилагане на дозата за Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Натоварваща доза (mg)	Минимална продължителност на инфузията минути (часа)	Поддържаща доза (mg)	Минимална продължителност на инфузията минути (часа)
≥ 10 до < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 до < 30 ^b	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
≥ 30 до < 40 ^b	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
≥ 40 до < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
≥ 60 до < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 6: Скорост на прилагане на дозата за допълнителните дози Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Допълнителна доза ^b (mg)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 40 до < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
≥ 60 до < 100	600	12 (0,20)
	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Вижте Таблица 4 за избор на допълнителната доза равулизумаб.

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Ultomiris концентрат за инфузионен разтвор се доставя във флакони от 30 ml (10 mg/ml) и трябва да се разрежда до крайна концентрация 5 mg/ml. След разреждане Ultomiris трябва да се приложи посредством интравенозна инфузия, като се използва помпа със спринцовка или инфузионна помпа за минимален период от 0,4 до 3,3 часа (22 до 194 минути) в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 7 и Таблица 8 по-долу).

Таблица 7: Скорост на прилагане на дозата за Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Натоварваща доза (mg)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)	Поддържаща доза (mg)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 10 до < 20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 до < 30 ^b	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
≥ 30 до < 40 ^b	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
≥ 40 до < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,3)
≥ 60 до < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 8: Скорост на прилагане на дозата за допълнителните дози Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Допълнителна доза ^b (mg)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 40 до < 60	600	30 (0,5)
	1 200	60 (1,0)
	1 500	72 (1,2)
≥ 60 до < 100	600	23 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Вижте Таблица 4 за избор на допълнителната доза равулизумаб.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти с неизлекувана инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis*, при започване на лечението (вж. точка 4.4).
- Пациенти, които към момента не са ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis*, освен ако не получават профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинацията (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Сериозна менингококова инфекция

Поради механизма на действие употребата на равулизумаб повишава възприемчивостта на пациента към менингококова инфекция/сепсис (*Neisseria meningitidis*). Може да настъпи менингококово заболяване, дължащо се на всяка една серогрупа (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от инфекция, всички пациенти трябва да се ваксинират срещу менингококови инфекции най-малко две седмици преди започване на равулизумаб, освен ако рискът от забавяне на терапията с равулизумаб не надвишава риска от развитие на менингококова инфекция. Пациентите, които започват лечение с равулизумаб по-рано от 2 седмици след получаване на менингококова ваксина, трябва да получат лечение с подходящи профилактични антибиотици до 2 седмици след ваксинацията. Ваксините срещу серогрупи А, С, Y, W135 и B, когато са налични, се препоръчват при превенция на обичайните патогенни менингококови серогрупи. Пациентите трябва да бъдат ваксинирани или реваксинирани съгласно актуалните национални указания за употреба на ваксините. Ако пациентът преминава от лечение с екулизумаб, лекарите трябва да проверят дали ваксинацията срещу менингококи е актуална съгласно националните указания за употреба на ваксините.

Ваксинирането може да се окаже недостатъчно за предотвратяването на менингококова инфекция. Трябва да се имат предвид официалните ръководства за подходяща употреба на антибактериални средства. При пациенти, лекувани с равулизумаб, и при пациенти, лекувани с други инхибитори на крайния етап на каскадата на комплемента, се съобщават случаи на сериозни или летални менингококови инфекции/сепсис. Всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани за ранни признаци на менингококова инфекция и сепсис, при съмнения за инфекция да им бъде направена незабавно оценка и да бъдат лекувани с подходящи антибиотици. Пациентите трябва да бъдат информирани за тези признаци и симптоми и за действията, които трябва да предприемат, за да потърсят незабавно медицинска помощ. Лекарите трябва да предоставят на пациентите брошура с информация за пациента и Карта на пациента.

Имунизация

Препоръчва се пациентите да започнат имунизации в съответствие с актуалните ръководства за имунизирание преди започване на терапия с равулизумаб.

Ваксинацията може допълнително да активира комплемента. В резултат на това при пациентите с медирирани от комплемента заболявания признаците и симптомите на подлежащото заболяване може да се усилят. Затова след препоръчителната ваксинация пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на заболяването.

Пациентите под 18-годишна възраст трябва да бъдат ваксинирани срещу инфекции, причинени от *Haemophilus influenzae*, и срещу пневмококови инфекции, като трябва строго да се спазват националните препоръки за ваксиниране за всяка възрастова група.

Други системни инфекции

Терапията с равулизумаб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с активни системни инфекции. Равулизумаб блокира активирането на крайния етап на каскадата на комплемента; ето защо пациентите може да имат повишена възприемчивост към инфекции, причинени от вида *Neisseria* и капсулирани бактерии. Съобщават се сериозни инфекции с вида *Neisseria* (различни от *Neisseria meningitidis*), включително дисеминирани гонококови инфекции.

На пациентите трябва да се предостави информация чрез листовката, за да са по-добре осведомени за потенциалните сериозни инфекции и за признаците и симптомите им. Лекарите трябва да посъветват пациентите за предпазване от гонорея.

Реакции, свързани с инфузията

Приложението на равулизумаб може да доведе до системни реакции, свързани с инфузията, и алергични реакции или реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.8).

В случай на системна реакция, свързана с инфузията, ако се появят признаци на сърдечносъдова нестабилност или компрометиране на дишането, приложението на равулизумаб трябва да се прекъсне и да се приложат подходящи поддържащи мерки.

Прекратяване на лечението при ПНХ

Ако пациенти с ПНХ прекратят лечението с равулизумаб, те трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на сериозна интраваскуларна хемолиза, установена чрез повишени нива на ЛДХ (лактатдехидрогеназа), заедно с внезапно намаляване на клона с ПНХ фенотип или на хемоглобина или повторна поява на симптоми като умора, хемоглобинурия, коремна болка, задух (диспнея), голямо нежелано съдово събитие (включително тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция. Всеки пациент, който спре равулизумаб, трябва да бъде проследяван за най-малко 16 седмици, за да се открие хемолиза и други реакции. Ако след спирането възникнат признаци и симптоми на хемолиза, включително повишение на ЛДХ, обмислете подновяване на лечението с равулизумаб.

Прекратяване на лечението при аХУС

Няма конкретни данни за преустановяване на приема на равулизумаб. В едно дългосрочно проспективно обсервационно проучване преустановяването на лечението с инхибитор на комплемента C5 (екулизумаб) води до 13,5 пъти по-висока честота на рецидив на ТМА, като показва тенденция към намаляване на бъбречната функция в сравнение с пациентите, които продължават лечението.

Ако се налага пациентите да преустановят лечението с равулизумаб, те трябва постоянно да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на ТМА. Наблюдението обаче може да е недостатъчно за прогнозиране или предотвратяване на тежки усложнения на ТМА.

Усложненията на ТМА след преустановяването може да се установят, ако се наблюдава някое от следните:

- най-малко 2 от следните лабораторни резултати, наблюдавани едновременно: намаляване на броя на тромбоцитите с 25% или повече в сравнение с изходната стойност или с максималния брой на тромбоцитите по време на лечението с равулизумаб; повишение на серумния креатинин с 25% или повече в сравнение с изходната стойност или с най-ниската стойност по време на лечението с равулизумаб или повишение на серумната ЛДХ с 25% или повече в сравнение с изходната стойност или с най-ниската стойност по време на лечението с равулизумаб (резултатите трябва да се потвърдят с второ изследване)

Или

- някой от следните симптоми на ТМА: промяна в психичния статус, гърчове или други екстраенални прояви на ТМА, включително сърдечносъдови отклонения, перикардит, стомашно-чревни симптоми/диария или тромбоза.

Ако възникнат усложнения на ТМА след преустановяването на равулизумаб, трябва да се помисли за подновяване на лечението с равулизумаб, като се започне с натоварващата доза и поддържащата доза (вж. точка 4.2).

Прекратяване на лечението при гМГ

Като се има предвид, че гМГ е хронично заболяване, пациентите, които имат полза от лечението с равулизумаб и които прекратят лечението, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на подлежащото заболяване. Ако след прекратяването се появят симптоми на гМГ, обмислете подновяване на лечението с равулизумаб.

Прекратяване на лечението при ЗСОНМ

Като се има предвид, че ЗСОНМ е хронично заболяване, пациентите, които имат полза от лечението с равулизумаб и които прекратят лечението, трябва да бъдат наблюдавани за симптоми на рецидив на ЗСОНМ. Ако след прекратяването се появят симптоми на рецидив ЗСОНМ след прекратяване, обмислете подновяване на лечението с равулизумаб.

Преминаване от екулизумаб на равулизумаб

При пациенти с гМГ, които не се повлияват от екулизумаб по одобрена схема на прилагане, не се препоръчва лечение с равулизумаб.

Съдържание на натрий

Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) този лекарствен продукт съдържа 0,18 g натрий на 72 ml в максималната доза, еквивалентни на 9,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) този лекарствен продукт съдържа 2,65 g натрий на 720 ml в максималната доза, еквивалентни на 133% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Въз основа на потенциалния инхибиторен ефект на равулизумаб върху зависимата от комплемента цитотоксичност на ритуксимаб, равулизумаб може да намали очакваните фармакодинамични ефекти на ритуксимаб.

Дългосрочното лечение с интравенозен човешки имуноглобулин (i.v. Ig) може да повлияе механизма на ендозомния повторен синтез на неонатален Fc рецептор (FcRn) на моноклоналните антитела като равулизумаб и така да понижи серумните концентрации на равулизумаб.

Вижте точка 4.2 за насоки при съпътстващо лечение с PE, PP или i.v. Ig.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на и до 8 месеца след лечението.

Бременност

Липсват клинични данни от употребата на равулизумаб при бременни жени.

Не са провеждани неклинични проучвания на репродуктивната токсичност с равулизумаб (вж. точка 5.3).

Проучвания на репродуктивна токсичност са провеждани при мишки с мишата сурогатна молекула BV5.1, като е оценен ефектът на блокиране на C5 върху репродуктивната система. При тези проучвания не са установени специфични репродуктивни токсичности, свързани с изследваното вещество. Известно е, че човешкият имуноглобулин G (IgG) преминава през

плацентарната бариера при хората, поради което има вероятност равулизумаб да доведе до инхибиране на крайния етап на каскадата на комплемента в кръвообращението на плода. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3).

Употребата на равулизумаб може да се обмисли при бременни жени след оценка на рисковете и ползите.

Кърмене

Не е известно дали равулизумаб се екскретира в кърмата. При неклиничните проучвания на репродуктивната токсичност, проведени при мишки с мишата сурогатна молекула BB5.1, не е установен неблагоприятен ефект върху малките в резултат от консумацията на мляко от третираните майки.

Не може да се изключи риск за кърмачетата.

Тъй като много лекарствени продукти и имуноглобулини се секретират в кърмата и поради потенциала за сериозни нежелани реакции при кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с равулизумаб и до 8 месеца след това.

Фертилитет

Не е провеждано специфично неклинично проучване на фертилитета с равулизумаб.

При неклиничните проучвания на репродуктивната токсичност, проведени при мишки с миша сурогатна молекула (BB5.1), не е установен неблагоприятен ефект върху фертилитета на третираните женски или мъжки животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ultomiris не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции с равулизумаб са главоболие (30%), инфекция на горните дихателни пътища (21,1%), назофарингит (20,1%), диария (18,1%), пирексия (17,6%), гадене (14,6%), артралгия (14,1%), болка в гърба (13,5%), умора (13,1%), коремна болка (12,3%), замаяност (10,5%) и инфекция на пикочните пътища (10,2%). Най-сериозните нежелани реакции са менингококова инфекция (0,7%), включително менингококов сепсис, менингококов енцефалит и менингококова инфекция (вж. точка 4.4) и дисеминирана гонококова инфекция (0,2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 9 представя нежеланите реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и от постмаркетинговия опит.

Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас (СОК) и честота в съответствие с MedDRA, като е използвана следната условност: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота нежеланите лекарствени реакции са представени по реда на намаляваща сериозност.

Таблица 9: Нежелани лекарствени реакции от клиничните изпитвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)
Инфекции и инфестации	Инфекция на пикочните пътища ^a Инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит		Менингококова инфекция ^b , дисеминирана гонококова инфекция ^b
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност ^d	Анафилактична реакция ^г
Нарушения на нервната система	Главоболие, замаяност		
Стомашно-чревни нарушения	Диария, гадене, коремна болка	Повръщане, диспепсия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Уртикария, пруритус, обрив	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, болка в гърба,	Миалгия, мускулни спазми	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия, умора	Грипоподобно заболяване, втрисане, астения	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		Реакция, свързана с инфузията	

^a Инфекция на пикочните пътища е групов термин, който включва предпочитаните термини: инфекция на пикочните пътища, бактериална инфекция на пикочните пътища, ентерококова инфекция на пикочните пътища и инфекция на пикочните пътища, причинена от *Escherichia*.

^b Менингококова инфекция включва предпочитаните термини менингококова инфекция, менингококов сепсис и менингококов енцефалит.

^b Дисеминирана гонококова инфекция включва предпочитаните термини дисеминирана гонококова инфекция и гонококова инфекция.

^г Определена от постмаркетинговия опит.

^d Свръхчувствителност е групов термин за предпочитания термин лекарствена свръхчувствителност със свързана каузалност и предпочитания термин свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани реакции

Менингококова инфекция/сепсис/енцефалит

Ваксинацията намалява, но не премахва риска от менингококова инфекция. При клиничните изпитвания < 1% от пациентите развиват сериозни менингококови инфекции, докато получават лечение с равулизумаб, всички са възрастни пациенти с ПНХ или ЗСОНМ, които са били ваксинирани.

Моля, вижте точка 4.4 за повече информация за превенция и лечение на подозирана менингококова инфекция. При пациенти, лекувани с равулизумаб, менингококовите инфекции се проявяват като менингококов сепсис и менингококов енцефалит. Пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите на менингококова инфекция и да бъдат посъветвани незабавно да потърсят медицинска помощ.

Реакции, свързани с инфузията

В клиничните изпитвания реакциите, свързани с инфузията, са чести ($\geq 1\%$). Тези събития, които са леки до умерени по своята тежест и преходни, включват болка в гърба, коремна болка, мускулни спазми, спад на кръвното налягане, повишаване на кръвното налягане, тръпки, дискомфорт в крайниците, свръхчувствителност (алергична реакция), дисгеузия (неприятен вкус) и сънливост. Тези реакции не изискват прекратяване на равулизумаб.

Имуногенност

В проучвания при възрастни пациенти с ПНХ (N = 475), педиатрично проучване при ПНХ (N = 13), проучвания при аХУС (N = 89), проучване при гМГ (N = 86) и проучване при ЗСОНМ (N = 58) се съобщават 2 случая (0,3%) на развитие на антилекарствено антитяло при лечението с равулизумаб (1 възрастен пациент с ПНХ и 1 възрастен пациент с аХУС). Тези антилекарствени антитела са преходни по своето естество, с нисък титър и не корелират с клиничен отговор или нежелани събития.

Педиатрична популация

Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ)

При педиатричните пациенти с ПНХ (N = 13, на възраст от 9 до 17 години), включени в педиатричното проучване при ПНХ (ALXN1210-PNH-304), профилът на безопасност изглежда подобен на наблюдавания при възрастни пациенти с ПНХ. Най-честите нежелани реакции, съобщавани при педиатрични пациенти с ПНХ, са коремна болка, гадене, назофарингит и главоболие, които възникват при 3 пациенти (23,1%).

Атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС)

При педиатричните пациенти с данни за аХУС (N = 34, на възраст от 10 месеца до под 18 години), включени в проучването ALXN1210-aHUS-312, профилът на безопасност на равулизумаб изглежда подобен на наблюдавания при възрастни пациенти с данни за аХУС. Профилите на безопасност при различните педиатрични възрастови подгрупи изглеждат подобни. Данните за безопасност при пациенти на възраст под 2 години са ограничени до четирима пациента. Най-честите нежелани реакции ($> 20\%$), съобщени при педиатричните пациенти, са пирексия, повръщане, диария, главоболие, назофарингит, инфекция на горните дихателни пътища и коремна болка.

Генерализирана миастения гравис (гМГ)

Равулизумаб не е проучван при педиатрични пациенти с гМГ.

Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ)

Равулизумаб не е проучван при педиатрични пациенти със ЗСОНМ.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При пациентите, при които има предозиране, инфузията трябва незабавно да се прекрати и те да бъдат наблюдавани внимателно за всякакви признаци или симптоми на нежелани реакции, като се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на комплемента, АТС код: L04AJ02

Механизъм на действие

Равулизумаб е моноклонално антитяло IgG_{2/4K}, което се свързва специфично с протеин C5 на комплемента, като по този начин инхибира разцепването му до C5a (проинфламаторния анафилатоксин) и C5b (началната субединица на мембрано-атакуващия комплекс [membrane attack complex, MAC или C5b-9]) и предотвратява генерирането на C5b-9. Равулизумаб съхранява ранните компоненти на активиране на комплемента, които са необходими за опсонизацията на микроорганизмите и клирънса на имунните комплекси.

Фармакодинамични ефекти

След лечението с равулизумаб както на възрастни и педиатрични пациенти с ПНХ, нелекувани с инхибитор на комплемента, така и на пациенти, лекувани с екулизумаб, в проучвания фаза 3 до края на първата инфузия се наблюдава незабавно, пълно и продължително инхибиране на серумния несвързан C5 (концентрация < 0,5 µg/ml), което се запазва през целия 26-седмичен период на лечението при всички пациенти. Незабавно и пълно инхибиране на серумния несвързан C5 се наблюдава също при възрастни и педиатрични пациенти с аХУС, при възрастни пациенти с гМГ и при възрастни пациенти със ЗСОНМ до края на първата инфузия и през целия първичен период на лечение.

Степента и продължителността на фармакодинамичния отговор при пациенти с ПНХ, аХУС, гМГ или ЗСОНМ зависят от експозицията на равулизумаб. Нивата на несвързан C5 под 0,5 µg/ml съответстват на максимален контрол на интраваскуларната хемолиза и пълно инхибиране на крайния комплекс на комплемента. При гМГ активирането на крайния комплекс на комплемента води до отлагане на MAC в невромускулните синапси и нарушаване на невромускулната трансмисия. При ЗСОНМ активирането на крайния комплекс на комплемента води до образуване на MAC и зависимо от C5a възпаление, астроцитна некроза и увреждане на околните глиални клетки и неврони.

Клинична ефикасност и безопасност

Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ)

Безопасността и ефикасността на равулизумаб при възрастни пациенти с ПНХ са оценени в две открити, рандомизирани, активно контролирани изпитвания фаза 3:

- проучване при нелекувани с инхибитор на комплемента възрастни пациенти с ПНХ, на които не е прилагано лечение с инхибитор на комплемента,
- проучване при лекувани с екулизумаб възрастни пациенти с ПНХ, които са клинично стабилни, след като са били лекувани с екулизумаб най-малко в продължение на предходните 6 месеца.

Равулизумаб е прилаган в съответствие с препоръчителните дози, описани в точка 4.2 (4 инфузии на равулизумаб в рамките на 26 седмици), а екулизумаб е прилаган по одобрената схема за прилагане на екулизумаб от 600 mg всяка седмица за първите 4 седмици и 900 mg на всеки 2 седмици (15 инфузии в рамките на 26 седмици).

Пациентите са ваксинирани срещу менингококова инфекция преди или при започване на лечението с равулизумаб или екулизумаб или са получили профилактично лечение с подходящи антибиотици до 2 седмици след ваксинацията.

Няма забележими разлики в демографските данни или характеристиките на изходно ниво между групите за лечение с равулизумаб и екулизумаб и в двете проучвания фаза 3.

Анамнезата за трансфузия за 12 месеца е подобна между групите за лечение с равулизумаб и екулизумаб във всяко едно от проучванията фаза 3.

Проучване при възрастни пациенти с ПНХ, нелекувани с инхибитор на комплемента (ALXN1210-PNH-301)

Проучването при нелекуваните с инхибитор на комплемента е 26-седмично, многоцентрово, открито, рандомизирано, активно контролирано проучване фаза 3, проведено при 246 пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента преди включването им в проучването, и е последвано от дългосрочен период на продължение, в който всички пациенти получават равулизумаб. Допустимите за включване в това изпитване пациенти трябва да имат висока активност на заболяването, дефинирана като ЛДХ ниво $\geq 1,5 \times$ горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) при скрининга, заедно с наличието на един или повече от следните свързани с ПНХ признаци или симптоми в рамките на 3 месеца след скрининга: умора, хемоглобинурия, коремна болка, задух (диспнея), анемия (хемоглобин < 10 g/dl), анамнеза за голямо нежелано съдово събитие (включително тромбоза), дисфагия или еректилна дисфункция; или анамнеза за трансфузия на еритроцитна маса (packed red blood cell, pRBC) поради ПНХ.

Повече от 80% от пациентите и в двете групи на лечение имат анамнеза за трансфузия в рамките на 12 месеца от влизането им в проучването. По-голямата част от популацията в проучването при нелекуваните с инхибитор на комплемента е със силно изразена хемолиза на изходно ниво; 86,2% от включените пациенти имат повишени нива на ЛДХ $\geq 3 \times$ ULN, което представлява пряко измерване на интраваскуларната хемолиза при ПНХ.

Таблица 10 представя характеристиките на изходно ниво на пациентите с ПНХ, включени в проучването при нелекуваните с инхибитор на комплемента, без да са наблюдавани явни клинично значими различия между рамената за лечение.

Таблица 10: Характеристики на изходно ниво в проучването при нелекувани с инхибитор на комплемента

Параметър	Статистическа величина	Равулизумаб (N = 125)	Екулизумаб (N = 121)
Възраст (години) при диагностицирането на ПНХ	Средна (SD) Медиана Min, max	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Възраст (години) при първата инфузия в проучването	Средна (SD) Медиана Min, max	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Пол (n, %)	Мъже Жени	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Нива на ЛДХ преди лечението	Средна (SD) Медиана	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Брой пациенти с трансфузия на еритроцитна маса (pRBC) в рамките на 12 месеца преди първата доза	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Единици pRBC, прелети в рамките на 12 месеца преди първата доза	Общо Средна (SD) Медиана	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Общ клон на червени кръвни клетки (ЧКК) с ПНХ фенотип	Медиана	33,6	34,2
Общ клон на гранулоцити с ПНХ фенотип	Медиана	93,8	92,4

Параметър	Статистическа величина	Равулизумаб (N = 125)	Екулизумаб (N = 121)
Пациенти с ПНХ състояния ^a преди информираното съгласие	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Анемия		103 (82,4)	105 (86,8)
Хематурия или хемоглобинурия		81 (64,8)	75 (62,0)
Апластична анемия		41 (32,8)	38 (31,4)
Бъбречна недостатъчност		19 (15,2)	11 (9,1)
Миелодиспластичен синдром		7 (5,6)	6 (5,0)
Усложнение при бременност		3 (2,4)	4 (3,3)
Други ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

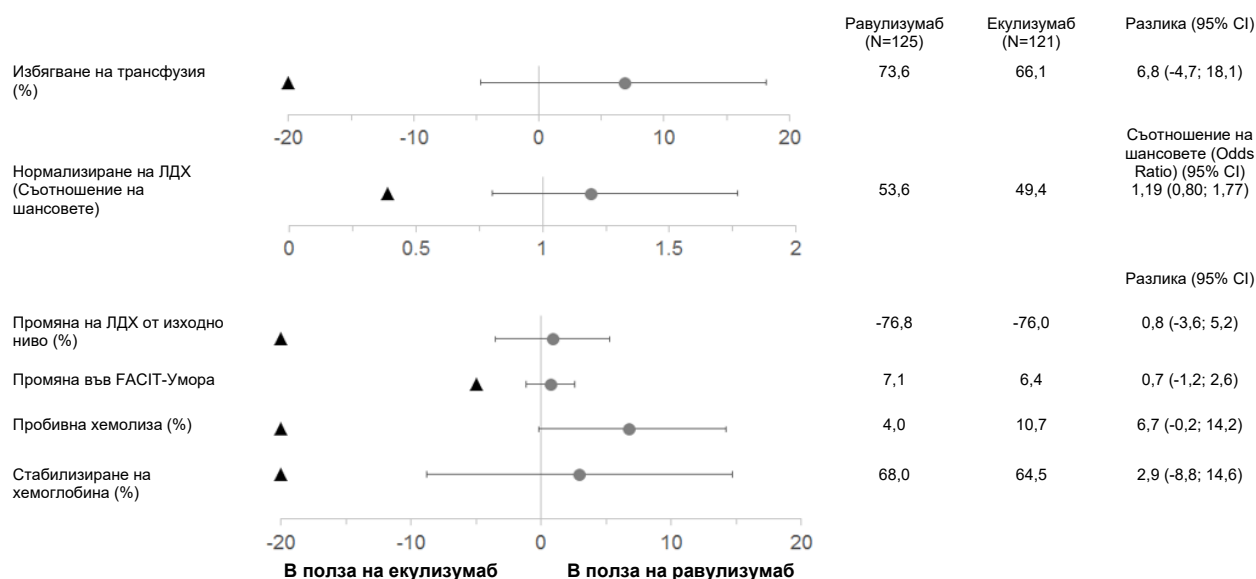
^a Въз основа на анамнеза на заболяването.

^b „Други“, както е посочено в клиничната карта на пациента, включва тромбоцитопения, хронично бъбречно заболяване и панцитопения, а така също и редица други състояния.

Копървичните крайни точки са избягване на трансфузия (transfusion avoidance), и хемолиза, пряко измерени чрез нормализацията на нивата на ЛДХ (нива на ЛДХ $\leq 1 \times \text{ULN}$; ULN за ЛДХ е 246 U/l). Основните вторични крайни точки включват процентната промяна от изходно ниво на нивата на ЛДХ, промяна в качеството на живот (FACIT-Умора), дял на пациентите с пробивна хемолиза и дял на пациентите със стабилизирани хемоглобин.

Равулизумаб има не по-малка ефикасност в сравнение с екулизумаб и за двете копървични крайни точки – избягване на трансфузия на pRBC според определените в протокола указания и нормализиране на ЛДХ от ден 29 до ден 183, и за всичките 4 основни вторични крайни точки (Фигура 1).

Фигура 1: Анализ на копървичните и вторичните крайни точки – група за пълен анализ (проучване при нелекувани с инхибитор на комплемента)



Бележка: Черният триъгълник показва границите на неинфериорност, а сивите точки показват точковите оценки.

Бележка: ЛДХ = лактатдехидрогеназа; CI = доверителен интервал; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Функционална оценка на терапията за хронично заболяване).

Окончателният анализ за ефикасност в проучването включва всички пациенти, които някога са били лекувани с равулизумаб (n=244), с медиана на продължителността на лечението 1 423 дни. Окончателният анализ потвърждава, че наблюдаваният отговор на лечението с равулизумаб по време на периода за първична оценка се запазва през цялата продължителност на проучването.

Проучване при възрастни пациенти с ПНХ, лекувани преди това с екулизумаб (ALXN1210-PNH-302)

Проучването при лекуваните с екулизумаб е 26-седмично, многоцентрово, открито, рандомизирано, активно контролирано проучване фаза 3, проведено при 195 пациенти с ПНХ, които са клинично стабилни ($\text{ЛДХ} \leq 1,5 \times \text{ULN}$), след като са били лекувани с екулизумаб в продължение най-малко на последните 6 месеца, и е последвано от дългосрочен период на продължение, в който всички пациенти получават равулизумаб.

Анамнезата за ПНХ е подобна за групите за лечение с равулизумаб и екулизумаб. Анамнезата за трансфузия за 12 месеца е подобна между групите за лечение с равулизумаб и екулизумаб и повече от 87% от пациентите и в двете групи на лечение не получават трансфузия в рамките на 12 месеца от влизането им в проучването. Средният общ клон на ЧКК с ПНХ фенотип е 60,05%, средният общ клон на гранулоцити с ПНХ фенотип е 83,30%, а средният общ моноцитен клон с ПНХ фенотип е 85,86%.

Таблица 11 представя характеристиките на изходно ниво за пациентите с ПНХ, включени в проучването при лекуваните с екулизумаб, без да са наблюдавани явни клинично значими различия между рамената за лечение.

Таблица 11: Характеристики на изходно ниво в проучването при пациенти, лекувани с екулизумаб

Параметър	Статистическа величина	Равулизумаб (N = 97)	Екулизумаб (N = 98)
Възраст (години) при диагностицирането на ПНХ	Средна (SD) Медиана Min, max	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Възраст (години) при първата инфузия в проучването	Средна (SD) Медиана Min, max	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Пол (n, %)	Мъже Жени	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Нива на ЛДХ преди лечението	Средна (SD) Медиана	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Брой пациенти с трансфузии на rRBC/цяла кръв в рамките на 12 месеца преди първата доза	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Единици rRBC/цяла кръв, прелети в рамките на 12 месеца преди първата доза	Общо Средна (SD) Медиана	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Пациенти с ПНХ ^a състояния преди информираното съгласие	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Анемия		64 (66,0)	67 (68,4)
Хематурия или хемоглобинурия		47 (48,5)	48 (49,0)
Апластична анемия		34 (35,1)	39 (39,8)
Бъбречна недостатъчност		11 (11,3)	7 (7,1)
Миелодиспластичен синдром		3 (3,1)	6 (6,1)
Усложнение при бременност		4 (4,1)	9 (9,2)
Други ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

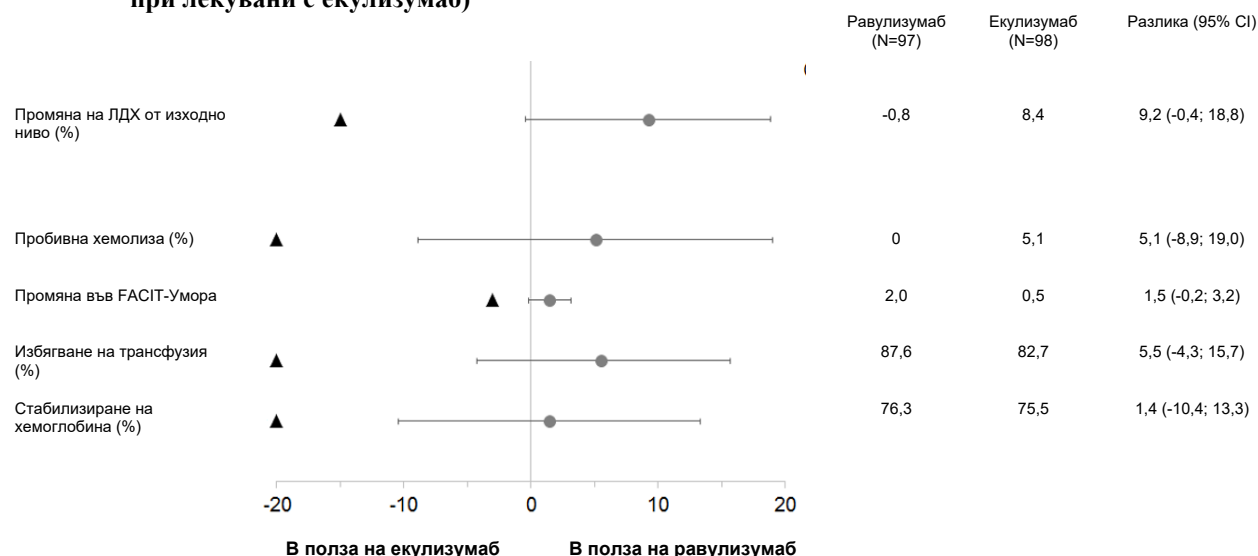
^a Въз основа анамнеза на заболяването.

^b Категорията „Други“ включва неутропения, бъбречна дисфункция и тромбопения, а така също и редица други състояния.

Първичната крайна точка е хемолиза, измерена чрез процентната промяна на ЛДХ от изходно ниво. Вторичните крайни точки включват дял на пациентите с пробивна хемолиза, качество на живот (FACIT-Умора), избягване на трансфузия (ТА) и дял на пациентите със стабилизирани хемоглобин.

Равулизумаб има не по-малка ефикасност в сравнение с екулизумаб за първичната крайна точка, процентната промяна на ЛДХ от изходно ниво до ден 183 и за 4-те основни вторични крайни точки (Фигура 2).

Фигура 2: Анализ на първичните и вторичните крайни точки –група за пълен анализ (проучване при лекувани с екулизумаб)



Бележка: Черният триъгълник показва границите на неинфериорност, а сивите точки показват точковите оценки.

Бележка: ЛДХ = лактатдехидрогеназа; CI = доверителен интервал.

Окончателният анализ за ефикасност за проучването включва всички пациенти, които някога са били лекувани с равулизумаб (n=192) с медиана на продължителността на лечението 968 дни. Окончателният анализ потвърждава, че наблюдаваният отговор на лечението с равулизумаб по време на периода за първична оценка се запазва през цялата продължителност на проучването.

Атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС)

Проучване при възрастни пациенти с аХУС (ALXN1210-aHUS-311)

Това е многоцентрово фаза 3 проучване с едно рамо при възрастни, проведено при пациенти с документиран аХУС, които не са лекувани с инхибитор на комплемента преди включването им в проучването и имат данни за тромботична микроангиопатия (ТМА). Проучването се състои от 26-седмичен начален период на оценка, като на пациентите е позволено да се включат в период на продължение до 4,5 години.

Включени са общо 58 пациенти с документиран аХУС. Критериите за включване изключват пациенти с ТМА, дължащ се на дезинтегрин и металопротеиназа с дефицит на мотив на тромбоспондин тип 1, член 13 (ADAMTS13), хемолитичен уремичен синдром, свързан с Shiga токсин на *Escherichia coli* (STEC-HUS) и генетичен дефект в метаболизма на кобаламин C. Двама пациенти са изключени от групата за пълен анализ поради потвърдена диагноза STEC-HUS. Деветдесет и три процента от пациентите имат екстраренални признаци (сърдечносъдови, белодробни, от страна на централната нервна система, стомашно-чревни, кожни, от страна на скелетната мускулатура) или симптоми на аХУС на изходно ниво.

В Таблица 12 са представени демографските данни и изходните характеристики на 56-те възрастни пациенти, включени в проучване ALXN1210-aHUS-311, които представляват групата за пълен анализ.

Таблица 12: Изходни характеристики в проучването при възрастни

Параметър	Статистическа величина	Равулизумаб (N = 56)
Възраст (години) при първата инфузия	Средна (SD) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Пол		
Мъже	n (%)	19 (33,9)
Раса ^a	n (%)	
Азиатци		15 (26,8)
Бяла раса		29 (51,8)
Неизвестна/друга		12 (21,4)
Анамнеза за трансплантация	n (%)	8 (14,3)
Тромбоцити (10 ⁹ /l) в кръвта	n Медиана (min, max)	56 95,25 (18, 473)
Хемоглобин (g/l) в кръвта	n Медиана (min, max)	56 85,00 (60,5; 140)
ЛДХ (U/l) в серума	n Медиана (min, max)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Медиана (min, max)	55 10,00 (4, 80)
Пациенти на диализа	N (%)	29 (51,8)
Пациентки след раждане	N (%)	8 (14,3)

Бележка: Процентите се основават на общия брой пациенти.

Съкращения: eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ЛДХ = лактатдехидрогеназа; max = максимум; min = минимум.

Първичната крайна точка е пълен отговор на ТМА по време на 26-седмичния начален период на оценка, доказан чрез нормализирането на хематологичните параметри (брой тромбоцити $\geq 150 \times 10^9/l$ и ЛДХ $\leq 246 U/l$) и $\geq 25\%$ подобрене на серумния креатинин спрямо изходното ниво. Пациентите трябва да отговарят на всички критерии за пълен отговор на ТМА при 2 отделни оценки, получени най-малко през 4 седмици (28 дни), и при всяко измерване между тях.

Пълен отговор на ТМА е наблюдаван при 30 от 56-те пациенти (53,6%) по време на 26-седмичния начален период на оценка, както е показано в Таблица 13.

Таблица 13: Пълен отговор на ТМА и анализ на компонентите на пълния отговор на ТМА за 26-седмичния начален период на оценка (ALXN1210-aHUS-311)

	Общо	Повлияли се пациенти	
		n	Процент (95% CI) ^a
Пълен отговор на ТМА	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Компоненти на пълния отговор на ТМА			
Нормализиране на броя на тромбоцитите	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Нормализиране на ЛДХ	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
$\geq 25\%$ подобрене на серумния креатинин спрямо изходното ниво	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Нормализиране на хематологичните показатели	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a 95% CI за процента се основава на асимптотния метод на гаусово приближение с корекция за непрекъснатост.

Съкращения: CI = доверителен интервал; ЛДХ = лактатдехидрогеназа; ТМА = тромботична микроангиопатия.

Пълен отговор на ТМА се наблюдава при още шестима пациенти по време на периода на продължение в Дни 169, 302, 401, 407, 1247 и 1359, което води до общ пълен отговор на ТМА при 36 от 56 пациенти (64,3%; 95% CI: 50,8%; 77,7%) до края на проучването. Отделните компоненти на отговора се увеличават до 48 (85,7%; 95% CI: 75,7%; 95,8%) пациенти за нормализирането на броя на тромбоцитите, 49 (87,5%; 95% CI: 77,9%; 97,1%) пациенти за нормализирането на ЛДХ и 37 (66,1%; 95% CI: 52,8%; 79,4%) пациенти за подобряването на бъбречната функция.

Медианата на времето до пълен отговор на ТМА е 86 дни (7 до 1 359 дни). Бързо повишаване на средния брой на тромбоцитите е наблюдавано след започване на равулизумаб, като той се увеличава от $118,52 \times 10^9/l$ на изходно ниво до $243,54 \times 10^9/l$ в Ден 8 и остава над $227 \times 10^9/l$ при всички последващи визити през началния период на оценка (26 седмици). По същия начин средната стойност на ЛДХ намалява от изходно ниво през първите 2 месеца на лечение и се поддържа по време на началния период на оценка (26 седмици).

Над две трети от популацията пациенти, които са предимно с ХБЗ стадий 4 или 5 на изходното ниво, се подобряват с 1 или повече стадия на ХБЗ до ден 743 от проучването. Подобриенето на бъбречната функция, измерено чрез eGFR, продължава да бъде стабилно до края на проучването. Стадият на хронично бъбречно заболяване продължава да се подобрява при много пациенти (19/30) след постигане на пълен отговор на ТМА по време на 26-седмичния начален период на оценка.

От 27-те пациенти, които не се нуждаят от диализа при включване в проучването, 19 пациенти продължават да не са на диализа през целия период на проучването, а 8 пациенти започват диализа по време на проучването, като 2 от тези пациенти спират диализата в периода на проучването. Един от пациентите, които спира диализата в периода на продължението на проучването, след това подновява диализата и продължава до завършване на проучването.

Таблица 14: Вторични крайни точки за ефикасност за 26-седмичния период на начална оценка в проучване ALXN1210-aHUS-311

Параметри	Проучване ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Хематологични параметри на ТМА, Ден 183	Наблюдавана стойност (n=48)	Промяна от изходно ниво (n=48)
Тромбоцити ($10^9/l$) в кръвта		
Средно (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Медиана	232,00	125,00
ЛДХ (U/l) в серума		
Средно (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Медиана	176,50	-310,75
Повишаване на хемоглобина ≥ 20 g/l от изходно ниво с потвърждаващ резултат през целия начален период на оценка n/m процент (95% CI)**	40/56 0,714 (0,587; 0,842)	
Промяна на стадия на ХБЗ от изходно ниво, Ден 183		
Подобрение ^a	32/47	
n/m	0,681 (0,529; 0,809)	
Процент (95% CI)*		
Влошаване ^b	2/13	
n/m	0,154 (0,019; 0,454)	
Процент (95% CI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Ден 183	Наблюдавана стойност (n=48)	Промяна от изходно ниво (n=47)
Средно (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Медиана	40,00	29,00

Бележка: n: брой пациенти с налични данни за дадената оценка при визитата на Ден 183. m: брой пациенти, които отговарят на дадения критерий. Стадий на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) се класифицира въз основа на „Стадий на хронично бъбречно заболяване на Националната бъбречна фондация“ (National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage). Стадий 5 се счита за най-лошата категория, докато Стадий 1 се счита за най-добрата категория. Стойностите на изходно ниво се получават въз основа на последната налична eGFR преди започване на лечението. Подобрене/влошаване: в сравнение със стадия на ХБЗ на изходно ниво. *95% доверителни интервали (95% CI) се основават на точните граници на доверителност при използване на метода на Clorper-Pearson. ^aИзключени са пациентите с ХБЗ Стадий 1 на изходно ниво, тъй като те не могат да се подобрят. ^bИзключени са пациентите с ХБЗ Стадий 5 на изходно ниво, тъй като те не могат да се влошат. Съкращения: eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ЛДХ = лактатдехидрогеназа; ТМА = тромботична микроангиопатия.

Окончателният анализ за ефикасност на проучването за всички пациенти, лекувани с равулизумаб с медиана на продължителността на лечението 130,36 седмици, потвърждава, че наблюдаваният отговор на лечението с равулизумаб по време на периода за първична оценка, се запазва през цялата продължителност на проучването.

Генерализирана миастения гравис (гМГ)

Проучване при възрастни пациенти с гМГ

Ефикасността и безопасността на равулизумаб при възрастни пациенти с гМГ са оценени в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3 (ALXN1210-MG-306). На пациентите, участващи в това проучване, впоследствие е позволено да се включат в Открит период на продължение, в който всички пациенти получават равулизумаб.

Пациентите с гМГ (диагностицирани от най-малко 6 месеца) с положителен серологичен тест за антитела срещу рецепторите за ацетилхолин (AChR), клинична класификация клас II до i.v. според MGFA (Американска фондация за миастения гравис, Myasthenia Gravis Foundation of America) и остатъчна симптоматика, доказана от общ скор ≥ 6 за Ежедневни дейности при миастения гравис (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL), са рандомизирани да получават или равулизумаб (N = 86), или плацебо (N = 89). На пациентите на имunosупресивна терапия (кортикостероиди, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, микофенолат мофетил или такролимус) е позволено да продължат терапията през цялата продължителност на проучването. Освен това е позволена спасителна терапия (включително висока доза кортикостероид, PE/PP или i.v. Ig), ако пациентът получи клинично влошаване, както е дефинирано в протокола на проучването.

Общо 162 (92,6%) пациенти завършват 26-седмичния Рандомизиран контролиран период на проучване ALXN1210-MG-306. Изходните характеристики на пациентите са представени в Таблица 15. Мнозинството (97%) пациенти, включени в проучването, са лекувани с най-малко една имуномодулираща терапия, включително имunosупресивна терапия, PE/PP или i.v. Ig, през последните две години преди включването.

Таблица 15: Характеристики на заболяването на изходно ниво в проучване ALXN1210-MG-306

Параметър	Статистическа величина	Плацебо (N = 89)	Равулизумаб (N = 86)
Пол	n (%)		
Мъже		44 (49,4)	42 (48,8)
Жени		45 (50,6)	44 (51,2)
Възраст при първата доза от получаваното лекарство (години)	Средна (SD) (min, max)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Старческа възраст (≥ 65 години) при влизане в проучването	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Продължителност на МГ от поставянето	Средна (SD)	10,0 (8,90)	9,8 (9,68)

на диагнозата (години)	(min, max) Медиана	(0,5; 36,1) 7,6	(0,5; 39,5) 5,7
Скор на изходно ниво за MG-ADL	Средна (SD) (min, max) Медиана	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Скор на изходно ниво за QMG	Средна (SD) (min, max) Медиана	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Клас по MGFA на изходно ниво Клас II (лека слабост) Клас III (умерена слабост) Клас IV (значителна слабост)	n (%)	39 (44) 45 (51) 5 (6)	39 (45) 41 (48) 6 (7)
Предимна интубация след поставянето на диагнозата (MGFA клас V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Брой пациенти с предимна криза на МГ след поставянето на диагнозата ^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Брой имуносупресивни лекарства ^b с установена доза при включване в проучването 0 1 ≥ 2	n (%)	8 (9,0) 34 (38,2) 47 (52,8)	10 (11,6) 40 (46,5) 36 (41,9)

^a Информацията за предимна криза на МГ е събрана като част от медицинската анамнеза и не е оценена според дефиницията в клиничния протокол.

^b Имуносупресивните лекарства включват кортикостероиди, азатиоприн, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, микофенолат мофетил или такролимус.

Съкращения: max = максимум; min = минимум; МГ = миастения гравис; MG-ADL = Ежедневни дейности при миастения гравис; MGFA = Американска фондация за миастения гравис; QMG = Количествена оценка на миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis); SD = стандартно отклонение

Първичната крайна точка е промяната от изходно ниво до седмица 26 в общия скор за MG-ADL.

Вторичните крайни точки, също оценяващи промените от изходно ниво до седмица 26, включват промяната в общия скор за Количествена оценка на миастения гравис (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG), дела на пациентите с подобрения от най-малко 5 и 3 точки в общия скор съответно за QMG и MG-ADL, а така също и промени в оценките за качество на живот.

Равулизумаб показва статистически значима промяна в общия скор за MG-ADL в сравнение с плацебо. Резултатите за първичната и вторичните крайни точки са дадени в Таблица 16.

Таблица 16: Анализ на първичната и вторичните крайни точки за ефикасност

Крайни точки за ефикасност на седмица 26	Плацебо (N = 89) LS средна стойност (SEM)	Равулизумаб (N = 86) LS средна стойност (SEM)	Статистически а величина за сравнение	Ефект на лечението (95% CI)	p-стойност (чрез многократни измервания със смесен ефект)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Разлика в промяната от изходно ниво	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Разлика в промяната от изходно ниво	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Разлика в промяната от изходно ниво	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Разлика в промяната от изходно ниво	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Крайната точка не е формално тествана за статистическа значимост; съобщена е номинална р-стойност. Съкращения: CI = доверителен интервал; LS = Метод на най-малките квадрати; MG-ADL = Ежедневни дейности при миастения гравис; MG-QoL15r = Ревизирана 15-точкова скала за качеството на живот при миастения гравис; Neuro-QoL-fatigue = Качество на живот при неврологични заболявания – умора; QMG = Количествена оценка на миастения гравис; SEM = стандартна грешка на средната стойност.

В проучване ALXN1210-MG-306 клинично повлиял се пациент по общия скор за MG-ADL се дефинира като имащ подобрение от най-малко 3 точки. Делът на клинично повлиялите се пациенти на седмица 26 е 56,7% на равулизумаб в сравнение с 34,1% на плацебо (номинално $p=0,0049$). Клинично повлиял се пациент по общия скор за QMG се дефинира като имащ подобрение от най-малко 5 точки. Делът на клинично повлиялите се пациенти на седмица 26 е 30,0% на равулизумаб в сравнение с 11,3% на плацебо ($p=0,0052$).

Таблица 17 представя преглед на пациентите с клинично влошаване и пациентите, на които се налага спасителна терапия през 26 седмичния Рандомизиран контролиран период.

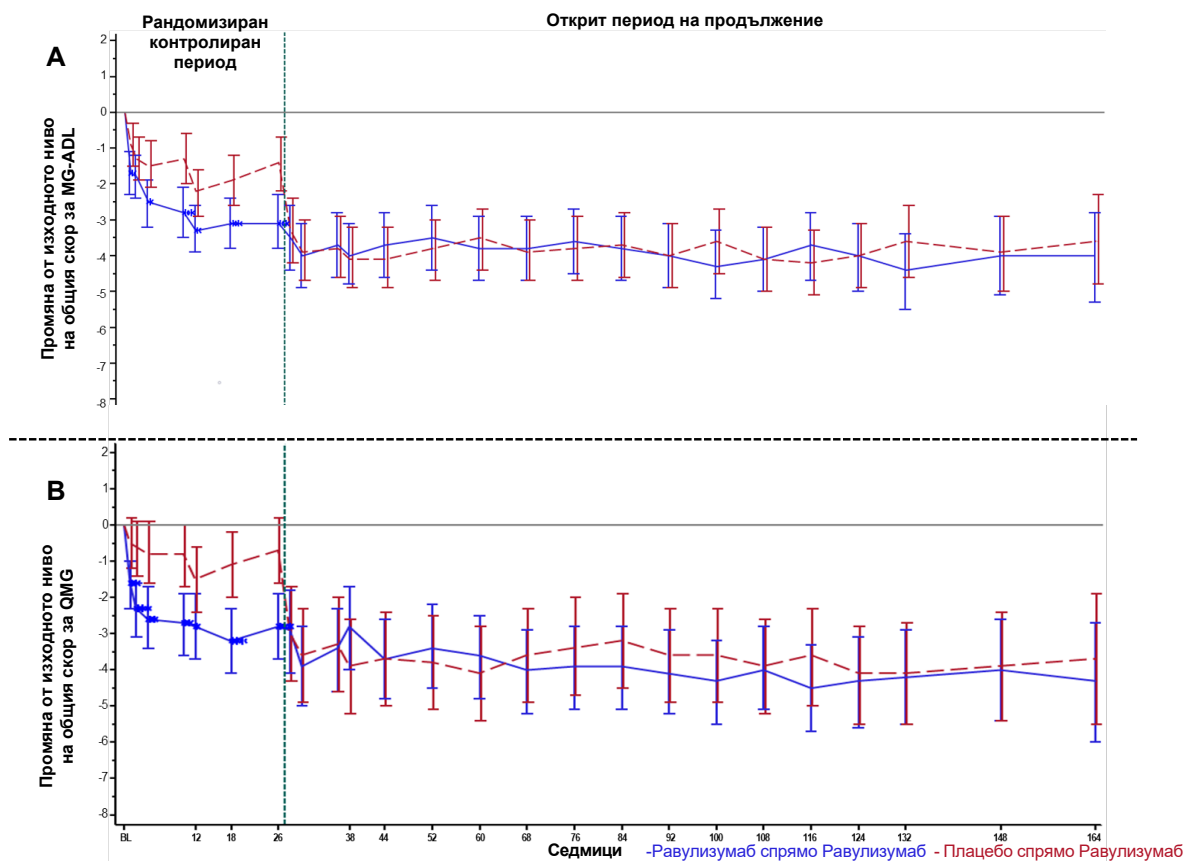
Таблица 17: Клинично влошаване и спасителна терапия

Променлива	Статистическа величина	Плацебо (N = 89)	Равулизумаб (N = 86)
Общ брой пациенти с клинично влошаване	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Общ брой пациенти, на които се налага спасителна терапия ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Спасителната терапия включва висока доза кортикостероид, плазмен обмен/плазмафереза или интравенозен имуноглобулин.

При пациентите, които първоначално са получавали ULTOMIRIS по време на Рандомизирания контролиран период и продължават да получават ULTOMIRIS до 164 седмици на Открития период на продължаване, ефектът на лечението продължава да се запазва (Фигура 3). При пациентите, които първоначално са получавали плацебо по време на 26-седмичния Рандомизиран контролиран период и започват лечение с ULTOMIRIS по време на Открития период на продължение, се наблюдава бързо и трайно повлияване в резултат от лечението за всички крайни точки, включително MG-ADL и QMG (Фигура 3) за продължителност на лечението с медиана приблизително 2 години.

Фигура 3: Промяна от изходно ниво на рандомизирания контролиран период в общия скор за MG-ADL (A) и общия скор за QMG (B) до седмица 164 (средна стойност и 95% CI)



Бележка: Статистиката за Рандомизирания контролиран период се основава на данни от 175 пациенти. Статистиката за Открития период на продължение се основава на данни от 161 пациенти. Съкращения: CI = доверителен интервал; MG-ADL = Ежедневни дейности при миастения гравис; QMG = Количествена оценка на миастения гравис

В Открития период на продължение на проучването клиницистите имат възможност да коригират имunosупресивната терапия. В края на Открития период на продължение (медианата на продължителността на лечението с ULTOMIRIS и през Рандомизирания контролиран период, и през Открития период на продължение е 759 дни), е понижена дневната доза на кортикостероидна терапия при 30,1%, а при 12,4% от пациентите кортикостероидната терапия е прекратена. Най-честата причина за промяна на кортикостероидната терапия е подобрене на симптомите на МГ, докато пациентът е на лечение с равулизумаб.

Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ)

Проучване при възрастни пациенти със ЗСОНМ

Ефикасността на равулизумаб при възрастни пациенти със ЗСОНМ, положителни за антитела срещу AQP4, е оценена в едно глобално, открито клинично проучване (ALXN1210-NMO-307).

Проучване ALXN1210-NMO-307 включва 58 възрастни пациенти със ЗСОНМ, които имат положителен серологичен тест за антитела срещу AQP4, най-малко 1 рецидив през последните 12 месеца преди периода на скрининг и скор по Разширената скала за статуса на инвалидност (Expanded Disability Status Scale, EDSS) ≤ 7 . За включване не се изисква предхождащо лечение с имunosупресивни лекарства (immunosuppressant therapies, IST) и 51,7% от пациентите са на монотерапия с равулизумаб. На пациенти на избрани IST (т.е. кортикостероиди, азатиоприн, микофенолат мофетил, такролимус) е позволено да продължат с терапията в комбинация с равулизумаб, с изискване за установени дози до достигане на седмица 106 в проучването.

Освен това е позволена интензивна терапия за лечение на рецидив (включително високи дози кортикостероиди, PE/PP и i.v. Ig.), ако даден пациент получи рецидив по време на проучването.

Пациентите, включени в проучването, имат средна възраст 47,4 години (в диапазона от 18 до 74 години) и повечето от тях са жени (90%). Медианата на възрастта при първоначалното клинично проявление на ЗСОНМ е 42,5 години в диапазона от 16 до 73 години.

Характеристиките на заболяването на изходно ниво са дадени в Таблица 18.

Таблица 18: Анамнеза и характеристики на изходно ниво на пациентите в проучване ALXN1210-NMO-307

Променлива	Статистическа величина	ALXN1210-NMO-307 Равулизумаб (N = 58)
Време от първоначалното клинично проявление на ЗСОНМ до първата доза лекарство по проучването (години)	Средна (SD)	5,2 (6,38)
	Медиана	2,0
	Min, max	0,19; 24,49
ARR в рамките на 24 месеца преди скрининга според анамнезата	Средна (SD)	1,87 (1,59)
	Медиана	1,44
	Min, max	0,5; 6,9
Скор по HAI на изходно ниво	Средна (SD)	1,2 (1,42)
	Медиана	1,0
	Min, max	0; 7
Скор по EDSS на изходно ниво	Средна (SD)	3,30 (1,58)
	Медиана	3,25
	Min, max	0,0; 7,0
Употреба на ритуксимаб според анамнезата	n (%)	21 (36,2)
Брой пациенти, които получават установена доза кортикостероиди само при влизане в проучването.	n (%)	12 (20,7)
Брой пациенти, които не получават IST при влизане в проучването.	n (%)	30 (51,7)

Съкращения: ARR (annualised relapse rate) = честота на рецидивите на годишна база; EDSS (Expanded Disability Status Scale) = Разширена скала за статуса на инвалидност; HAI (Hauser Ambulation Index)= Индекс на амбулацията Hauser; IST (immunosuppressant therapy) = имуносупресивно лекарство; Max = максимум; Min = минимум; ЗСОНМ = заболявания от спектъра на оптичния невромиеелит; SD = стандартно отклонение.

Първичната крайна точка в Проучване ALXN1210-NMO-307 е времето до първия потвърден по време на изпитването рецидив, според независима комисия за потвърждаване. Не се наблюдава потвърден по време на изпитването рецидив при пациентите, лекувани с равулизумаб, през първичния период на лечение. Всички пациенти, лекувани с равулизумаб, продължават да нямат рецидив по време на проследяването с медианата 90,93 седмици. Лекуваните с равулизумаб пациенти получават консистентен резултат без рецидив за първичната крайна точка със или без съпътстващо лечение с IST.

Равулизумаб не е проучван за интензивно лечение на рецидиви при пациенти със ЗСОНМ.

Педиатрична популация

Пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ)

Проучване при педиатрични пациенти с ПНХ (ALXN1210-PNH-304)

Педиатричното проучване (ALXN1210-PNH-304) е многоцентрово, открито, проучване фаза 3, проведено при лекувани с екулизумаб и нелекувани с инхибитор на комплемента педиатрични

пациенти с ПНХ. От междинните резултати общо 13 педиатрични пациенти с ПНХ завършват лечение с равулизумаб по време на периода за първична оценка (26 седмици) от проучване ALXN1210-PNH-304. Пет от 13-те пациенти никога не са били лекувани с инхибитор на комплемента, а 8 пациенти са получили лечение с екулизумаб преди влизане в проучването.

Повечето от пациентите са на възраст между 12 и 17 години при първата инфузия (средно: 14,4 години), като 2 пациенти са под 12 години (11 години и 9 години). Осем от 13-те пациенти са от женски пол. Средното тегло на изходно ниво е 56 kg в диапазона от 37 до 72 kg.

Таблица 19 представя анамнезата на заболяването и характеристиките на педиатричните пациенти, включени в проучване ALXN1210-PNH-304, на изходно ниво.

Таблица 19: Анамнеза на заболяването и характеристики на изходно ниво (група за пълен анализ)

Променлива	Пациенти, нелекувани с инхибитор на комплемента (N = 5)	Пациенти, лекувани с екулизумаб (N = 8)
Общ клон на червени кръвни клетки (ЧКК) с ПНХ фенотип (%)	(N = 4)	(N = 6)
Медиана (min, max)	40,05 (6,9; 68,1)	71,15 (21,2; 85,4)
Общ клон на гранулоцити с ПНХ фенотип (%)		
Медиана (min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Брой пациенти с трансфузии на rRBC/цяла кръв в рамките на 12 месеца преди първата доза, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Брой трансфузии на rRBC/цяла кръв в рамките на 12 месеца преди първата доза		
Общо	10	2
Медиана (min, max)	5,0 (4; 6)	1,0 (1; 1)
Единици rRBC/цяла кръв, прелети в рамките на 12 месеца преди първата доза		
Общо	14	2
Медиана (min, max)	7,0 (3; 11)	2,0 (2; 2)
Пациенти с всякакви свързани с ПНХ състояния преди информираното съгласие, n (%)	5 (100)	8 (100)
Анемия	2 (40,0)	5 (62,5)
Хематурия или хемоглобинурия	2 (40,0)	5 (62,5)
Апластична анемия	3 (60,0)	1 (12,5)
Бъбречна недостатъчност	2 (40,0)	2 (25,0)
Друго ^a	0	1 (12,5)
Нива на ЛДХ преди лечението (U/L)		
Медиана (min, max)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Съобщават се други свързани с ПНХ състояния като „инфаркт на бъбрека и слезката“ и „множествени лезии, свързани с емболичен процес“.

Бележка: Процентите се основават на общия брой пациенти във всяка кохорта.

Съкращения: ЛДХ = лактатдеhidрогеназа; max = максимум; min = минимум; ПНХ = пароксизмална нощна хемоглобинурия; rRBC = еритроцитна маса; ЧКК = червени кръвни клетки.

В зависимост от телесното тегло пациентите получават натоварваща доза равулизумаб на Ден 1, последвано от поддържащо лечение в Ден 15 и веднъж на всеки 8 седмици (q8w) след това за пациенти с тегло ≥ 20 kg или веднъж на всеки 4 седмици (q4w) за пациенти с тегло < 20 kg. За пациенти, които влизат в проучването на терапия с екулизумаб, Ден 1 от лечението по проучването е заплануван да бъде 2 седмици след последната доза екулизумаб на пациента.

Основаната на теглото дозова схема на равулизумаб дава незабавно, пълно и продължително инхибиране на крайния етап на каскадата на комплемента през целия 26-седмичен период за първична оценка, независимо от предходното лечение с екулизумаб. След започване на лечение с равулизумаб стационарно състояние на терапевтичните серумни концентрации на равулизумаб е постигнато веднага след първата доза и се поддържа през целия 26-седмичен период за първична оценка и в двете кохорти. Няма събития на пробивна хемолиза в проучването и няма пациенти с нива на несвързан C5 след изходно ниво над 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Средната процентна промяна на ЛДХ от изходно ниво е -47,91% на Ден 183 в кохортата пациенти, нелекувани с инхибитор на комплемента, и остава стабилна в кохортата лекувани с екулизумаб през 26-седмичния период за първична оценка. Съответно шестдесет процента (3/5) от пациентите, нелекувани с инхибитор на комплемента, и 75% (6/8) от пациентите, лекувани с екулизумаб, постигат стабилизиране на хемоглобина до седмица 26. Избягване на трансфузия се постига при 84,6% (11/13) от пациентите през 26-седмичния период за първична оценка. Тези междинни резултати за ефикасност са представени в Таблица 20 по-долу.

Таблица 20: Резултати за ефикасност от педиатричното проучване при пациенти с ПНХ (ALXN1210-PNH-304) – 26-седмичен период за първична оценка

Крайна точка	Равулизумаб (нелекувани, N = 5)	Равулизумаб (преминали, N = 8)
Процентна промяна на ЛДХ от изходно ниво Средна (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Процент на избягване на трансфузия (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Процент на стабилизиране на хемоглобина (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Пробивна хемолиза (%)	0	0

Съкращения: ЛДХ = лактатдехидрогеназа

Дългосрочните резултати за ефикасност до края на проучването с медиана на продължителността на лечението 915 дни показват траен отговор на лечението при педиатричните пациенти с ПНХ.

Въз основа на данни от тези междинни резултати ефикасността на равулизумаб при педиатрични пациенти с ПНХ изглежда подобна на наблюдаваната при възрастни пациенти с ПНХ.

Атипичен хемолитичен уремичен синдром (aHUS)

Употребата на Ultomiris при педиатрични пациенти за лечение на aHUS се подкрепя с доказателства от едно педиатрично клинично проучване (с включени общо 31 пациенти с документиран aHUS. В групата за пълен анализ са включени 28 пациенти на възраст от 10 месеца до 17 години).

Проучване при педиатрични пациенти с aHUS (ALXN1210 aHUS 312)

Педиатричното проучване е 26-седмично многоцентрово проучване фаза 3 с едно рамо, провеждано при педиатрични пациенти, като на пациентите е позволено да се включат в период на продължение до 4,5 години.

Включени са общо 24 пациенти, нелекувани с екулизумаб, с документирана диагноза aHUS и данни за ТМА, от които 20 са включени в групата за пълен анализ. Критериите за включване изключват пациенти с ТМА, дължаща се на дезинтегрин и металопротеиназа с дефицит на мотив на тромбоспондин тип 1, член 13 (ADAMTS13), STEC-HUS и генетичен дефект в метаболизма на кобаламин С. На четирима пациенти са приложени 1 или 2 дози, но след това лечението е преустановено и те са изключени от групата за пълен анализ, защото наличието на aHUS не е потвърдено. Общото средно тегло на изходно ниво е 21,2 kg; повечето от пациентите на изходно ниво са в категория по тегло ≥ 10 до < 20 kg. Повечето от пациентите (70,0%) преди лечението имат екстраренални признаци (сърдечносъдови, белодробни, от страна на централната нервна система, стомашно-чревни, кожни, от страна на скелетната мускулатура) или симптоми на aHUS на изходно ниво. На изходно ниво 35,0% (n = 7) от пациентите имат ХБЗ стадий 5.

Включени са общо 10 пациенти с документирана диагноза аХУС и данни за ТМА, които са преминали от екулизумаб към равулизумаб. Пациентите е трябвало да имат клиничен отговор към екулизумаб преди включването (т.е. ЛДХ < 1,5 × ULN, брой тромбоцити ≥ 150 000/μl и eGFR > 30 ml/min/1,73 m²). Поради това няма информация за употребата на равулизумаб при пациенти, рефрактерни на екулизумаб.

В Таблица 21 са представени изходните характеристики на педиатричните пациенти, включени в проучване ALXN1210-aHUS-312.

Таблица 21: Демографски данни и изходни характеристики в проучването ALXN1210-aHUS-312

Параметър	Статистическа величина	Равулизумаб (нелекувани, N = 20)	Равулизумаб (с преминаване, N = 10)
Възrastова категория (години) при първата инфузия	n (%)		
От раждането до < 2 години		4 (20,0)	1 (10,0)
2 до < 6 години		9 (45,0)	1 (10,0)
6 до < 12 години		5 (25,0)	1 (10,0)
12 до < 18 години		2 (10,0)	7 (70,0)
Пол	n (%)		
Мъже		8 (40,0)	9 (90,0)
Раса ^a	n (%)		
Американски индианци или местни жители на Аляска		1 (5,0)	0 (0,0)
Азиатци		5 (25,0)	4 (40,0)
Чернокожи или афроамериканци		3 (15,0)	1 (10,0)
Бяла раса		11 (55,0)	5 (50,0)
Неизвестна		1 (5,0)	0 (0,0)
Анамнеза за трансплантация	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Тромбоцити (10 ⁹ /l) в кръвта	Медиана (min, max)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Хемоглобин (g/l)	Медиана (min, max)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
ЛДХ (U/l)	Медиана (min, max)	1 963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Медиана (min, max)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Необходимост от диализа на изходно ниво	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Бележка: Процентите се основават на общия брой пациенти.

^a Пациентите може да са посочили множество раси.

Съкращения: eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ЛДХ = лактатдехидрогеназа; max = максимум; min = минимум.

Първичната крайна точка е пълен отговор на ТМА по време на 26-седмичния начален период на оценка, доказан чрез нормализирането на хематологичните параметри (брой тромбоцити ≥ 150 × 10⁹/l и ЛДХ ≤ 246 U/l) и ≥ 25% подобрене на серумния креатинин спрямо изходно ниво при нелекувани с екулизумаб пациенти. Пациентите трябва да отговарят на всички критерии за пълен отговор на ТМА при 2 отделни оценки, получени най-малко през 4 седмици (28 дни), и при всяко измерване между тях.

Пълен отговор на ТМА е наблюдаван при 15 от 20-те нелекувани пациенти (75,0%) по време на 26-седмичния начален период на оценка, както е показано в Таблица 22.

Таблица 22: Пълен отговор на ТМА и анализ на компонентите на пълния отговор на ТМА по време на 26-седмичния начален период на оценка (ALXN1210-aHUS-312)

	Общо	Повлияли се пациенти	
		n	Процент (95% CI) ^a
Пълен отговор на ТМА	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Компоненти на пълния отговор на ТМА			
Нормализиране на броя на тромбоцитите	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Нормализиране на ЛДХ	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25% подобрение на серумния креатинин спрямо изходно ниво	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Нормализиране на хематологичните показатели	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a 95% CI за процента се основава на асимптотния метод на гаусово приближение с корекция за непрекъснатост.

Съкращения: CI = доверителен интервал; ЛДХ = лактатдехидрогеназа; ТМА = тромботична микроангиопатия.

Пълен отговор на ТМА по време на началния период на оценка е постигнат при медиана на времето от 30 дни (15 до 99 дни). Всички пациенти с пълен отговор на ТМА го поддържат през целия начален период на оценка, като се наблюдава непрекъснато подобрение на бъбречната функция. Наблюдавано е бързо повишение на средния брой тромбоцити след започване на равулизумаб, като той се повишава от $71,70 \times 10^9/l$ на изходно ниво до $302,41 \times 10^9/l$ в Ден 8 и остава над $304 \times 10^9/l$ при всички последващи визити след Ден 22 през началния период на оценка (26 седмици).

Пълен отговор на ТМА се наблюдава при още трима пациенти по време на Периода на продължение в Ден 295 за 2-ма пациенти и Ден 351 за 1 пациент), което води до постигане на Пълен отговор на ТМА при 18 от 20 педиатрични пациенти (90%; 95% CI: 68,3%; 98,8%) до края на проучването. Отделен компонент на отговора се е увеличил до 19 от 20 (95,0%; 95% CI: 75,1%; 99,9%) пациенти за нормализиране на броя на тромбоцитите, 19 от 20 (95,0%; 95% CI: 75,1%; 99,9%) пациенти за нормализиране на ЛДХ и при 18 от 20 (90,0%; 95% CI: 68,3%; 98,8%) пациенти за подобряване на бъбречната функция.

Всичките 7 пациенти, които се нуждаят от диализа при включване в проучването, могат да преустановят диализата; 6 от тях го правят още до Ден 36. Нито един пациент не е започнал или подновил диализа по време на проучването. При 16-те пациенти с налични данни на изходното ниво и Седмица 52 (Ден 351), 16 пациенти имат подобрение на стадия на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) в сравнение с изходното ниво. Пациентите с налични данни до края на проучването продължават да имат подобрения или са без промени в стадия на ХБЗ. Подобрението на бъбречната функция, измерено чрез eGFR, продължава да бъде стабилно до края на проучването. В Таблица 23 са обобщени вторичните крайни точки за ефикасност в проучване ALXN1210-aHUS-312.

Таблица 23: Вторични крайни точки за ефикасност за 26-седмичния начален период на оценка в проучване ALXN1210-aHUS-312

Параметри	Проучване ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Хематологични параметри на ТМА, Ден 183	Наблюдавана стойност (n = 17)	Промяна от изходно ниво (n = 17)
Тромбоцити ($10^9/l$) в кръвта		
Средно (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Медиана	318,00	247,00
ЛДХ (U/l) в серума		
Средно (SD)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Медиана	247,00	-1851,50
Повишаване на хемоглобина ≥ 20 g/l от изходно ниво с потвърждаващ резултат през целия начален период на оценка n/m процент (95% CI)*	17/20 0,850 (0,621; 0,968)	
Промяна на стадия на ХБЗ от изходно ниво, Ден 183		
Подобрение ^a	15/17	
n/m	0,882 (0,636; 0,985)	
Процент (95% CI)*		
Влошаване ^b	0/11	
n/m	0,000 (0,000; 0,285)	
Процент (95% CI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Ден 183	Наблюдавана стойност (n = 17)	Промяна от изходно ниво (n = 17)
Средно (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Медиана	108,0	80,0

Бележка: n: брой пациенти с налични данни за дадената оценка при визитата на Ден 183. m: брой пациенти, които отговарят на дадения критерий. Стадият на хроничното бъбречно заболяване (ХБЗ) се класифицира въз основа на „Стадий на хронично бъбречно заболяване на Националната бъбречна фондация“ (National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage). Стадий 1 се счита за най-добрата категория, докато Стадий 5 се счита за най-лошата категория. Стойностите на изходно ниво се получават въз основа на последната налична eGFR преди започване на лечението. Подобрение/влошаване: в сравнение със стадия на ХБЗ на изходно ниво.

*95% доверителни интервали (95% CI) се основават на точните граници на доверителност при използване на метода на Clorper-Pearson. ^a Подобрението изключва пациентите със Стадий 1 на изходно ниво, тъй като те не могат да се подобрят; ^b Влошаването изключва пациентите със Стадий 5 на изходно ниво, тъй като те не могат да се влошат.

Съкращения: eGFR = изчислена скорост на гломерулна филтрация; ЛДХ = лактатдехидрогеназа; ТМА = тромботична микроангиопатия.

При пациентите, лекувани с екулизумаб, преминаващи към равулизумаб, се поддържа контролът на заболяването, което се доказва от стабилните хематологични и бъбречни показатели, без видимо засягане на безопасността.

Ефикасността на равулизумаб при лечението на aXUS изглежда подобна при педиатрични и възрастни пациенти. Окончателният анализ за ефикасност на проучването при всички педиатрични пациенти, лекувани с равулизумаб с медиана на продължителността на лечението 130,36 седмици, потвърждава, че наблюдаваният отговор на лечението с равулизумаб по време на периода за първична оценка се запазва през цялата продължителност на проучването.

Генерализирана миастения гравис (гМГ)

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ultomiris в една или повече подгрупи на педиатричната популация при

лечението на миастения гравис. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ)

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ultomiris в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на ЗСОНМ. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Тъй като пътят на въвеждане е интравенозна инфузия и лекарствената форма е разтвор, 100% от приложената доза равулизумаб се смята за бионалична. Времето до максималната наблюдавана концентрация (t_{max}) се очаква в края на инфузията (end of infusion, EOI) или скоро след EOI. Стационарно състояние на терапевтичните лекарствени концентрации е достигнато след първата доза.

Разпределение

Средният (стандартно отклонение [SD]) централен обем и обемът на разпределение в стационарно състояние при възрастни и педиатрични пациенти с ПНХ или аХУС и възрастни пациенти с гМГ или ЗСОНМ са дадени в Таблица 24.

Биотрансформация и елиминиране

Като имуноглобулин гама (IgG) моноклонално антитяло, равулизумаб се очаква да се метаболизира по същия начин както всеки ендегенен IgG (разграден на малки пептиди и аминокиселини посредством катаболитни пътища) и подлежи на подобно елиминиране. Равулизумаб съдържа само естествено срещани аминокиселини и няма известни активни метаболити. Средните стойности (SD) на терминалния полуживот на елиминиране и клирънс на равулизумаб при възрастни и педиатрични пациенти с ПНХ, възрастни и педиатрични пациенти с аХУС и възрастни пациенти с гМГ или ЗСОНМ са дадени в Таблица 24.

Таблица 24: Изчислен параметър на централен обем на разпределение, разпределение, биотрансформация и елиминиране след приложение на равулизумаб

	Възрастни и педиатрични пациенти с ПНХ	Възрастни и педиатрични пациенти с аХУС	Възрастни пациенти с гМГ	Възрастни пациенти със ЗСОНМ
Изчислен централен обем на разпределение (литри) Средно (SD)	Възрастни: 3,44 (0,66) Педиатрични пациенти: 2,87 (0,60)	Възрастни: 3,25 (0,61) Педиатрични пациенти: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Обем на разпределение в стационарно състояние (литри) Средно (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Терминален елиминационен полуживот (дни) Средно (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)

Клирънс (литри/ден) Средно (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)
---------------------------------------	--------------	-------------	-------------	--------------

Съкращения: аХУС = атипичен хемолитичен уремичен синдром; гМГ = генерализирана миастения гравис; ЗСОНМ = заболяване от спектъра на оптичния невромиелит; ПНХ = пароксизмална нощна хемоглобинурия; SD = стандартно отклонение.

Линейност/нелинейност

В проучения диапазон на дози и схеми за приложение равулизумаб показва пропорционална на дозата и линейна във времето фармакокинетика (ФК).

Специални популации

Тегло

Телесното тегло е значима ковариата при пациентите с ПНХ, аХУС, гМГ или ЗСОНМ, което е причина за по-ниските експозиции при пациенти с по-голямо тегло. Основано на теглото дозиране е представено в точка 4.2, Таблица 1, Таблица 3 и Таблица 4.

Не е провеждано официално изпитване за ефекта на пола, расовата принадлежност, възрастта (гериатрична), чернодробното или бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на равулизумаб. Въз основа на популационната ФК оценка обаче не е установено влияние на пола, възрастта, расовата принадлежност и чернодробната или бъбречната функция върху ФК на равулизумаб при проучваните здрави доброволци, участници в клиничните изпитвания и пациенти с ПНХ, аХУС, гМГ или ЗСОНМ, в резултат на което не се смята за необходимо да се коригира дозата.

Фармакокинетиката на равулизумаб е проучена при пациенти с аХУС с редица бъбречни увреждания, включително при пациенти на диализа. Не са наблюдавани разлики във фармакокинетичните показатели при тези субпопулации пациенти, включително при пациентите с протеинурия.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност при животни с равулизумаб, но са провеждани при мишки с мише сурогатно инхибиращо комплемент антитяло, BV5.1. При проучванията за репродуктивна токсичност с миши сурогат при мишки не се наблюдават ясно свързани с лечението ефекти или нежелани реакции. Когато експозицията на майката на антитялото е по време на органогенезата, се наблюдават два случая на дисплазия на ретината и един случай на умбиликална херния сред поколение 230, родено от майки с експозиция на по-високата доза на антитялото (приблизително 4 пъти максималната препоръчителна доза равулизумаб при хора, въз основа на сравнение на телесното тегло); експозицията обаче не повишава случаите на фетална загуба или неонаталната смъртност.

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на генотоксичния и канцерогенен потенциал на равулизумаб.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на неклиничните проучвания при мишки с използване на миша сурогатна молекула, BV5.1.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
Натриев дехидрогенфосфат монохидрат
Полисорбат 80
Аргинин
Захароза
Вода за инжекции

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат
Натриев дехидрогенфосфат монохидрат
Натриев хлорид
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

За разреждането трябва да се използва само инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Срок на годност

Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

18 месеца

След разреждане лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Химичната и физичната стабилност на разредения продукт са установени до 24 часа при 2°C-8°C и до 4 часа при стайна температура.

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

30 месеца

След разреждане лекарственият продукт трябва да се използва веднага. Химичната и физичната стабилност на разредения продукт са установени до 24 часа при 2°C-8°C и до 6 часа при стайна температура.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка от един флакон.

Ultomiris 300 mg/3 ml концентрат за инфузионен разтвор

3 ml стерилен концентрат във флакон (стъкло тип I) със запушалка и обкатка.

Ultomiris 1 100 mg/11 ml концентрат за инфузионен разтвор

11 ml стерилен концентрат във флакон (стъкло тип I) със запушалка и обкатка.

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

30 ml стерилен концентрат във флакон (стъкло тип I) със запушалка и обкатка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е предназначен само за еднократна употреба.

Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт изисква разреждане до крайна концентрация от 50 mg/ml.

Трябва да се използва асептична техника.

Пригответе Ultomiris концентрат за инфузионен разтвор както следва:

1. Броят флакони, които трябва да се разреждат, се определя въз основа на теглото и предписаната доза на всеки един пациент, вижте точка 4.2.
2. Преди разреждане разтворът във флаконите трябва да се прегледа визуално; разтворът трябва да бъде без видими частици или утайка. Да не се използва, ако има видими частици или утайка.
3. Изчисленият обем на лекарствения продукт се изтегля от съответния брой флакони и се разрежда в инфузионен сак, като се използва инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Вижте по-долу референтните таблици за приложение. Продуктът трябва да се размесва внимателно. Не трябва да се разклаща.
4. След разреждане крайната концентрация на инфузионния разтвор е 50 mg/ml.
5. Готовият разтвор трябва да се приложи веднага след приготвянето му, освен ако не се съхранява при 2°C – 8°C. Ако се съхранява при 2°C – 8°C, преди приложението оставете разределения разтвор да се затопли до стайна температура. Да не се прилага чрез интравенозна струйна или болус инжекция. Вижте Таблица 5 и Таблица 6 за минималната продължителност на инфузията. Инфузията трябва да се приложи през 0,2 µm филтър.
6. Ако лекарственият продукт не се използва веднага след разреждането, времето за съхранение не трябва да превишава 24 часа при 2°C – 8°C или 4 часа при стайна температура, като се вземе предвид очакваната продължителност на инфузията.

Таблица 25: Референтна таблица за приложение на натоварващата доза Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Натоварваща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)
≥ 10 до < 20	600	6	6	12
≥ 20 до < 30	900	9	9	18
≥ 30 до < 40	1 200	12	12	24
≥ 40 до < 60	2 400	24	24	48
≥ 60 до < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Таблица 26: Референтна таблица за приложение на поддържаща доза Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Поддържаща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)
≥ 10 до < 20	600	6	6	12
≥ 20 до < 30	2 100	21	21	42
≥ 30 до < 40	2 700	27	27	54
≥ 40 до < 60	3 000	30	30	60
≥ 60 до < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Таблица 27: Референтна таблица за приложение на допълнителна доза Ultomiris 300 mg/3 ml и 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Допълнителна доза (mg)	Обем ULTOMIRIS (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)
≥ 40 до < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
≥ 60 до < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт изисква разреждане до крайна концентрация 5 mg/ml.

Трябва да се използва асептична техника.

Пригответе Ultomiris концентрат за инфузионен разтвор както следва:

1. Броят флакони, които трябва да се разредят, се определя въз основа на теглото и предписаната доза на всеки един пациент, вижте точка 4.2.
2. Преди разреждане разтворът във флаконите трябва да се прегледа визуално; разтворът трябва да бъде без видими частици или утайка. Да не се използва, ако има видими частици или утайка.
3. Изчисленият обем на лекарствения продукт се изтегля от съответния брой флакони и се разрежда в инфузионен сак, като се използва инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Вижте по-долу референтните таблици за приложение. Продуктът трябва да се размесва внимателно. Не трябва да се разклаща.
4. След разреждане крайната концентрация на инфузионния разтвор е 5 mg/ml.
5. Готовият разтвор трябва да се приложи веднага след приготвянето му, освен ако не се съхранява при 2°C – 8°C. Ако се съхранява при 2°C – 8°C, преди приложението оставете разредения разтвор да се затопли до стайна температура. Да не се прилага чрез интравенозна струйна или болус инжекция. Вижте Таблица 7 и Таблица 8 за минималната продължителност на инфузията. Инфузията трябва да се приложи през 0,2 µm филтър.

6. Ако лекарственият продукт не се използва веднага след разреждането, времето за съхранение не трябва да превишава 24 часа при 2°C – 8°C или 6 часа при стайна температура, като се вземе предвид очакваната продължителност на инфузията.

Таблица 28: Референтна таблица за приложение на натоварващата доза Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Натоварваща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)
≥ 10 до < 20	600	60	60	120
≥ 20 до < 30	900	90	90	180
≥ 30 до < 40	1 200	120	120	240
≥ 40 до < 60	2 400	240	240	480
≥ 60 до < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Таблица 29: Референтна таблица за приложение на поддържащи дози за Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Поддържаща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)
≥ 10 до < 20	600	60	60	120
≥ 20 до < 30	2 100	210	210	420
≥ 30 до < 40	2 700	270	270	540
≥ 40 до < 60	3 000	300	300	600
≥ 60 до < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Таблица 30: Референтна таблица за приложение на допълнителна доза Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Допълнителна доза (mg)	Обем ULTOMIRIS (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)
≥ 40 до < 60	600	60	60	120
	1 200	120	120	240
	1 500	150	150	300
≥ 60 до < 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1371/001

EU/1/19/1371/002

EU/1/19/1371/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 02 юли 2019 г.

Дата на последно подновяване: 19 април 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

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

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

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на пазара/употребата на Ultomiris във всяка държава членка Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува с националния компетентен орган съдържанието и формата на програмите за обучение и контролирано разпространение, включително средствата за комуникация, условията за разпространение и всички други аспекти на програмите.

Програмите за обучение и контролирано разпространение имат за цел да бъдат обучени и инструктирани медицинските специалисти/пациентите да откриват, внимателно да проследяват и/или правилно да контролират определени проблеми с безопасността във връзка с Ultomiris.

ПРУ трябва да гарантира във всяка държава членка, където се пуска на пазара Ultomiris, всички медицински специалисти и пациенти, от които се очаква да предписват, отпускат или използват Ultomiris, да имат достъп до/да бъдат снабдени със следния обучителен пакет, който ще бъде разпространен чрез професионалните органи:

- Обучителен материал за лекарите
- Информационен пакет за пациентите/родителите

Обучителният материал за лекарите трябва да съдържа:

- Кратката характеристика на продукта
- Ръководство за медицинските специалисти

- **Ръководството за медицинските специалисти** трябва да съдържа следните ключови елементи:
 - Информация за рисковете от менингококова инфекция, сериозна хемолиза след спиране на лечението при пациенти с ПНХ, тежки усложнения на ТМА при пациентите с аХУС след преустановяване на равулизумаб, имуногенност, сериозни инфекции, злокачествени заболявания и хематологични аномалии при пациентите с ПНХ, употреба при бременни и кърмещи жени.
 - Лечението с равулизумаб повишава риска от инфекции с *N. meningitidis*.
 - Всички пациенти трябва да се наблюдават за признаци на менингит.
 - Необходимостта пациентите да бъдат ваксинирани срещу *N. meningitidis* две седмици преди получаване на равулизумаб и/или да получат профилактика с антибиотици.
 - Рискът от имуногенност и съвети за проследяване след инфузията.
 - Рискът от развитие на антитела към равулизумаб.
 - Липсват клинични данни за експозиция при бременност. Равулизумаб трябва да се дава на бременна жена само при категорична необходимост. Необходимостта от ефективна контрацепция при жените с детероден потенциал по време на лечението и до осем месеца след това. Кърменето трябва да се прекрати по време на лечението и до осем месеца след това.
 - Риск от сериозна хемолиза след прекратяване на равулизумаб и отлагане на приложението, критерии за това, нужното проследяване след лечението и предлагания контрол (само при ПНХ).
 - Риск от тежки усложнения на ТМА след спирането на равулизумаб и отлагане на приложението, техните признаци, симптоми, проследяване и овладяване (само при аХУС).
 - Необходимостта да се обясни на пациентите и да се гарантира, че те разбират:
 - риска от лечението с равулизумаб (включително потенциалните рискове от злокачествени заболявания и хематологични аномалии при пациентите с ПНХ и сериозни инфекции)
 - признаците и симптомите на менингококова инфекция и какви действия да се предприемат
 - ръководствата за пациентите/родителите и тяхното съдържание
 - необходимостта да се носи Картата на пациента и да се съобщава на всяко медицинско лице, че пациентът получава лечение с равулизумаб
 - изискването за ваксинации/антибиотична профилактика преди лечението
 - вписването в регистрите на ПНХ и на аХУС
 - Подробна информация за регистъра на ПНХ, регистъра на аХУС и как да се въвеждат пациенти.

Информационният пакет за пациентите/родителите трябва да съдържа:

- Листовката
- Ръководство за пациента
- Ръководство за родителя
- Карта на пациента
- **Ръководството за пациента** трябва да съдържа следните ключови послания:
 - Да се обърне внимание на рисковете от менингококова инфекция, сериозна хемолиза след спиране на лечението при пациенти с ПНХ, тежки усложнения на ТМА при пациентите с аХУС след спиране на равулизумаб, имуногенност, сериозни инфекции, злокачествени заболявания и хематологични аномалии при пациенти с ПНХ, употреба при бременни и кърмещи жени.
 - Лечението с равулизумаб увеличава риска от инфекции с *N. meningitidis*.
 - Признаци и симптоми на менингококова инфекция и необходимостта да се получи незабавна медицинска помощ.
 - Сигналната карта на пациента и необходимостта да я носят със себе си и да съобщават на всеки лекуващ медицински специалист, че се провежда лечение с равулизумаб.
 - Значението на ваксинация срещу менингококи преди лечението и/или получаването

- на антибиотична профилактика.
- Рискът от имуногенност при равулизумаб, включително анафилаксия, и необходимостта от клинично проследяване след инфузията.
- Необходимостта от ефективна контрацепция при жени с детероден потенциал по време на лечението и до осем месеца след това и че трябва да се прекрати кърменето по време на лечението и до осем месеца след това.
- Рискът от тежка хемолiza след спиране/отлагане на приложенията на равулизумаб, признаците и симптомите и препоръката за консултация с предписващия лекар преди спиране/отлагане на приложенията на равулизумаб (само при ПНХ).
- Рискът от тежки усложнения на ТМА след спиране/отлагане на приложението на равулизумаб, техните признаци и симптоми и препоръката за консултация с предписващия лекар преди спиране/отлагане на приложението на равулизумаб (само при аХУС)
- Потенциалните рискове от тежки инфекции с причинители, различни от *Neisseria*, злокачествени заболявания и хематологични аномалии при пациенти с ПНХ, лекувани с равулизумаб.
- Вписване в регистрите на ПНХ и на аХУС.
- **Ръководството за родителя** (предоставено заедно с ръководството за пациента) трябва да съдържа следните основни послания:
 - Да се разглеждат рисковете от менингококова инфекция и сериозни инфекции при кърмачетата и децата.
- **Картата на пациента** трябва да съдържа следните основни послания:
 - Признаци и симптоми на менингококова инфекция
 - Предупреждение да се потърси незабавно медицинска помощ при поява на горните
 - Текст, че на пациента се прилага равулизумаб
 - Информация за контакт, където медицинският специалист може да получи допълнителна информация
 - Картата на пациента трябва да се запази за 8 месеца след последната доза равулизумаб

ПРУ ще изпраща ежегодно на предписващите лекари или на фармацевтите, които предписват/отпускат равулизумаб, напомняне, за да провери предписващият лекар/фармацевтът дали е необходима (ре)ваксинация срещу *Neisseria meningitidis* за неговите пациенти на равулизумаб.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка, където Ultomiris е пуснат на пазара, е налична система, целяща контролирано разпространение на Ultomiris, което е повече от рутинните мерки за свеждане на риска до минимум. Преди да бъде отпуснат продуктът, трябва да бъдат изпълнени следните изисквания:

- Представяне на писмено потвърждение, че пациентът е ваксиниран срещу всички налични серотипове на *N. meningitidis* при менингококова инфекция и/или е провел профилактично лечение с антибиотици в съответствие с националното ръководство за ваксинация.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на картонената опаковка 300 mg/30 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор
равулизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 30 ml съдържа 300 mg равулизумаб.
(10 mg/ml)

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) крайната концентрация на разтвора е 5 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дехидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид, полисорбат 80 и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение след разреждане.

Да не се смесва с Ultomiris 1 100 mg/11 ml (100 mg/ ml) или Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ ml).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1371/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон от стъкло тип I за еднократна употреба 300 mg/30 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ultomiris 300 mg/30 ml стерилен концентрат
равулизумаб
(10 mg/ml)
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на картонената опаковка 1 100 mg/11 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultomiris 1 100 mg/11 ml концентрат за инфузионен разтвор
равулизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 11 ml съдържа 1 100 mg равулизумаб.
(100 mg/ml)

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) крайната концентрация на разтвора е 50 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дехидрогенфосфат монохидрат, полисорбат 80, аргинин, захароза и вода за инжекции.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане.
Да не се смесва с Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1371/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Флакон от стъкло тип I за еднократна употреба 1 100 mg/11 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ultomiris 1 100 mg/11 ml стерилен концентрат
равулизумаб
(100 mg/ml)
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Етикет на картонената опаковка 300 mg/3 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ultomiris 300 mg/3 ml концентрат за инфузионен разтвор
равулизумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 3 ml съдържа 300 mg равулизумаб.
(100 mg/ml)

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) крайната концентрация на разтвора е 50 mg/ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дехидрогенфосфат монохидрат, полисорбат 80, аргинин, захароза и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение след разреждане.
Да не се смесва с Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1371/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

Флакон от стъкло тип I за еднократна употреба 300 mg/3 ml

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ultomiris 300 mg/3 ml **стерилен концентрат**
равулизумаб
(100 mg/ml)
i.v. след разреждане

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор равулизумаб (ravulizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ultomiris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultomiris
3. Как да използвате Ultomiris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ultomiris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ultomiris и за какво се използва

Какво представлява Ultomiris

Ultomiris е лекарство, което съдържа активното вещество равулизумаб и принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела, които се свързват към специфична мишена в организма. Равулизумаб се свързва с белтъка C5 на комплемента, който е част от защитната система на организма, наречена „система на комплемента“.

За какво се използва Ultomiris

Ultomiris се използва за лечение на възрастни пациенти и деца с тегло 10 и повече килограма със заболяване, наречено пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ), включително пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента, и пациенти, които са получавали екулизумаб най-малко през последните 6 месеца. При пациенти с ПНХ системата на комплемента е свръхактивна и атакува техните червени кръвни клетки, което може да доведе до нисък брой кръвни клетки (анемия), умора, затруднено функциониране, болка, коремна болка, тъмна урина, задъхване, затруднено преглъщане, еректилна дисфункция и кръвни съсиреци. Като се свързва и блокира белтъка C5 на комплемента, това лекарство може да спре белтъците на комплемента да не атакуват червените кръвни клетки, като по този начин контролира симптомите на заболяването.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти и деца с тегло 10 и повече килограма със заболяване, засягащо кръвоносната система и бъбреците, наречено атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС), включително пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента, и пациенти, които са получавали екулизумаб най-малко през последните 3 месеца. При пациенти с аХУС бъбреците и кръвоносните съдове може да бъдат възпалени, което засяга и тромбоцитите и може да доведе до нисък брой кръвни клетки (тромбоцитопения и анемия), намаление или загуба на бъбречна функция, кръвни съсиреци, умора и нарушени функции. Ultomiris може да блокира отговора на организма към възпаление и способността му да атакува и разрушава собствените си уязвими кръвоносни съдове, като по този начин контролира симптомите на заболяването, включително увреждането на бъбреците.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти с определен вид заболяване, засягащо мускулите, наречено генерализирана миастения гравис (гМГ). При пациенти с гМГ мускулите могат да бъдат атакувани и увредени от имунната система, което може да доведе до значителна мускулна слабост, нарушение на зрението и подвижността, задых, прекомерна умора, риск от аспирация и значително нарушение на ежедневните дейности. Ultomiris може да блокира възпалителния отговор на организма и неговата способност да атакува и унищожава собствените си мускули, за да се подобри свиването на мускулите, при което се намаляват симптомите на заболяването и въздействието му върху ежедневните дейности. Ultomiris е конкретно показан при пациенти, които остават симптоматични, въпреки лечението с други лекарства.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти със заболяване на централната нервна система, което засяга главно оптичния (очния) нерв и гръбначния мозък, наречено заболяване от спектъра на оптичния невромиелит (ЗСОНМ). При пациенти със ЗСОНМ оптичният нерв и гръбначният мозък биват атакувани и увредени от неправилно функциониращата имунна система, което може да доведе до загуба на зрение в едното или двете очи, слабост или загуба на подвижност в краката или ръцете, болезнени спазми, загуба на усещане, проблеми с функционирането на пикочния мехур и дебелото черво и явни затруднения с дейности от ежедневния живот. Ultomiris може да блокира неестествения имуноен отговор на организма и способността му да атакува и унищожава своите собствени очни нерви и гръбначен мозък, което намалява риска от рецидив или пристъп на ЗСОНМ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultomiris

Не използвайте Ultomiris

- Ако сте алергични към равулизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако не сте ваксинирани срещу менингококова инфекция.
- Ако имате менингококова инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Ultomiris.

Симптоми на менингококови и други инфекции, причинени от *Neisseria*

Тъй като лекарството блокира системата на комплемента, която е част от защитата на организма срещу инфекция, употребата на Ultomiris увеличава риска от менингококова инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis*. Това са тежки инфекции, които засягат мозъчната обвивка и могат да причинят възпаление на мозъка (енцефалит) и които могат да се разпространят в кръвта и тялото (сепсис).

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Ultomiris, за да сте сигурни, че ще бъдете ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* най-малко 2 седмици преди началото на лечението. Ако е невъзможно да бъдете ваксинирани 2 седмици предварително, Вашият лекар ще предпише антибиотици, за да се намали рискът от инфекция до 2 седмици след ваксинацията. Уверете се, че ваксинацията Ви срещу менингококи е актуална. Вие трябва също да знаете, че ваксинацията може и да не предотврати винаги този вид инфекция. В съответствие с националните препоръки Вашият лекар може да реши, че имате нужда от допълнителни мерки, за да се предотврати инфекция.

Симптоми на менингококова инфекция

Поради значението на бързото откриване и лекуване на менингококова инфекция при пациенти, които получават Ultomiris, ще Ви бъде предоставена „Карта на пациента“, която да

носител със себе си по всяко време. В нея са изброени съответните признаци и симптоми на менингококова инфекция/сепсис/енцефалит.

Ако получите някои от следните симптоми, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар:

- главоболие с гадене или повръщане
- главоболие и висока температура
- главоболие със схващане на врата или на гърба
- висока температура
- висока температура и обрив
- обърканост
- мускулни болки с грипоподобни симптоми
- чувствителност на очите към светлина

Лечение за менингококова инфекция по време на пътуване

Ако пътувате в район, където не сте в състояние да се свържете с Вашия лекар или където временно не сте в състояние да получите медицинско обслужване, Вашият лекар може да Ви предпише антибиотик срещу *Neisseria meningitidis*, който да носите със себе си. Ако получите някои от описаните по-горе симптоми, трябва да приемете курса антибиотици, както Ви е предписано. Не бива да забравяте, че все пак при първа възможност трябва да се консултирате с лекар, дори ако след като сте приели антибиотиците, се почувствате по-добре.

Инфекции

Преди да започнете Ultomiris, уведомете Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Реакции, свързани с инфузията

Когато Ви се прилага Ultomiris, може да получите реакции, свързани с инфузията (капково вливане), например главоболие, болка в кръста и болка, свързана с инфузията. Някои пациенти може да получат алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност).

Деца и юноши

Пациенти на възраст под 18 години трябва да бъдат ваксинирани срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции.

Старческа възраст

Няма специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст 65 и повече години, въпреки че опитът с Ultomiris при пациенти в старческа възраст с ПНХ, аХУС или ЗСОНМ в клиничните изпитвания е ограничен.

Други лекарства и Ultomiris

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Жени с детероден потенциал

Ефектите на лекарството върху нероденото дете са неизвестни. Ето защо жените, които са в състояние да забременеят, трябва да използват ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и до 8 месеца след лечението.

Бременност/кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Ultomiris не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не се предпазват от забременяване.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Ultomiris съдържа натрий

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) това лекарство съдържа 2,65 g натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) в 720 ml при максималната доза. Това количество е еквивалентно на 133% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Трябва да имате предвид това, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

Ultomiris съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 6,0 mg полисорбат 80 във всеки флакон, което е еквивалентно на 0,2 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Информирайте Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Ultomiris

Най-малко 2 седмици преди да започнете лечение с Ultomiris Вашият лекар ще Ви постави ваксина срещу менингококови инфекции, ако вече не сте ваксинирани или ако ваксинацията Ви е направена отдавна. Ако не можете да бъдете ваксинирани поне 2 седмици преди началото на лечението с Ultomiris, Вашият лекар ще Ви предпише антибиотици, за да се намали рискът от инфекция до 2 седмици след ваксинирането Ви.

Ако детето Ви е под 18 години, Вашият лекар ще приложи ваксина (ако това още не е направено) срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции според националните препоръки за ваксиниране за всяка възрастова група.

Указания за правилна употреба

Вашата доза Ultomiris ще бъде изчислена от лекаря въз основа на Вашето телесно тегло, както е показано в Таблица 1. Вашата първа доза се нарича натоварваща доза. Две седмици след получаване на натоварващата доза ще Ви бъде приложена поддържаща доза Ultomiris и после това ще се повтаря веднъж на всеки 8 седмици при пациенти над 20 kg или на всеки 4 седмици при пациенти под 20 kg.

Ако преди това сте получавали друго лекарство за ПНХ, аХУС или ЗСОНМ, наречено екулизумаб, натоварващата доза трябва да се приложи 2 седмици след последната инфузия на екулизумаб.

Таблица 1: Схема на дозиране на Ultomiris, основана на теглото

Диапазон на телесното тегло (kg)	Натоварваща доза (mg)	Поддържаща доза (mg)
10 до под 20 ^a	600	600
20 до под 30 ^a	900	2 100
30 до под 40 ^a	1 200	2 700
40 до под 60	2 400	3 000
60 до под 100	2 700	3 300
над 100	3 000	3 600

^a Само за пациенти с ПНХ и аХУС.

Ultomiris се прилага посредством инфузия (капково вливане) във вена. Инфузията ще отнеме приблизително 2 часа.

Ако сте получили повече от необходимата доза Ultomiris

Ако подозирате, че по случайност Ви е дадена по-висока доза Ultomiris от предписаната, обадете се на Вашия лекар за съвет.

Ако забравите, че имате час за приложение на Ultomiris

Ако пропуснете уговорения час, обадете се незабавно на Вашия лекар за съвет и вижте по-долу точка „Ако сте спрели употребата на Ultomiris“.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при ПНХ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да предизвика повторна поява на симптомите на ПНХ с по-голяма тежест. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно в продължение на най-малко 16 седмици.

Рисковете от спиране на Ultomiris включват увеличено разрушаване на червените кръвни клетки, което може да предизвика:

- повишени нива на лактатдехидрогеназа (ЛДХ), лабораторен маркер за разрушаването на червените кръвни клетки,
- значителен спад в броя на червените кръвни клетки (анемия),
- тъмна урина,
- умора,
- коремна болка,
- задъхване,
- затруднено преглъщане,
- еректилна дисфункция (импотентност),
- обърканост или промяна във вниманието,
- болка в гърдите или стенокардия,
- повишаване на серумния креатинин (проблеми с бъбреците) или
- тромбоза (съсирек в кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при аХУС

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да предизвика повторна поява на симптомите на аХУС. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Рисковете от спиране на Ultomiris включват увеличаване на увреждането на малките кръвоносни съдове, което може да предизвика:

- значително понижаване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения),
- значително увеличение на разрушаването на червените кръвни клетки,
- повишени нива на лактатдехидрогеназа (ЛДХ), лабораторен маркер за разрушаването на червените кръвни клетки,
- намалено уриниране (проблеми с бъбреците),
- повишаване на нивото на серумния креатинин (проблеми с бъбреците),
- обърканост или промяна във вниманието,
- промяна в зрението,
- болка в гърдите или стенокардия,
- задъхване,
- коремна болка, диария или
- тромбоза (съсирек в кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при гМГ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да доведе до появата на симптоми на гМГ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Ultomiris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при ЗСОНМ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да доведе до появата на рецидив на ЗСОНМ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Ultomiris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползата от Ultomiris преди лечението.

Сериозни нежелани реакции

Най-сериозната нежелана реакция е менингококова инфекция, включително менингококов сепсис и менингококов енцефалит.

Ако получите някои от симптомите на менингококова инфекция (вижте точка 2 „Симптоми на менингококова инфекция“), трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Ако не сте сигурни какво представляват посочените по-долу нежелани реакции, обърнете се към Вашия лекар за разяснение.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие
- замаяност
- диария, гадене, коремна болка
- повишена температура, усещане за отпадналост (умора)
- инфекция на горните дихателни пътища
- обикновена настинка (назофарингит)
- болка в гърба, болка в ставите (артралгия)
- инфекция на пикочните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повръщане, стомашен дискомфорт след хранене (диспепсия)
- копривна треска, обрив, сърбеж по кожата (пруритус)
- болка в мускулите (миалгия) и мускулни спазми
- грипоподобно заболяване, втрисане, слабост (астения)
- реакция, свързана с инфузията
- алергична реакция (свръхчувствителност)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- менингококова инфекция
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност (анафилактична реакция)
- дисеминирана гонококова инфекция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ultomiris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) лекарството трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник, или в рамките на 6 часа при стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ultomiris

- Активно вещество: равулизумаб. Всеки флакон с разтвор съдържа 300 mg равулизумаб.
- Други съставки: динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дехидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

Това лекарство съдържа натрий (вижте точка 2 „Ultomiris съдържа натрий“).

Как изглежда Ultomiris и какво съдържа опаковката

Ultomiris се доставя като концентрат за инфузионен разтвор (30 ml във флакон – опаковка от 1). Ultomiris е бистър до полупрозрачен разтвор, безцветен на цвят, практически без видими частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

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

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

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

Ireland
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

Italia
Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

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

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

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

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

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба за медицински специалисти
Работа с Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор

1- Как се доставя Ultomiris?

Всеки флакон Ultomiris съдържа 300 mg активно вещество в 30 ml разтвор на продукта.

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарства, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

2- Преди прилагане

Разреждането трябва да се извършва в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

При липса на проучвания за несъвместимости Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с Ultomiris 300 mg/3 ml или 1 100 mg/11 ml концентрати за инфузионен разтвор.

Ultomiris трябва да се приготвя за прилагане от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

- Визуално проверете разтвора на Ultomiris за видими частици и промяна на цвета.
- Изтеглете необходимото количество Ultomiris от флакона(ите) със стерилна спринцовка.
- Прехвърлете предписаната доза в инфузионен сак.
- Разрежете Ultomiris до крайна концентрация от 5 mg/ml (първоначалната концентрация, разделена на 2), като прибавите в инфузионния сак съответното количество инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в съответствие с указанията, предоставени в таблицата по-долу.

Таблица 1: Референтна таблица за приложение на натоварващата доза

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Натоварваща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 10 до < 20 ^b	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 до < 30 ^b	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 до < 40 ^b	1 200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 до < 60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 до < 100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

^b Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 2: Референтна таблица за приложение на поддържащи дози

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Поддържаща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 10 до < 20 ^b	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 до < 30 ^b	2 100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 до < 40 ^b	2 700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 до < 60	3 000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 до < 100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

^b Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 3: Референтна таблица за приложение на допълнителна доза

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Допълнителна доза (mg)	Обем ULTOMIRIS (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 40 до < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1 200	120	120	240	60 (1,0)
	1 500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 до < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

- Леко раздвижете инфузионния сак, съдържащ разрежения разтвор на Ultomiris, за да гарантирате цялостно смесване на лекарството и разредителя. Ultomiris не трябва да се разклаща.
- Преди приложение разреженият разтвор трябва да се остави да се затопли до стайна температура (18°C – 25°C) от околния въздух в продължение на приблизително 30 минути.
- Разреженият разтвор не трябва да се загрява в микровълнова фурна или с някакъв източник на топлина, различен от стайната температура.
- Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.
- Готовият разтвор трябва да се приложи веднага след приготвянето му. Инфузията трябва да се приложи през 0,2 µm филтър.
- Ако лекарството не се използва веднага след разреждане, срокът за съхранение не трябва да надвишава 24 часа при 2°C – 8°C или 6 часа на стайна температура, като се вземе предвид очакваното време за инфузията.

3- Приложение

- Не прилагайте Ultomiris чрез интравенозна струйна или болус инжекция.
- Ultomiris трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.
- Разреженият разтвор Ultomiris трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на приблизително 2 часа, като се използва помпа със спринцовка или инфузионна помпа. Не е необходимо разреженият разтвор на Ultomiris да се пази от светлина по време на прилагането му на пациента.

Пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на един час след инфузията. Ако по времето на приложение на Ultomiris възникне нежелано събитие, инфузията може да се забави или спре по усмотрение на лекаря.

4- Специални условия на работа и съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Ultomiris 1 100 mg/11 ml концентрат за инфузионен разтвор равулизумаб (ravulizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ultomiris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultomiris
3. Как да използвате Ultomiris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ultomiris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ultomiris и за какво се използва

Какво представлява Ultomiris

Ultomiris е лекарство, което съдържа активното вещество равулизумаб и принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела, които се свързват към специфична мишена в организма. Равулизумаб се свързва с белтъка C5 на комплемента, който е част от защитната система на организма, наречена „система на комплемента“.

За какво се използва Ultomiris

Ultomiris се използва за лечение на възрастни пациенти и деца с тегло 10 и повече килограма със заболяване, наречено пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ), включително пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента, и пациенти, които са получавали екулизумаб най-малко през последните 6 месеца. При пациенти с ПНХ системата на комплемента е свръхактивна и атакува техните червени кръвни клетки, което може да доведе до нисък брой кръвни клетки (анемия), умора, затруднено функциониране, болка, коремна болка, тъмна урина, задъхване, затруднено преглъщане, еректилна дисфункция и кръвни съсиреци. Като се свързва и блокира белтъка C5 на комплемента, това лекарство може да спре белтъците на комплемента да не атакуват червените кръвни клетки, като по този начин контролира симптомите на заболяването.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти и деца с тегло 10 и повече килограма със заболяване, засягащо кръвоносната система и бъбреците, наречено атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС), включително пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента, и пациенти, които са получавали екулизумаб най-малко през последните 3 месеца. При пациенти с аХУС бъбреците и кръвоносните съдове може да бъдат възпалени, което засяга и тромбоцитите и може да доведе до нисък брой кръвни клетки (тромбоцитопения и анемия), намаление или загуба на бъбречна функция, кръвни съсиреци, умора и нарушени функции. Ultomiris може да блокира отговора на организма към възпаление и способността му да атакува и разрушава собствените си уязвими кръвоносни съдове, като по този начин контролира симптомите на заболяването, включително увреждането на бъбреците.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти с определен вид заболяване, засягащо мускулите, наречено генерализирана миастения гравис (гМГ). При пациенти с гМГ мускулите могат да бъдат атакувани и увредени от имунната система, което може да доведе до значителна мускулна слабост, нарушение на зрението и подвижността, задых, прекомерна умора, риск от аспирация и значително нарушение на ежедневните дейности. Ultomiris може да блокира възпалителния отговор на организма и неговата способност да атакува и унищожава собствените си мускули, за да се подобри свиването на мускулите, при което се намаляват симптомите на заболяването и въздействието му върху ежедневните дейности. Ultomiris е конкретно показан при пациенти, които остават симптоматични, въпреки лечението с други лекарства.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти със заболяване на централната нервна система, което засяга главно оптичния (очния) нерв и гръбначния мозък, наречено заболяване от спектъра на оптичния невромиеелит (ЗСОНМ). При пациенти със ЗСОНМ оптичният нерв и гръбначният мозък биват атакувани и увредени от неправилно функциониращата имунна система, което може да доведе до загуба на зрение в едното или двете очи, слабост или загуба на подвижност в краката или ръцете, болезнени спазми, загуба на усещане, проблеми с функционирането на пикочния мехур и дебелото черво и явни затруднения с дейности от ежедневиия живот. Ultomiris може да блокира неестествения имуен отговор на организма и способността му да атакува и унищожава своите собствени очни нерви и гръбначен мозък, което намалява риска от рецидив или пристъп на ЗСОНМ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultomiris

Не използвайте Ultomiris

- Ако сте алергични към равулизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако не сте ваксинирани срещу менингококова инфекция.
- Ако имате менингококова инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Ultomiris.

Симптоми на менингококови и други инфекции, причинени от *Neisseria*

Тъй като лекарството блокира системата на комплемента, която е част от защитата на организма срещу инфекция, употребата на Ultomiris увеличава риска от менингококова инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis*. Това са тежки инфекции, които засягат мозъчната обвивка и могат да причинят възпаление на мозъка (енцефалит) и които могат да се разпространят в кръвта и тялото (сепсис).

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Ultomiris, за да сте сигурни, че ще бъдете ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* най-малко 2 седмици преди началото на лечението. Ако е невъзможно да бъдете ваксинирани 2 седмици предварително, Вашият лекар ще предпише антибиотици, за да се намали рискът от инфекция до 2 седмици след ваксинацията. Уверете се, че ваксинацията Ви срещу менингококи е актуална. Вие трябва също да знаете, че ваксинацията може и да не предотврати винаги този вид инфекция. В съответствие с националните препоръки Вашият лекар може да реши, че имате нужда от допълнителни мерки, за да се предотврати инфекция.

Симптоми на менингококова инфекция

Поради значението на бързото откриване и лекуване на менингококова инфекция при пациенти, които получават Ultomiris, ще Ви бъде предоставена „Карта на пациента“, която да

носител със себе си по всяко време. В нея са изброени съответните признаци и симптоми на менингококова инфекция/сепсис/енцефалит.

Ако получите някои от следните симптоми, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар:

- главоболие с гадене или повръщане
- главоболие и висока температура
- главоболие със схващане на врата или на гърба
- висока температура
- висока температура и обрив
- обърканост
- мускулни болки с грипоподобни симптоми
- чувствителност на очите към светлина

Лечение за менингококова инфекция по време на пътуване

Ако пътувате в район, където не сте в състояние да се свържете с Вашия лекар или където временно не сте в състояние да получите медицинско обслужване, Вашият лекар може да Ви предпише антибиотик срещу *Neisseria meningitidis*, който да носите със себе си. Ако получите някои от описаните по-горе симптоми, трябва да приемете курса антибиотици, както Ви е предписано. Не бива да забравяте, че все пак при първа възможност трябва да се консултирате с лекар, дори ако след като сте приели антибиотиците, се почувствате по-добре.

Инфекции

Преди да започнете Ultomiris, уведомете Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Реакции, свързани с инфузията

Когато Ви се прилага Ultomiris, може да получите реакции, свързани с инфузията (капково вливане), например главоболие, болка в кръста и болка, свързана с инфузията. Някои пациенти може да получат алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност).

Деца и юноши

Пациенти на възраст под 18 години трябва да бъдат ваксинирани срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции.

Старческа възраст

Няма специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст 65 и повече години, въпреки че опитът с Ultomiris при пациенти в старческа възраст с ПНХ, аХУС или ЗСОНМ в клиничните изпитвания е ограничен.

Други лекарства и Ultomiris

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Жени с детероден потенциал

Ефектите на лекарството върху нероденото дете са неизвестни. Ето защо жените, които са в състояние да забременеят, трябва да използват ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и до 8 месеца след лечението.

Бременност/кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Ultomiris не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не се предпазват от забременяване.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Ultomiris съдържа натрий

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) това лекарство съдържа 0,18 g натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) в 72 ml при максималната доза. Това количество е еквивалентно на 9,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Трябва да имате предвид това, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

Ultomiris съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 5,5 mg полисорбат 80 във всеки флакон, което е еквивалентно на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Информирайте Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Ultomiris

Най-малко 2 седмици преди да започнете лечение с Ultomiris Вашият лекар ще Ви постави ваксина срещу менингококови инфекции, ако вече не сте ваксинирани или ако ваксинацията Ви е направена отдавна. Ако не можете да бъдете ваксинирани поне 2 седмици преди началото на лечението с Ultomiris, Вашият лекар ще Ви предпише антибиотици, за да се намали рискът от инфекция до 2 седмици след ваксинирането Ви.

Ако детето Ви е под 18 години, Вашият лекар ще приложи ваксина (ако това още не е направено) срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции според националните препоръки за ваксиниране за всяка възрастова група.

Указания за правилна употреба

Вашата доза Ultomiris ще бъде изчислена от лекаря въз основа на Вашето телесно тегло, както е показано в Таблица 1. Вашата първа доза се нарича натоварваща доза. Две седмици след получаване на натоварващата доза ще Ви бъде приложена поддържаща доза Ultomiris и после това ще се повтаря веднъж на всеки 8 седмици при пациенти над 20 kg или на всеки 4 седмици при пациенти под 20 kg.

Ако преди това сте получавали друго лекарство за ПНХ, аХУС или ЗСОНМ, наречено екулизумаб, натоварващата доза трябва да се приложи 2 седмици след последната инфузия на екулизумаб.

Таблица 1: Схема на дозиране на Ultomiris, основана на теглото

Диапазон на телесното тегло (kg)	Натоварваща доза (mg)	Поддържаща доза (mg)
10 до под 20 ^a	600	600
20 до под 30 ^a	900	2 100
30 до под 40 ^a	1 200	2 700
40 до под 60	2 400	3 000
60 до под 100	2 700	3 300
над 100	3 000	3 600

^a Само за пациенти с ПНХ и аХУС.

Ultomiris се прилага посредством инфузия (капково вливане) във вена. Инфузията ще отнеме приблизително 45 минути.

Ако сте получили повече от необходимата доза Ultomiris

Ако подозирате, че по случайност Ви е дадена по-висока доза Ultomiris от предписаната, обадете се на Вашия лекар за съвет.

Ако забравите, че имате час за приложение на Ultomiris

Ако пропуснете уговорения час, обадете се незабавно на Вашия лекар за съвет и вижте по-долу точка „Ако сте спрели употребата на Ultomiris“.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при ПНХ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да предизвика повторна поява на симптомите на ПНХ с по-голяма тежест. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно в продължение на най-малко 16 седмици.

Рисковете от спиране на Ultomiris включват увеличено разрушаване на червените кръвни клетки, което може да предизвика:

- повишени нива на лактатдехидрогеназа (ЛДХ), лабораторен маркер за разрушаването на червените кръвни клетки,
- значителен спад в броя на червените кръвни клетки (анемия),
- тъмна урина,
- умора,
- коремна болка,
- задъхване,
- затруднено преглъщане,
- еректилна дисфункция (импотентност),
- обърканост или промяна във вниманието,
- болка в гърдите или стенокардия,
- повишаване на серумния креатинин (проблеми с бъбреците) или
- тромбоза (съсирек в кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при аХУС

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да предизвика повторна поява на симптомите на аХУС. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Рисковете от спиране на Ultomiris включват увеличаване на увреждането на малките кръвоносни съдове, което може да предизвика:

- значително понижаване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения),
- значително увеличение на разрушаването на червените кръвни клетки,
- повишени нива на лактатдехидрогеназа (ЛДХ), лабораторен маркер за разрушаването на червените кръвни клетки,
- намалено уриниране (проблеми с бъбреците),
- повишаване на нивото на серумния креатинин (проблеми с бъбреците),
- обърканост или промяна във вниманието,
- промяна в зрението,
- болка в гърдите или стенокардия,
- задъхване,
- коремна болка, диария или
- тромбоза (съсирек в кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при гМГ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да доведе до появата на симптоми на гМГ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Ultomiris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при ЗСОНМ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да доведе до появата на рецидив на ЗСОНМ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Ultomiris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползата от Ultomiris преди лечението.

Сериозни нежелани реакции

Най-сериозната нежелана реакция е менингококова инфекция, включително менингококов сепсис и менингококов енцефалит.

Ако получите някои от симптомите на менингококова инфекция (вижте точка 2 „Симптоми на менингококова инфекция“), трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Ако не сте сигурни какво представляват посочените по-долу нежелани реакции, обърнете се към Вашия лекар за разяснение.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие
- замаяност
- диария, гадене, коремна болка
- повишена температура, усещане за отпадналост (умора)
- инфекция на горните дихателни пътища
- обикновена настинка (назофарингит)
- болка в гърба, болка в ставите (артралгия)
- инфекция на пикочните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повръщане, стомашен дискомфорт след хранене (диспепсия)
- копривна треска, обрив, сърбеж по кожата (пруритус)
- болка в мускулите (миалгия) и мускулни спазми
- грипоподобно заболяване, втрисане, слабост (астения)
- реакция, свързана с инфузията
- алергична реакция (свръхчувствителност)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- менингококова инфекция
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност (анафилактична реакция)
- дисеминирана гонококова инфекция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани

реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ultomiris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) лекарството трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник, или в рамките на 4 часа при стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ultomiris

- Активно вещество: равулизумаб. Всеки флакон с разтвор съдържа 300 mg равулизумаб.
- Други съставки: динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дехидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

Това лекарство съдържа натрий (вижте точка 2 „Ultomiris съдържа натрий“).

Как изглежда Ultomiris и какво съдържа опаковката

Ultomiris се доставя като концентрат за инфузионен разтвор (1 l ml във флакон – опаковка от 1). Ultomiris е полупрозрачен, бистър до жълтеникав на цвят разтвор, практически без видими частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +46 0 8 557 727 50

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба за медицински специалисти
Работа с Ultomiris 1 100 mg/11 ml концентрат за инфузионен разтвор

1- Как се доставя Ultomiris?

Всеки флакон Ultomiris съдържа 1 100 mg активно вещество в 11 ml разтвор на продукта.

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарства, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

2- Преди прилагане

Разреждането трябва да се извършва в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

При липса на проучвания за несъвместимости Ultomiris 1 100 mg/11 ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Ultomiris трябва да се приготвя за прилагане от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

- Визуално проверете разтвора на Ultomiris за видими частици и промяна на цвета.
- Изтеглете необходимото количество Ultomiris от флакона(ите) със стерилна спринцовка.
- Прехвърлете предписаната доза в инфузионен сак.
- Разрежете Ultomiris до крайна концентрация от 50 mg/ml (първоначалната концентрация, разделена на 2), като прибавите в инфузионния сак съответното количество инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в съответствие с указанията, предоставени в таблицата по-долу.

Таблица 1: Референтна таблица за приложение на натоварващата доза

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Натоварваща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 10 до < 20 ^b	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 до < 30 ^b	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 до < 40 ^b	1 200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 до < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 до < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

^в Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 2: Референтна таблица за приложение на поддържащи дози

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Поддържаща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 10 до < 20 ^b	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 до < 30 ^b	2 100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 до < 40 ^b	2 700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 до < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 до < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

^в Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 3: Референтна таблица за приложение на допълнителна доза

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Допълнителна доза (mg)	Обем ULTOMIRIS (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 40 до < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 до < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

- Леко раздвижете инфузионния сак, съдържащ разределения разтвор на Ultomiris, за да гарантирате цялостно смесване на лекарството и разредителя. Ultomiris не трябва да се разклаща.
- Преди приложение разределеният разтвор трябва да се остави да се затопли до стайна температура (18°C – 25°C) от околния въздух в продължение на приблизително 30 минути.
- Разределеният разтвор не трябва да се загрява в микровълнова фурна или с някакъв източник на топлина, различен от стайната температура.
- Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.
- Готовият разтвор трябва да се приложи веднага след приготвянето му. Инфузията трябва да се приложи през 0,2 µm филтър.
- Ако лекарството не се използва веднага след разреждане, срокът за съхранение не трябва да надвишава 24 часа при 2°C – 8°C или 4 часа на стайна температура, като се вземе предвид очакваното време за инфузията.

3- Приложение

- Не прилагайте Ultomiris чрез интравенозна струйна или болус инжекция.
- Ultomiris трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.
- Разределеният разтвор Ultomiris трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на приблизително 45 минути, като се използва помпа със спринцовка или инфузионна помпа. Не е необходимо разределеният разтвор на Ultomiris да се пази от светлина по време на прилагането му на пациента.

Пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на един час след инфузията. Ако по времето на приложение на Ultomiris възникне нежелано събитие, инфузията може да се забави или спре по усмотрение на лекаря.

4- Специални условия на работа и съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за потребителя

Ultomiris 300 mg/3 ml концентрат за инфузионен разтвор равулизумаб (ravulizumab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ultomiris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultomiris
3. Как да използвате Ultomiris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ultomiris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ultomiris и за какво се използва

Какво представлява Ultomiris

Ultomiris е лекарство, което съдържа активното вещество равулизумаб и принадлежи към клас лекарства, наречени моноклонални антитела, които се свързват към специфична мишена в организма. Равулизумаб се свързва с белтъка C5 на комплемента, който е част от защитната система на организма, наречена „система на комплемента“.

За какво се използва Ultomiris

Ultomiris се използва за лечение на възрастни пациенти и деца с тегло 10 и повече килограма със заболяване, наречено пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ), включително пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента, и пациенти, които са получавали екулизумаб най-малко през последните 6 месеца. При пациенти с ПНХ системата на комплемента е свръхактивна и атакува техните червени кръвни клетки, което може да доведе до нисък брой кръвни клетки (анемия), умора, затруднено функциониране, болка, коремна болка, тъмна урина, задъхване, затруднено преглъщане, еректилна дисфункция и кръвни съсиреци. Като се свързва и блокира белтъка C5 на комплемента, това лекарство може да спре белтъците на комплемента да не атакуват червените кръвни клетки, като по този начин контролира симптомите на заболяването.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти и деца с тегло 10 и повече килограма със заболяване, засягащо кръвоносната система и бъбреците, наречено атипичен хемолитичен уремичен синдром (аХУС), включително пациенти, които не са лекувани с инхибитор на комплемента, и пациенти, които са получавали екулизумаб най-малко през последните 3 месеца. При пациенти с аХУС бъбреците и кръвоносните съдове може да бъдат възпалени, което засяга и тромбоцитите и може да доведе до нисък брой кръвни клетки (тромбоцитопения и анемия), намаление или загуба на бъбречна функция, кръвни съсиреци, умора и нарушени функции. Ultomiris може да блокира отговора на организма към възпаление и способността му да атакува и разрушава собствените си уязвими кръвоносни съдове, като по този начин контролира симптомите на заболяването, включително увреждането на бъбреците.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти с определен вид заболяване, засягащо мускулите, наречено генерализирана миастения гравис (гМГ). При пациенти с гМГ мускулите могат да бъдат атакувани и увредени от имунната система, което може да доведе до значителна мускулна слабост, нарушение на зрението и подвижността, задых, прекомерна умора, риск от аспирация и значително нарушение на ежедневните дейности. Ultomiris може да блокира възпалителния отговор на организма и неговата способност да атакува и унищожава собствените си мускули, за да се подобри свиването на мускулите, при което се намаляват симптомите на заболяването и въздействието му върху ежедневните дейности. Ultomiris е конкретно показан при пациенти, които остават симптоматични, въпреки лечението с други лекарства.

Ultomiris се използва също за лечение на възрастни пациенти със заболяване на централната нервна система, което засяга главно оптичния (очния) нерв и гръбначния мозък, наречено заболяване от спектъра на оптичния невромиеелит (ЗСОНМ). При пациенти със ЗСОНМ оптичният нерв и гръбначният мозък биват атакувани и увредени от неправилно функциониращата имунна система, което може да доведе до загуба на зрение в едното или двете очи, слабост или загуба на подвижност в краката или ръцете, болезнени спазми, загуба на усещане, проблеми с функционирането на пикочния мехур и дебелото черво и явни затруднения с дейности от ежедневния живот. Ultomiris може да блокира неестествения имуен отговор на организма и способността му да атакува и унищожава своите собствени очни нерви и гръбначен мозък, което намалява риска от рецидив или пристъп на ЗСОНМ.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ultomiris

Не използвайте Ultomiris

- Ако сте алергични към равулизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако не сте ваксинирани срещу менингококова инфекция.
- Ако имате менингококова инфекция.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Ultomiris.

Симптоми на менингококови и други инфекции, причинени от *Neisseria*

Тъй като лекарството блокира системата на комплемента, която е част от защитата на организма срещу инфекция, употребата на Ultomiris увеличава риска от менингококова инфекция, причинена от *Neisseria meningitidis*. Това са тежки инфекции, които засягат мозъчната обвивка и могат да причинят възпаление на мозъка (енцефалит) и които могат да се разпространят в кръвта и тялото (сепсис).

Консултирайте се с Вашия лекар, преди да започнете Ultomiris, за да сте сигурни, че ще бъдете ваксинирани срещу *Neisseria meningitidis* най-малко 2 седмици преди началото на лечението. Ако е невъзможно да бъдете ваксинирани 2 седмици предварително, Вашият лекар ще предпише антибиотици, за да се намали рискът от инфекция до 2 седмици след ваксинацията. Уверете се, че ваксинацията Ви срещу менингококи е актуална. Вие трябва също да знаете, че ваксинацията може и да не предотврати винаги този вид инфекция. В съответствие с националните препоръки Вашият лекар може да реши, че имате нужда от допълнителни мерки, за да се предотврати инфекция.

Симптоми на менингококова инфекция

Поради значението на бързото откриване и лекуване на менингококова инфекция при пациенти, които получават Ultomiris, ще Ви бъде предоставена „Карта на пациента“, която да

носител със себе си по всяко време. В нея са изброени съответните признаци и симптоми на менингококова инфекция/сепсис/енцефалит.

Ако получите някои от следните симптоми, трябва незабавно да уведомите Вашия лекар:

- главоболие с гадене или повръщане
- главоболие и висока температура
- главоболие със схващане на врата или на гърба
- висока температура
- висока температура и обрив
- обърканост
- мускулни болки с грипоподобни симптоми
- чувствителност на очите към светлина

Лечение за менингококова инфекция по време на пътуване

Ако пътувате в район, където не сте в състояние да се свържете с Вашия лекар или където временно не сте в състояние да получите медицинско обслужване, Вашият лекар може да Ви предпише антибиотик срещу *Neisseria meningitidis*, който да носите със себе си. Ако получите някои от описаните по-горе симптоми, трябва да приемете курса антибиотици, както Ви е предписано. Не бива да забравяте, че все пак при първа възможност трябва да се консултирате с лекар, дори ако след като сте приели антибиотиците, се почувствате по-добре.

Инфекции

Преди да започнете Ultomiris, уведомете Вашия лекар, ако имате някакви инфекции.

Реакции, свързани с инфузията

Когато Ви се прилага Ultomiris, може да получите реакции, свързани с инфузията (капково вливане), например главоболие, болка в кръста и болка, свързана с инфузията. Някои пациенти може да получат алергични реакции или реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност).

Деца и юноши

Пациенти на възраст под 18 години трябва да бъдат ваксинирани срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции.

Старческа възраст

Няма специални предпазни мерки при лечението на пациенти на възраст 65 и повече години, въпреки че опитът с Ultomiris при пациенти в старческа възраст с ПНХ и аХУС или ЗСОНМ в клиничните изпитвания е ограничен.

Други лекарства и Ultomiris

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Жени с детероден потенциал

Ефектите на лекарството върху нероденото дете са неизвестни. Ето защо жените, които са в състояние да забременеят, трябва да използват ефективни методи за предпазване от забременяване по време на лечението и до 8 месеца след лечението.

Бременност/кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Ultomiris не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не се предпазват от забременяване.

Шофиране и работа с машини

Това лекарство не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Ultomiris съдържа натрий

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) това лекарство съдържа 0,18 g натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) в 72 ml при максималната доза. Това количество е еквивалентно на 9,1% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Трябва да имате предвид това, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

Ultomiris съдържа полисорбат

Това лекарство съдържа 1,5 mg полисорбат 80 във всеки флакон, което е еквивалентно на 0,5 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Информирайте Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Ultomiris

Най-малко 2 седмици преди да започнете лечение с Ultomiris Вашият лекар ще Ви постави ваксина срещу менингококови инфекции, ако вече не сте ваксинирани или ако ваксинацията Ви е направена отдавна. Ако не можете да бъдете ваксинирани поне 2 седмици преди началото на лечението с Ultomiris, Вашият лекар ще Ви предпише антибиотици, за да се намали рискът от инфекция до 2 седмици след ваксинирането Ви.

Ако детето Ви е под 18 години, Вашият лекар ще приложи ваксина (ако това още не е направено) срещу *Haemophilus influenzae* и пневмококови инфекции според националните препоръки за ваксиниране за всяка възрастова група.

Указания за правилна употреба

Вашата доза Ultomiris ще бъде изчислена от лекаря въз основа на Вашето телесно тегло, както е показано в Таблица 1. Вашата първа доза се нарича натоварваща доза. Две седмици след получаване на натоварващата доза ще Ви бъде приложена поддържаща доза Ultomiris и после това ще се повтаря веднъж на всеки 8 седмици при пациенти над 20 kg или на всеки 4 седмици при пациенти под 20 kg.

Ако преди това сте получавали друго лекарство за ПНХ, аХУС, гМГ или ЗСОНМ, наречено екулизумаб, натоварващата доза трябва да се приложи 2 седмици след последната инфузия на екулизумаб.

Таблица 1: Схема на дозиране на Ultomiris, основана на теглото

Диапазон на телесното тегло (kg)	Натоварваща доза (mg)	Поддържаща доза (mg)
10 до под 20 ^a	600	600
20 до под 30 ^a	900	2 100
30 до под 40 ^a	1 200	2 700
40 до под 60	2 400	3 000
60 до под 100	2 700	3 300
над 100	3 000	3 600

^a Само за пациенти с ПНХ и аХУС.

Ultomiris се прилага посредством инфузия (капково вливане) във вена. Инфузията ще отнеме приблизително 45 минути.

Ако сте получили повече от необходимата доза Ultomiris

Ако подозирате, че по случайност Ви е дадена по-висока доза Ultomiris от предписаната, обадете се на Вашия лекар за съвет.

Ако забравите, че имате час за приложение на Ultomiris

Ако пропуснете уговорения час, обадете се незабавно на Вашия лекар за съвет и вижте по-долу точка „Ако сте спрели употребата на Ultomiris“.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при ПНХ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да предизвика повторна поява на симптомите на ПНХ с по-голяма тежест. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно в продължение на най-малко 16 седмици.

Рисковете от спиране на Ultomiris включват увеличено разрушаване на червените кръвни клетки, което може да предизвика:

- повишени нива на лактатдеhidрогеназа (ЛДХ), лабораторен маркер за разрушаването на червените кръвни клетки,
- значителен спад в броя на червените кръвни клетки (анемия),
- тъмна урина,
- умора,
- коремна болка,
- задъхване,
- затруднено преглъщане,
- еректилна дисфункция (импотентност),
- обърканоост или промяна във вниманието,
- болка в гърдите или стенокардия,
- повишаване на серумния креатинин (проблеми с бъбреците) или
- тромбоза (съсирек в кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при аХУС

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да предизвика повторна поява на симптомите на аХУС. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Рисковете от спиране на Ultomiris включват увеличаване на увреждането на малките кръвоносни съдове, което може да предизвика:

- значително понижаване на броя на тромбоцитите (тромбоцитопения),
- значително увеличение на разрушаването на червените кръвни клетки,
- повишени нива на лактатдеhidрогеназа (ЛДХ), лабораторен маркер за разрушаването на червените кръвни клетки,
- намалено уриниране (проблеми с бъбреците),
- повишаване на нивото на серумния креатинин (проблеми с бъбреците),
- обърканоост или промяна във вниманието,
- промяна в зрението,
- болка в гърдите или стенокардия,
- задъхване,
- коремна болка, диария или
- тромбоза (съсирек в кръвта).

Ако имате някои от тези симптоми, обърнете се към Вашия лекар.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при гМГ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да доведе до появата на симптоми на гМГ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Ultomiris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Ако сте спрели употребата на Ultomiris при ЗСОНМ

Прекъсването или спирането на лечението с Ultomiris може да доведе до появата на рецидив на ЗСОНМ. Моля, говорете с Вашия лекар, преди да спрете Ultomiris. Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и рискове. Вашият лекар ще иска да Ви проследява внимателно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Вашият лекар ще обсъди с Вас възможните нежелани реакции и ще Ви обясни рисковете и ползата от Ultomiris преди лечението.

Сериозни нежелани реакции

Най-сериозната нежелана реакция е менингококова инфекция, включително менингококов сепсис и менингококов енцефалит.

Ако получите някои от симптомите на менингококова инфекция (вижте точка 2 „Симптоми на менингококова инфекция“), трябва незабавно да уведомите Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Ако не сте сигурни какво представляват посочените по-долу нежелани реакции, обърнете се към Вашия лекар за разяснение.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- главоболие
- замаяност
- диария, гадене, коремна болка
- повишена температура, усещане за отпадналост (умора)
- инфекция на горните дихателни пътища
- обикновена настинка (назофарингит)
- болка в гърба, болка в ставите (артралгия)
- инфекция на пикочните пътища

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- повръщане, стомашен дискомфорт след хранене (диспепсия)
- копривна треска, обрив, сърбеж по кожата (пруритус)
- болка в мускулите (миалгия) и мускулни спазми
- грипоподобно заболяване, втрисане, слабост (астения)
- реакция, свързана с инфузията
- алергична реакция (свръхчувствителност)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- менингококова инфекция
- сериозна алергична реакция, която причинява затруднено дишане или замаяност (анафилактична реакция)
- дисеминирана гонококова инфекция

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ultomiris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разреждане с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) лекарството трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник, или в рамките на 4 часа при стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ultomiris

- Активно вещество: равулизумаб. Всеки флакон с разтвор съдържа 300 mg равулизумаб.
- Други съставки: динатриев хидрогенфосфат хептахидрат, натриев дехидрогенфосфат монохидрат, натриев хлорид, полисорбат 80, вода за инжекции.

Това лекарство съдържа натрий (вижте точка 2 „Ultomiris съдържа натрий“).

Как изглежда Ultomiris и какво съдържа опаковката

Ultomiris се доставя като концентрат за инфузионен разтвор (3 ml във флакон – опаковка от 1). Ultomiris е полупрозрачен, бистър до жълтеникав на цвят разтвор, практически без видими частици.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Almac Pharma Services (Ireland) Limited
Finnabair Industrial Estate

Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
Ирландия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

Malta
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

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

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

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

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

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за употреба за медицински специалисти
Работа с Ultomiris 300 mg/3 ml концентрат за инфузионен разтвор

1- Как се доставя Ultomiris?

Всеки флакон Ultomiris съдържа 300 mg активно вещество в 3 ml разтвор на продукта.

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарства, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

2- Преди прилагане

Разреждането трябва да се извършва в съответствие с правилата на добрата практика, особено по отношение на асептиката.

При липса на проучвания за несъвместимости Ultomiris 300 mg/3 ml концентрат за инфузионен разтвор не трябва да се смесва с Ultomiris 300 mg/30 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Ultomiris трябва да се приготвя за прилагане от квалифициран медицински специалист, като се използва асептична техника.

- Визуално проверете разтвора на Ultomiris за видими частици и промяна на цвета.
- Изтеглете необходимото количество Ultomiris от флакона(ите) със стерилна спринцовка.
- Прехвърлете предписаната доза в инфузионен сак.
- Разрежете Ultomiris до крайна концентрация от 50 mg/ml (първоначалната концентрация, разделена на 2), като прибавите в инфузионния сак съответното количество инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в съответствие с указанията, предоставени в таблицата по-долу.

Таблица 1: Референтна таблица за приложение на натоварващата доза

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Натоварваща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 10 до < 20 ^b	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 до < 30 ^b	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 до < 40 ^b	1 200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 до < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 до < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

^в Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 2: Референтна таблица за приложение на поддържащи дози

Диапазон на телесното тегло (kg) ^a	Поддържаща доза (mg)	Обем Ultomiris (ml)	Обем разредител ^b NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 10 до < 20 ^b	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 до < 30 ^b	2 100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 до < 40 ^b	2 700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 до < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 до < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Телесно тегло по време на лечението.

^b Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

^в Само за показанията ПНХ и аХУС.

Таблица 3: Референтна таблица за приложение на допълнителна доза

Диапазон на телесното тегло (kg) ^а	Допълнителна доза (mg)	Обем ULTOMIRIS (ml)	Обем разредител ^б NaCl (ml)	Общ обем (ml)	Минимална продължителност на инфузията минути (часове)
≥ 40 до < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 до < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^а Телесно тегло по време на лечението.

^б Ultomiris трябва да се разрежда само с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).

- Леко раздвижете инфузионния сак, съдържащ разрежения разтвор на Ultomiris, за да гарантирате цялостно смесване на лекарството и разредителя. Ultomiris не трябва да се разклаща.
- Преди приложение разреженият разтвор трябва да се остави да се затопли до стайна температура (18°C – 25°C) от околния въздух в продължение на приблизително 30 минути.
- Разреженият разтвор не трябва да се загрява в микровълнова фурна или с някакъв източник на топлина, различен от стайната температура.
- Изхвърлете всяко неизползвано количество, останало във флакона.
- Готовият разтвор трябва да се приложи веднага след приготвянето му. Инфузията трябва да се приложи през 0,2 µm филтър.
- Ако лекарството не се използва веднага след разреждане, срокът за съхранение не трябва да надвишава 24 часа при 2°C – 8°C или 4 часа на стайна температура, като се вземе предвид очакваното време за инфузията.

3- Приложение

- Не прилагайте Ultomiris чрез интравенозна струйна или болус инжекция.
- Ultomiris трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия.
- Разреженият разтвор Ultomiris трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия в продължение на приблизително 45 минути, като се използва помпа със спринцовка или инфузионна помпа. Не е необходимо разреженият разтвор на Ultomiris да се пази от светлина по време на прилагането му на пациента.

Пациентът трябва да бъде наблюдаван в продължение на един час след инфузията. Ако по времето на приложение на Ultomiris възникне нежелано събитие, инфузията може да се забави или спре по усмотрение на лекаря.

4- Специални условия на работа и съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.