

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Ultomiris είναι ένα σκεύασμα ραβουλιζουμάμπης, που παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινέζικου χάμστερ (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 3 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης (100 mg/ml).
Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 50 mg/ml.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Νάτριο (4,6 mg ανά φιαλίδιο των 3 ml)

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 11 ml περιέχει 1.100 mg ραβουλιζουμάμπης (100 mg/ml).
Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 50 mg/ml.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Νάτριο (16,8 mg ανά φιαλίδιο των 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης (10 mg/ml).
Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Νάτριο (115 mg ανά φιαλίδιο των 30 ml)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα)

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ημιδιαφανές, άχρωμο προς κιτρινωπού χρώματος διάλυμα με pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαφανές έως ημιδιαφανές διάλυμα, με ελαφρώς λευκωπό χρώμα και pH 7,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ)

Το Ultomiris ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών με σωματικό βάρος 10 kg ή μεγαλύτερο με ΠΝΑ:

- σε ασθενείς με αιμόλυση με κλινικό(ά) σύμπτωμα(τα) δηλωτικό(ά) υψηλής ενεργότητας της νόσου
- σε ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί αφού έχουν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη τουλάχιστον για τους 6 προηγούμενους μήνες.

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)

Το Ultomiris ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών με σωματικό βάρος 10 kg ή μεγαλύτερο με aHUS οι οποίοι είναι πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα του συμπληρώματος ή έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες και έχουν στοιχεία ανταπόκρισης στην εκουλιζουμάμπη.

Γενικευμένη μυασθένεια gravis (gMG)

Το Ultomiris ενδείκνυται ως προσθήκη στην τυπική αγωγή για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με gMG που είναι θετικοί για αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR).

Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD)

Το Ultomiris ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με NMOSD που είναι θετικοί για αντισώματα κατά της ακουαπορίνης-4 (AQP4) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας και υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με αιματολογικές, νεφρικές, νευρομυϊκές ή νευροφλεγμονώδεις διαταραχές.

Δοσολογία

Ενήλικοι ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, gMG ή NMOSD

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα αποτελείται από μια δόση έναρξης ακολουθούμενη από δόσεις συντήρησης, χορηγούμενες με ενδοφλέβια έγχυση. Οι δόσεις που θα χορηγηθούν βασίζονται στο σωματικό βάρος του ασθενούς, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Για ενήλικους ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών), οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες, με αφετηρία 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης έναρξης.

Το πρόγραμμα χορήγησης δόσης επιτρέπεται περιστασιακά να αποκλίνει κατά ± 7 ημέρες από την προγραμματισμένη ημέρα έγχυσης (εξαιρούμενης της πρώτης δόσης συντήρησης της ραβουλιζουμάμπης), αλλά η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα της ραβουλιζουμάμπης με βάση το σωματικό βάρος για ενήλικους ασθενείς με σωματικό βάρος μεγαλύτερο από ή ίσο με 40 kg

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)*	Μεσοδιάστημα χορήγησης δόσεων
≥ 40 έως < 60	2.400	3.000	Κάθε 8 εβδομάδες
≥ 60 έως < 100	2.700	3.300	Κάθε 8 εβδομάδες
≥ 100	3.000	3.600	Κάθε 8 εβδομάδες

* Η πρώτη δόση συντήρησης χορηγείται 2 εβδομάδες μετά τη δόση έναρξης

Οι οδηγίες έναρξης της θεραπείας σε ασθενείς που είναι πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα του συμπληρώματος ή πραγματοποιούν μετάβαση από θεραπεία με εκουλιζουμάμπη παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2: Οδηγίες έναρξης θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη

Πληθυσμός	Δόση έναρξης ραβουλιζουμάμπης βασισμένη στο σωματικό βάρος	Χρόνος πρώτης δόσης συντήρησης ραβουλιζουμάμπης βασισμένης στο σωματικό βάρος
Δεν λαμβάνουν τη δεδομένη στιγμή θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη ή εκουλιζουμάμπη	Στην αρχή της θεραπείας	2 εβδομάδες μετά την δόση έναρξης ραβουλιζουμάμπης
Λαμβάνουν τη δεδομένη στιγμή θεραπεία με εκουλιζουμάμπη	Τη χρονική στιγμή της επόμενης προγραμματισμένης δόσης εκουλιζουμάμπης	2 εβδομάδες μετά την δόση έναρξης ραβουλιζουμάμπης

Παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ ή aHUS

Παιδιατρικοί ασθενείς σωματικού βάρους ≥ 40 kg

Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις για τους ενήλικες (Βλ. Πίνακα 1).

Παιδιατρικοί ασθενείς σωματικού βάρους ≥ 10 kg έως < 40 kg

Οι δόσεις με βάση το βάρος και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης δόσεων για τους παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 10 kg έως < 40 kg παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Για ασθενείς που περνούν από την εκουλιζουμάμπη στη ραβουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης της ραβουλιζουμάμπης θα πρέπει να χορηγείται 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση εκουλιζουμάμπης και κατόπιν οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος το οποίο παρατίθεται στον Πίνακα 3, με αφετηρία 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης έναρξης.

Πίνακας 3: Δοσολογικό σχήμα της ραβουλιζουμάμπης με βάση το σωματικό βάρος για παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ή aHUS βάρους κάτω των 40 kg

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)*	Μεσοδιάστημα χορήγησης δόσεων
≥ 10 έως < 20	600	600	Κάθε 4 εβδομάδες
≥ 20 έως < 30	900	2.100	Κάθε 8 εβδομάδες
≥ 30 έως < 40	1.200	2.700	Κάθε 8 εβδομάδες

* Η πρώτη δόση συντήρησης χορηγείται 2 εβδομάδες μετά τη δόση έναρξης

Η ραβουλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ που ζυγίζουν λιγότερο από 30 kg. Η συνιστώμενη δοσολογία για τους ασθενείς αυτούς βασίζεται στη δοσολογία που χρησιμοποιείται για παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS, με βάση τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά (ΦΚ/ΦΔ) δεδομένα από ασθενείς με aHUS και ΠΝΑ που έλαβαν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Η ΠΝΑ είναι μια χρόνια νόσος και η θεραπεία με τη ραβουλιζουμάμπη συνιστάται να συνεχιστεί για όλη τη ζωή του ασθενούς, εκτός εάν η διακοπή της ραβουλιζουμάμπης ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Στο aHUS, η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη για την υποχώρηση εκδηλώσεων θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) θα πρέπει να έχει ελάχιστη διάρκεια 6 μηνών. Μετά από αυτό το διάστημα, η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται μεμονωμένα για κάθε ασθενή. Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης TMA, όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (ή όπως ενδείκνυται κλινικά), ενδέχεται να απαιτούν χρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ενήλικους ασθενείς με gMG ή NMOSD, η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη έχει μελετηθεί μόνο σε περιβάλλον χρόνιας χορήγησης (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ραβουλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με gMG κατηγορίας V κατά MGFA.

Συμπληρωματική χορήγηση δόσης μετά από θεραπεία με ανταλλαγή πλάσματος (PE), πλασμαφαίρεση (PP) ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg)

Έχει καταδειχθεί ότι η ανταλλαγή πλάσματος (PE), η πλασμαφαίρεση (PP) και η ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) ελαττώνουν τα επίπεδα της ραβουλιζουμάμπης στον ορό. Σε περιβάλλον PE, PP ή IVIg απαιτείται μια συμπληρωματική δόση ραβουλιζουμάμπης (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Συμπληρωματική δόση ραβουλιζουμάμπης μετά από PP, PE ή IVIg

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Πιο πρόσφατη δόση ραβουλιζουμάμπης (mg)	Συμπληρωματική δόση (mg) μετά από κάθε παρέμβαση PE ή PP	Συμπληρωματική δόση (mg) μετά την ολοκλήρωση ενός κύκλου IVIg
≥ 40 έως < 60	2.400	1.200	600
	3.000	1.500	
≥ 60 έως < 100	2.700	1.500	600
	3.300	1.800	
≥ 100	3.000	1.500	600
	3.600	1.800	
Χρονικό πλαίσιο συμπληρωματικής δόσης ραβουλιζουμάμπης		Εντός 4 ωρών μετά από κάθε παρέμβαση PE ή PP	Εντός 4 ωρών μετά την ολοκλήρωση ενός κύκλου IVIg

Συντομογραφίες: IVIg = ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη, kg = χιλιόγραμμα, PE = ανταλλαγή πλάσματος, PP = πλασμαφαίρεση

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, gMG, ή NMOSD ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν τεκμήρια που να υποδεικνύουν ότι απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη θεραπεία γηριατρικού πληθυσμού, αν και η εμπειρία με τη ραβουλιζουμάμπη σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS ή NMOSD σε κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης σε παιδιά σωματικού βάρους κάτω των 10 kg με ΠΝΑ ή aHUS δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης σε παιδιά με gMG ή NMOSD δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενδοφλέβια έγχυση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 µm και δεν θα πρέπει να χορηγείται με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.

Το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με τα Ultomiris 300 mg/3 ml ή 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διατίθεται σε μορφή φιαλιδίων των 3 ml και των 11 ml (100 mg/ml) και πρέπει να αραιώνεται σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml. Μετά την αραιώση, το Ultomiris πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Η έγχυση πραγματοποιείται επί διαστήματος τουλάχιστον 0,17 έως 1,3 ωρών (10 έως 75 λεπτών) ανάλογα με το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 5 και Πίνακα 6 παρακάτω).

Πίνακας 5: Ρυθμός χορήγησης δόσης για το Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^a	Δόση έναρξης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)	Δόση συντήρησης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30 ^b	900	35 (0,6)	2.100	75 (1,3)
≥ 30 έως < 40 ^b	1.200	31 (0,5)	2.700	65 (1,1)
≥ 40 έως < 60	2.400	45 (0,8)	3.000	55 (0,9)
≥ 60 έως < 100	2.700	35 (0,6)	3.300	40 (0,7)
≥ 100	3.000	25 (0,4)	3.600	30 (0,5)

^a Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^b Μόνο για τις ενδείξεις ΠΝΑ και aHU.

Πίνακας 6: Ρυθμός χορήγησης δόσης για τις συμπληρωματικές δόσεις του Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^a	Συμπληρωματική δόση ^b (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 40 έως < 60	600	15 (0,25)
	1.200	25 (0,42)
	1.500	30 (0,5)
≥ 60 έως < 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 Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^b Ανατρέξτε στον Πίνακα 4 για την επιλογή της συμπληρωματικής δόσης της ραβουλιζουμάμπης.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση διατίθεται σε μορφή φιαλιδίου των 30 ml (10 mg/ml) και πρέπει να αραιώνεται σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml. Μετά την αραιώση, το Ultomiris πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Η έγχυση πραγματοποιείται επί διαστήματος τουλάχιστον 0,4 έως 3,3 ωρών (22 έως 194 λεπτών) ανάλογα με το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 7 και Πίνακα 8 παρακάτω).

Πίνακας 7: Ρυθμός χορήγησης δόσης για το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)	Δόση συντήρησης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^β	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 έως < 30 ^β	900	86 (1,5)	2.100	194 (3,3)
≥ 30 έως < 40 ^β	1.200	77 (1,3)	2.700	167 (2,8)
≥ 40 έως < 60	2.400	114 (1,9)	3.000	140 (2,3)
≥ 60 έως < 100	2.700	102 (1,7)	3.300	120 (2,0)
≥ 100	3.000	108 (1,8)	3.600	132 (2,2)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Μόνο για τις ενδείξεις ΠΝΑ και aHU.

Πίνακας 8: Ρυθμός χορήγησης δόσης για τις συμπληρωματικές δόσεις του Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Συμπληρωματική δόση ^β (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 40 έως < 60	600	30 (0,5)
	1.200	60 (1,0)
	1.500	72 (1,2)
≥ 60 έως < 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)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Ανατρέξτε στον Πίνακα 4 για την επιλογή της συμπληρωματικής δόσης της ραβουλιζουμάμπης.

Για οδηγίες σχετικά με την αραίωση και τους ρυθμούς έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ασθενείς με μη υποχωρούσα λοίμωξη από *Neisseria meningitidis* κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ασθενείς των οποίων ο εμβολιασμός κατά του *Neisseria meningitidis* δεν πληροί τις τρέχουσες απαιτήσεις, εκτός εάν λάβουν προφυλακτική αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά μέχρι και 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη

Λόγω του μηχανισμού δράσης της ραβουλιζουμάμπης, η χρήση της αυξάνει την ευαισθησία των ασθενών στη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο (*Neisseria meningitidis*). Μπορεί να παρουσιαστεί μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος οφειλόμενη σε οποιαδήποτε οροομάδα (βλ. παράγραφο 4.8). Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της χορήγησης της

ραβουλιζουμάμπης, εκτός εάν ο κίνδυνος από την καθυστέρηση της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη υπερτερεί του κινδύνου ανάπτυξης μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Για την πρόληψη των συχνά παθογόνων οροομάδων του μηνιγγιτιδόκοκκου, συνιστώνται εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y, W135 και B, εφόσον είναι διαθέσιμα. Οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται ή να υποβάλλονται σε επαναληπτικό εμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων. Εάν ο ασθενής πραγματοποιεί μετάβαση από θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, οι ιατροί θα πρέπει να επαληθεύουν ότι ο εμβολιασμός κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πληροί τις τρέχουσες απαιτήσεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση εμβολίων.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην είναι αρκετός για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών ή θανατηφόρων μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων/σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη και σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άλλους αναστολείς του τελικού συμπληρώματος. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο, να αξιολογούνται αμέσως εάν πιθανολογείται λοίμωξη και να λαμβάνουν θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτά τα σημεία και τα συμπτώματα και θα πρέπει να φροντίζουν να ζητούν άμεση ιατρική βοήθεια. Οι ιατροί θα πρέπει να παρέχουν στους ασθενείς ένα φυλλάδιο πληροφοριών ασθενούς και μια Κάρτα ασθενούς.

Ανοσοποίηση

Πριν από την έναρξη θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, συνιστάται οι ασθενείς να ξεκινούν ανοσοποιήσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση.

Ο εμβολιασμός μπορεί να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους ενδέχεται να παρουσιάσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά από τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται για λοιμώξεις που προκαλούνται από *Haemophilus influenzae* και πνευμονιόκοκκο και πρέπει να συμμορφώνονται αυστηρά με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Άλλες συστηματικές λοιμώξεις

Η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Η ραβουλιζουμάμπη μπλοκάρει την ενεργοποίηση του τελικού συμπληρώματος, συνεπώς οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις προκαλούμενες από το είδος *Neisseria* και ελутροφόρα βακτήρια. Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις με το είδος *Neisseria* (εκτός του *Neisseria meningitidis*), συμπεριλαμβανομένων διάχυτων γονοκοκκικών λοιμώξεων.

Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχονται πληροφορίες από το φύλλο οδηγιών χρήσης ώστε να ενημερώνονται καλύτερα για τις πιθανές σοβαρές λοιμώξεις και τα σημεία και τα συμπτώματά τους. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με την πρόληψη της γονόρροιας.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Η χορήγηση της ραβουλιζουμάμπης μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση και σε αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση συστηματικής αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση, εάν παρουσιαστούν σημεία καρδιαγγειακής αστάθειας ή αναπνευστικής δυσλειτουργίας, η χορήγηση της ραβουλιζουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται και θα πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα υποστήριξης.

Διακοπή της θεραπείας για την ΠΝΑ

Εάν οι ασθενείς με ΠΝΑ διακόψουν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδαγγειακής αιμόλυσης, η οποία αναγνωρίζεται από αυξημένα επίπεδα LDH (γαλακτική αφυδρογονάση) μαζί με ξαφνική μείωση του μεγέθους του κλώνου της ΠΝΑ ή της αιμοσφαιρίνης, ή επανεμφάνιση συμπτωμάτων όπως κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), μείζον αγγειακό ανεπιθύμητο συμβάν (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που διακόπτουν τη ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 16 εβδομάδες για να ανιχνευθεί τυχόν αιμόλυση και άλλες αντιδράσεις. Εάν μετά τη διακοπή παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένης αυξημένης LDH, εξετάστε το ενδεχόμενο να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Διακοπή της θεραπείας για το aHUS

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης. Σε μια μακροχρόνια, προοπτική μελέτη παρατήρησης, η διακοπή της θεραπείας με αναστολέα του συστατικού C5 του συμπληρώματος (εκουλιζουμάμπη) οδήγησε σε 13,5 φορές υψηλότερο ποσοστό επανεμφάνισης TMA και έδειξε μια τάση προς μειωμένη νεφρική λειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία.

Αν οι ασθενείς πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα TMA σε συνεχή βάση. Ωστόσο, η παρακολούθηση μπορεί να είναι ανεπαρκής για την πρόβλεψη ή την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών TMA.

Οι επιπλοκές TMA μετά από τη διακοπή της θεραπείας μπορούν να προσδιοριστούν εφόσον παρατηρηθεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Ταυτόχρονη παρατήρηση τουλάχιστον 2 από τα εξής εργαστηριακά αποτελέσματα: μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση είτε με την αρχική τιμή, είτε με τον μέγιστο αριθμό αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, αύξηση στην κρεατινίνη του ορού κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή με την ελάχιστη τιμή (ναδίρ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, ή αύξηση της LDH στον ορό κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή την ελάχιστη τιμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη (τα αποτελέσματα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με δεύτερη μέτρηση)

Ή

- οποιοδήποτε ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα TMA: μεταβολή στη νοητική κατάσταση ή επιληπτικές κρίσεις ή άλλες εξωνεφρικές εκδηλώσεις TMA, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών ανωμαλιών, της περικαρδίτιδας, των γαστρεντερικών συμπτωμάτων/της διάρροιας, ή θρόμβωση.

Αν εμφανιστούν επιπλοκές TMA μετά τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, ξεκινώντας με τη δόση έναρξης και τη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Διακοπή της θεραπείας για την gMG

Καθώς η gMG είναι χρόνια νόσος, οι ασθενείς που ωφελούνται από τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη οι οποίοι διακόπτουν τη θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα της υποκείμενης νόσου.

Εάν μετά τη διακοπή παρουσιαστούν συμπτώματα της gMG, εξετάστε το ενδεχόμενο να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Διακοπή της θεραπείας για NMOSD

Καθώς η NMOSD είναι χρόνια νόσος, οι ασθενείς που ωφελούνται από τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη οι οποίοι διακόπτουν τη θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα υποτροπής της NMOSD. Εάν μετά τη διακοπή παρουσιαστούν συμπτώματα υποτροπής της NMOSD, εξετάστε το ενδεχόμενο να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Μετάβαση από την εκουλιζουμάμπη στη ραβουλιζουμάμπη

Η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη δεν συνιστάται στους ασθενείς με gMG που δεν ανταποκρίνονται στο εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα της εκουλιζουμάμπης.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,18 g νατρίου ανά 72 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 9,1% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,65 g νατρίου ανά 720 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 133% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων. Βάσει της δυνητικά ανασταλτικής επίδρασης της ραβουλιζουμάμπης στην εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα της ριτουξιμάμπης, η ραβουλιζουμάμπη ενδέχεται να μειώσει τις αναμενόμενες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της ριτουξιμάμπης.

Η χρόνια θεραπεία με ενδοφλέβια ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη (IVIg) μπορεί να προκαλέσει παρεμβολή στον μεσολαβούμενο από τον νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn) μηχανισμό ανακύκλωσης των μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως η ραβουλιζουμάμπη και κατά συνέπεια να μειώσει τις συγκεντρώσεις ραβουλιζουμάμπης στον ορό.

Βλ. παράγραφο 4.2 για καθοδήγηση σε περίπτωση ταυτόχρονης θεραπείας με PE, PP ή IVIg.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ραβουλιζουμάμπης σε εγκύους. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα με τη ραβουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3).

Μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς με χρήση του υποκατάστατου μορίου ποντικού BB5.1, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση της αναστολής του C5 στο αναπαραγωγικό σύστημα. Σε αυτές τις μελέτες δεν εντοπίστηκε καμία ειδική αναπαραγωγική τοξικότητα που να σχετίζεται με το υπό δοκιμή φάρμακο. Η ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη G (IgG) είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό στον άνθρωπο και, κατά συνέπεια, η ραβουλιζουμάμπη μπορεί δυνητικά να προκαλέσει αναστολή του τελικού συμπληρώματος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Σε έγκυες γυναίκες, θα μπορούσε να αποφασιστεί η χρήση ραβουλιζουμάμπης μετά από αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραβουλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς με το υποκατάστατο μόριο ποντικού BB5.1 δεν εντόπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά οι οποίες να προέκυψαν από την πρόσληψη γάλακτος από υπό θεραπεία μητέρες.

Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Καθώς πολλά φαρμακευτικά προϊόντα και ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω του ενδεχόμενου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και έως για 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία ειδική μη κλινική μελέτη για τη γονιμότητα με τη ραβουλιζουμάμπη. Μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς με ένα υποκατάστατο μόριο ποντικού (BB5.1) δεν εντόπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των υπό θεραπεία θηλυκών ή αρσενικών.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ultomiris δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη ραβουλιζουμάμπη είναι κεφαλαλγία (30%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (21,1%), ρινοφαρυγγίτιδα (20,1%), διάρροια (18,1%), πυρεξία (17,6%), ναυτία (14,6%), αρθραλγία (14,1%), οσφυαλγία (13,5%), κόπωση (13,1%), κοιλιακό άλγος (12,3%), ζάλη (10,5%) και λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος (10,2%). Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη (0,7%) συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο, της εγκεφαλίτιδας μηνιγγιτιδοκοκκικής, της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.4) και η διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη (0,2%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 9 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατά συχνότητα με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 9: Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου από κλινικές δοκιμές και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος ^α Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, Ρινοφαρυγγίτιδα		Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη ^β , Διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη ^γ
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία ^ε	Αναφυλακτική αντίδραση ^δ
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη, Κεφαλαλγία		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια, Ναυτία, Κοιλιακό άλγος	Έμετος, Δυσπεψία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Κνίδωση, Κνησμός, Εξάνθημα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία, Οσφυαλγία	Μυαλγία, Μυϊκοί σπασμοί	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία, Κόπωση	Γριπώδης συνδρομή, Ρίγη, Εξασθένηση	
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	

^α Η λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος είναι ένας ομαδικός όρος που περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους: λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος βακτηριακή, λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος από εντερόκοκκο και ουρολοίμωξη από κολοβακτηρίδιο.

^β Η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, της σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο και της εγκεφαλίτιδας μηνιγγιτιδοκοκκικής.

^γ Η διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της διάχυτης γονοκοκκικής λοίμωξης και της γονοκοκκικής λοίμωξης.

^δ Εκτιμήθηκε από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

^ε Η «υπερευαισθησία» είναι ένας ομαδικός όρος για τον προτιμώμενο όρο της υπερευαισθησίας σε φάρμακο με σχετική αιτιώδη σχέση και τον προτιμώμενο όρο της υπερευαισθησίας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο/εγκεφαλίτιδα μηνιγγιτιδοκοκκική

Ο εμβολιασμός περιορίζει, αλλά δεν εξαλείφει, τον κίνδυνο μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων. Σε κλινικές δοκιμές, ποσοστό < 1% των ασθενών ανέπτυξαν σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη ενόσω λάμβαναν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη. Όλοι ήταν ενήλικοι ασθενείς με ΠΝΑ ή NMOSD που είχαν εμβολιαστεί. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 για πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπεία πιθανολογούμενης μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, οι μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις έχουν παρουσιαστεί ως σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο και εγκεφαλίτιδα μηνιγγιτιδοκοκκική. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και να παροτρύνονται να ζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Σε κλινικές δοκιμές, οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις ήταν συχνές ($\geq 1\%$). Αυτά τα συμβάντα, τα οποία ήταν ήπια έως μέτρια σε βαρύτητα και παροδικά, περιλάμβαναν οσφυαλγία, κοιλιακό άλγος, μυϊκούς σπασμούς, πτώση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, ρίγη, δυσφορία στα άκρα, υπερευαισθησία (αλλεργική αντίδραση), δυσγευσία (άσχημη γεύση) και υπνηλία. Αυτές οι αντιδράσεις δεν απαιτήσαν διακοπή της ραβουλιζουμάμπης.

Ανοσογονικότητα

Σε μελέτες με ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ (N = 475), σε μια μελέτη με παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (N = 13), σε μελέτες σε ασθενείς με aHUS (N = 89), σε μια μελέτη σε ασθενείς με gMG (N = 86) και σε μια μελέτη σε ασθενείς με NMOSD (N = 58), αναφέρθηκαν με τη ραβουλιζουμάμπη 2 (0,3%) περιστατικά με ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου που προέκυψαν κατά τη θεραπεία (1 ενήλικος ασθενής με ΠΝΑ και 1 ενήλικος ασθενής με aHUS). Αυτά τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου ήταν παροδικής φύσης με χαμηλό τίτλο και δεν συσχετίστηκαν με κλινική απόκριση ή ανεπιθύμητα συμβάντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (N = 13, ηλικίας 9 έως 17 ετών) που συμμετείχαν στην παιδιατρική μελέτη για την ΠΝΑ (ALXN1210-PNH-304), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ήταν το κοιλιακό άλγος, η ναυτία, η ρινοφαρυγγίτιδα και η κεφαλαλγία που παρουσιάστηκαν σε 3 ασθενείς (23,1%).

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με στοιχεία ύπαρξης aHUS (N = 34, ηλικίας 10 μηνών έως κάτω των 18 ετών) οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ALXN1210-aHUS-312, το προφίλ ασφάλειας της ραβουλιζουμάμπης φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικους ασθενείς με στοιχεία ύπαρξης aHUS. Τα προφίλ ασφάλειας στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές υποκατηγορίες φαίνονται να είναι παρόμοια. Τα δεδομένα για την ασφάλεια για τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών περιορίζονται σε τέσσερις ασθενείς. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (> 20%) στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν πυρεξία, έμετος, διάρροια, κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και κοιλιακό άλγος.

Γενικευμένη μυασθένεια gravis (gMG)

Η ραβουλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με gMG.

Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD)

Η ραβουλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με NMOSD.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα υπερδοσολογίας η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, αναστολείς του συμπληρώματος, κωδικός ATC: L04A J02

Μηχανισμός δράσης

Η ραβουλιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG_{2/4K} που δεσμεύεται ειδικά στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, αναστέλλοντας έτσι τη διάσπασή της σε C5a (την προφλεγμονώδη αναφυλατοξίνη) και C5b (την υπομονάδα εκκίνησης του συμπλέγματος προσβολής της μεμβράνης [MAC ή C5b-9]) και εμποδίζοντας τη δημιουργία του C5b-9. Η ραβουλιζουμάμπη διατηρεί τα πρώιμα συστατικά της ενεργοποίησης του συμπληρώματος τα οποία είναι απαραίτητα για την οψωνινοποίηση των μικροοργανισμών και την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη τόσο σε ενήλικους και παιδιατρικούς πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς του συμπληρώματος ασθενείς με ΠΝΑ όσο και σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ που είχαν λάβει στο παρελθόν εκουλιζουμάμπη σε μελέτες φάσης 3, παρατηρήθηκε άμεση, πλήρης και διατηρούμενη αναστολή της ελεύθερης C5 στον ορό (συγκέντρωση < 0,5 µg/ml) μέχρι το τέλος της πρώτης έγχυσης και διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο θεραπείας 26 εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς. Άμεση και πλήρης αναστολή της ελεύθερης C5 στον ορό παρατηρήθηκε επίσης σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS, σε ενήλικους ασθενείς με gMG και σε ενήλικους ασθενείς με NMOSD μέχρι το τέλος της πρώτης έγχυσης και καθ' όλη τη διάρκεια της κύριας περιόδου θεραπείας. Για τη ραβουλιζουμάμπη, το εύρος και η διάρκεια της φαρμακοδυναμικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS, gMG ή NMOSD εξαρτιόνταν από την έκθεση. Τα επίπεδα της ελεύθερης C5 που ήταν μικρότερα από 0,5 µg/ml συσχετίστηκαν με μέγιστο έλεγχο της ενδαγγειακής αιμόλυσης και πλήρη αναστολή του τελικού συμπληρώματος. Στην gMG, η ενεργοποίηση του τελικού συμπληρώματος οδηγεί σε εναπόθεση MAC στη νευρομυϊκή σύνδεση και σε διαταραχή της νευρομυϊκής διαβίβασης. Στην NMOSD, η ενεργοποίηση του τελικού συμπληρώματος οδηγεί στη δημιουργία MAC και σε εξαρτώμενη από την C5a φλεγμονή, σε νέκρωση αστροκυττάρων και βλάβη των περιβαλλόντων γλοιακών κυττάρων και νευρώνων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ αξιολογήθηκαν σε δύο ανοικτής επισημάνσης, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με δραστική ουσία δοκιμές φάσης 3:

- μια μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με θεραπεία αναστολέων του συμπληρώματος,
- μια μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ που ήταν κλινικά σταθεροί αφού είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη τουλάχιστον για τους 6 προηγούμενους μήνες.

Η ραβουλιζουμάμπη χορηγήθηκε σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία που περιγράφηκε στην παράγραφο 4.2 (4 εγχύσεις ραβουλιζουμάμπης σε διάστημα 26 εβδομάδων) ενώ η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε σύμφωνα με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα εκουλιζουμάμπης 600 mg κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες και 900 mg κάθε 2 εβδομάδες (15 εγχύσεις σε διάστημα 26 εβδομάδων). Οι ασθενείς είχαν εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης πριν από την έναρξη ή κατά την έναρξη της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη ή εκουλιζουμάμπη ή είχαν λάβει προφυλακτική αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

Δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη σε καμία από τις μελέτες φάσης 3. Το ιστορικό μετάγγισης εντός 12 μηνών ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη εντός καθεμίας από τις μελέτες φάσης 3.

Μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς του συμπληρώματος ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ (ALXN1210-PNH-301)

Η μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη 26 εβδομάδων, φάσης 3, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 246 ασθενείς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με τη θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος πριν από την ένταξη στη μελέτη και ακολουθήθηκε από μια μακροχρόνια περίοδο επέκτασης κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ραβουλιζουμάμπη. Οι ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για ένταξη σε αυτήν τη δοκιμή έπρεπε να παρουσιάζουν υψηλή ενεργότητα της νόσου, οριζόμενη ως επίπεδο LDH $\geq 1,5 \times$ ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN) κατά τη διαλογή μαζί με την παρουσία 1 ή περισσότερων από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με την ΠΝΑ εντός 3 μηνών από τη διαλογή: κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 10 g/dl), ιστορικό μείζονος αγγειακού ανεπιθύμητου συμβάντος (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία, ή ιστορικό μετάγγισης με συμπτωκωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (pRBC) οφειλόμενης στην ΠΝΑ.

Πάνω από το 80% των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας είχε ιστορικό μετάγγισης εντός 12 μηνών από την ένταξη στη μελέτη. Η πλειονότητα του πληθυσμού της μελέτης πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος είχε μεγάλου βαθμού αιμόλυση κατά την έναρξη. Το 86,2% των εγγεγραμμένων ασθενών προσήλθε με αυξημένη LDH $\geq 3 \times$ ULN, η οποία αποτελεί άμεση μέτρηση της ενδαγγειακής αιμόλυσης, στο πλαίσιο της ΠΝΑ.

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους ασθενείς με ΠΝΑ που εγγράφηκαν στη μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος, χωρίς να έχουν παρατηρηθεί εμφανείς κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Πίνακας 10: Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (N = 125)	Εκουλιζουμάμπη (N = 121)
Ηλικία (έτη) κατά τη διάγνωση της ΠΝΑ	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Ηλικία (έτη) κατά την πρώτη έγχυση στη μελέτη	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Φύλο (n, %)	Άνδρες Γυναίκες	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Προθεραπευτικά επίπεδα LDH	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	1.633,5 (778,75) 1.513,5	1.578,3 (727,06) 1.445,0
Αριθμός ασθενών με μεταγγίσεις συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (pRBC) εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Μονάδες pRBC που μεταγγίστηκαν εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	Σύνολο Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια	Διάμεση τιμή	33,6	34,2

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (N = 125)	Εκουλιζουμάμπη (N = 121)
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα κοκκιοκύτταρα	Διάμεση τιμή	93,8	92,4
Ασθενείς με οποιεσδήποτε καταστάσεις ^α της ΠΝΑ πριν από τη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Αναιμία		103 (82,4)	105 (86,8)
Αιματοουρία ή αιμοσφαιρινουρία		81 (64,8)	75 (62,0)
Απλαστική αναιμία		41 (32,8)	38 (31,4)
Νεφρική ανεπάρκεια		19 (15,2)	11 (9,1)
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο		7 (5,6)	6 (5,0)
Επιπλοκή κύησης		3 (2,4)	4 (3,3)
Άλλο ^β		27 (21,6)	13 (10,7)

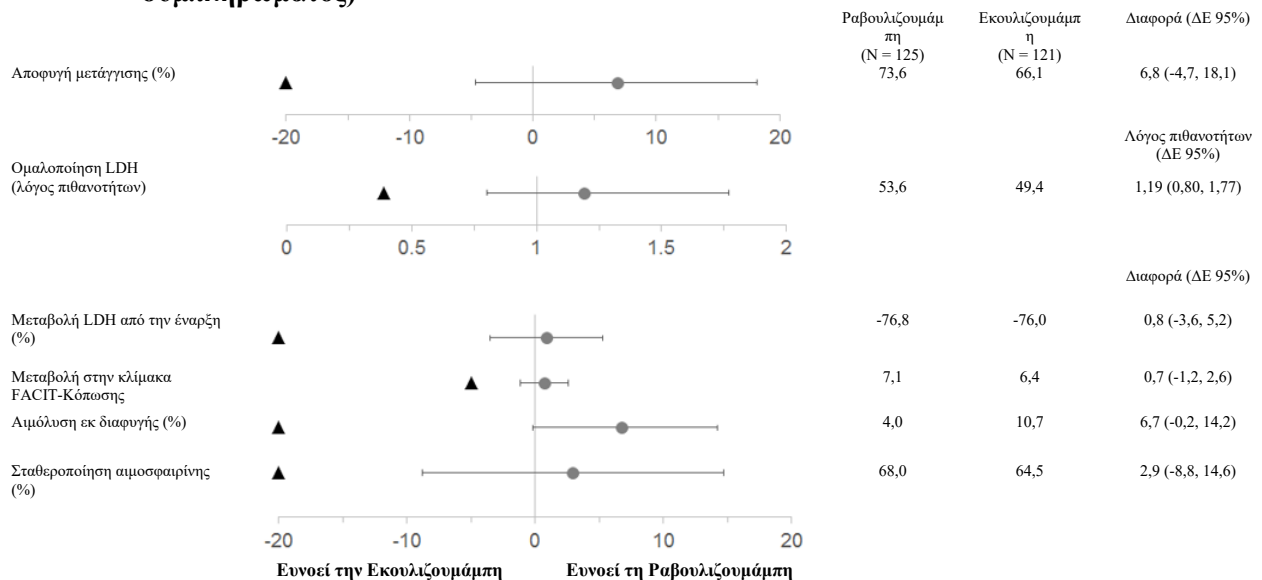
^α Με βάση το ιατρικό ιστορικό.

^β Η κατηγορία «Άλλο» όπως καθοριζόταν στο έντυπο καταγραφής περιστατικού περιλάμβανε θρομβοπενία, χρόνια νεφρική νόσο και πανκυτταροπενία, καθώς και μια σειρά άλλων καταστάσεων της υγείας.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αποφυγή μετάγγισης και η αιμόλυση όπως μετρήθηκε απευθείας από την ομαλοποίηση των επιπέδων της LDH (επίπεδα $LDH \leq 1 \times ULN$, το ULN για την LDH είναι 246 U/l). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στα επίπεδα της LDH, τη μεταβολή στην ποιότητα ζωής (κλίμακα λειτουργικής αξιολόγησης θεραπείας χρόνιας νόσου-κόπωσης [FACIT-Κόπωση]), το ποσοστό ασθενών με αιμόλυση εκ διαφυγής («breakthrough») και το ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένη αιμοσφαιρίνη.

Η ραβουλιζουμάμπη ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με την εκουλιζουμάμπη και για τα δύο συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, η αποφυγή της μετάγγισης pRBC σύμφωνα με τις καθοριζόμενες από το πρωτόκολλο κατευθυντήριες οδηγίες και η ομαλοποίηση της LDH από την ημέρα 29 έως την ημέρα 183 και για τα 4 βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Ανάλυση των συμπρωτευνόντων και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων – πλήρες σύνολο ανάλυσης (μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος)



Σημείωση: Το μαύρο τρίγωνο υποδεικνύει τα όρια μη κατωτερότητας και οι γκριζες κουκκίδες υποδεικνύουν σημειακές εκτιμήσεις

Σημείωση: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, FACIT = Λειτουργική αξιολόγηση θεραπείας χρόνιας νόσου.

Η τελική ανάλυση της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη περιλάμβανε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν ποτέ σε θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη (n = 244) και είχαν διάμεση διάρκεια θεραπείας 1.423 ημερών. Η τελική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη,

οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης, διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Μελέτη σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ που είχαν στο παρελθόν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη (ALXN1210-PNH-302)

Η μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη 26 εβδομάδων, φάσης 3, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 195 ασθενείς με ΠΝΑ που ήταν κλινικά σταθεροί ($LDH \leq 1,5 \times ULN$) αφού είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη τουλάχιστον για τους 6 προηγούμενους μήνες και ακολουθήθηκε από μια μακροχρόνια περίοδο επέκτασης κατά την οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ραβουλιζουμάμπη.

Το ιατρικό ιστορικό της ΠΝΑ ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη. Το ιστορικό μετάγγισης εντός 12 μηνών ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη και πάνω από το 87% των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας δεν είχε υποβληθεί σε μετάγγιση εντός 12 μηνών από την ένταξη στη μελέτη. Το μέσο συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν 60,05%, το μέσο συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα κοκκιοκύτταρα ήταν 83,30% και το μέσο συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα μονοκύτταρα ήταν 85,86%.

Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους ασθενείς με ΠΝΑ που εγγράφηκαν στη μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη, χωρίς να έχουν παρατηρηθεί εμφανείς κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Πίνακας 11: Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (N = 97)	Εκουλιζουμάμπη (N = 98)
Ηλικία (έτη) κατά τη διάγνωση της ΠΝΑ	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Ηλικία (έτη) κατά την πρώτη έγχυση στη μελέτη	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Φύλο (n, %)	Άνδρες Γυναίκες	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Προθεραπευτικά επίπεδα LDH	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Αριθμός ασθενών με μεταγγίσεις pRBC/ολικού αίματος εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Μονάδες pRBC/ολικού αίματος που μεταγγίστηκαν εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	Σύνολο Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Ασθενείς με οποιεσδήποτε καταστάσεις ^α της ΠΝΑ πριν από τη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Αναιμία		64 (66,0)	67 (68,4)
Αιματοουρία ή αιμοσφαιρινουρία		47 (48,5)	48 (49,0)
Απλαστική αναιμία		34 (35,1)	39 (39,8)
Νεφρική ανεπάρκεια		11 (11,3)	7 (7,1)
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο		3 (3,1)	6 (6,1)
Επιπλοκή κύησης		4 (4,1)	9 (9,2)
Άλλο ^β		14 (14,4)	14 (14,3)

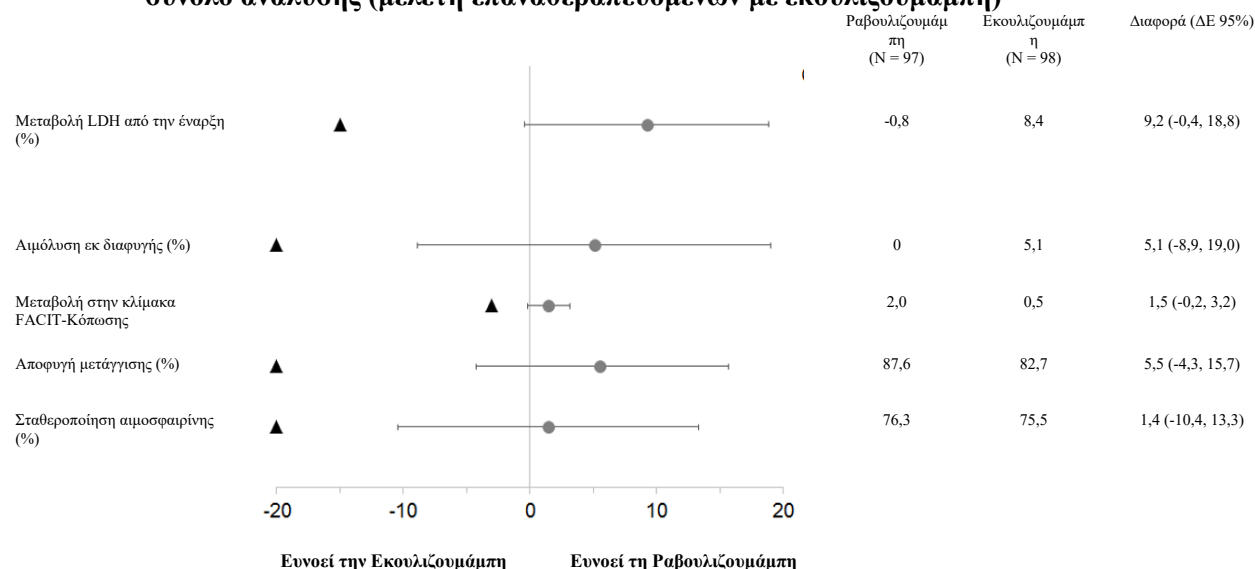
^α Με βάση το ιατρικό ιστορικό.

^β Η κατηγορία «Άλλο» περιλάμβανε ουδετεροπενία, νεφρική δυσλειτουργία και θρομβοπενία, καθώς και μια σειρά άλλων καταστάσεων της υγείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αιμόλυση όπως μετρήθηκε από την ποσοστιαία μεταβολή της LDH από την έναρξη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό ασθενών με αιμόλυση εκ διαφυγής, την ποιότητα ζωής (FACIT-Κόπωση), την αποφυγή μετάγγισης και το ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένη αιμοσφαιρίνη.

Η ραβουλιζουμάμπη ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με την εκουλιζουμάμπη για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, για την ποσοστιαία μεταβολή στην LDH από την έναρξη έως την ημέρα 183 και για τα 4 βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Σχήμα 2).

Σχήμα 2: Ανάλυση των πρωτευόντων και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων – πλήρες σύνολο ανάλυσης (μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη)



Σημείωση: Το μαύρο τρίγωνο υποδεικνύει τα όρια μη κατωτερότητας και η γκριζα κουκκίδα υποδεικνύει σημειακές εκτιμήσεις. Σημείωση: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης.

Η τελική ανάλυση της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη περιλάμβανε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν ποτέ σε θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη (n = 192) και είχαν διάμεση διάρκεια θεραπείας 968 ημερών. Η τελική ανάλυση επιβεβαίωσε ότι οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης, διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)

Μελέτη σε ενήλικους ασθενείς με aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Η μελέτη ενηλίκων ήταν μια πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη φάσης 3 που διενεργήθηκε σε ασθενείς με τεκμηριωμένο aHUS, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος πριν από την ένταξη στη μελέτη και είχαν ενδείξεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA). Η μελέτη αποτελούνταν από μια περίοδο αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων και οι ασθενείς επιτρεπόταν να ενταχθούν σε μια περίοδο επέκτασης για έως και 4,5 χρόνια.

Εγγράφηκαν συνολικά 58 ασθενείς με τεκμηριωμένο aHUS. Τα κριτήρια εγγραφής εξαιρούσαν τους ασθενείς που παρουσίαζαν TMA, λόγω ανεπάρκειας μιας δισιντεγκρίνης και μεταλλοπρωτεϊνάσης με μοτίβο θρομβοσπονδίνης τύπου 1, ανεπάρκεια μέλους 13 (ADAMTS13), αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο σχετιζόμενο με *Escherichia coli* που παράγει τοξίνη Shiga (STEC-HUS) και γενετικό έλλειμμα στον μεταβολισμό της κοβαλαμίνης C. Δύο ασθενείς εξαιρέθηκαν από το πλήρες σύνολο ανάλυσης λόγω επιβεβαιωμένης διάγνωσης STEC-HUS. Το ενενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών είχε εξωνεφρικά σημεία (καρδιαγγειακά, πνευμονικά, κεντρικού νευρικού συστήματος, γαστρεντερικά, δερματικά, σκελετικών μυών) ή συμπτώματα aHUS κατά την έναρξη.

Ο Πίνακας 12 παρουσιάζει τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους 56 ενήλικους ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη ALXN1210-aHUS-311 και οι οποίοι αποτελούσαν το πλήρες σύνολο ανάλυσης.

Πίνακας 12: Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ενηλίκων

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (N = 56)
Ηλικία (έτη) κατά τον χρόνο της πρώτης έγχυσης	Μέση τιμή (SD) Ελάχ. μέγ.	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Φύλο Άρρεν	n (%)	19 (33,9)
Φυλή Ασιάτες Λευκοί Άγνωστη/άλλη	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Ιστορικό μεταμόσχευσης	n (%)	8 (14,3)
Αιμοπετάλια ($10^9/l$) αίματος	n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	56 95,25 (18, 473)
Αιμοσφαιρίνη (g/l) αίματος	n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	56 85,00 (60,5, 140)
LDH (U/l) ορού	n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	56 508,00 (229,5, 3.249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	55 10,00 (4, 80)
Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς	N (%)	29 (51,8)
Ασθενείς σε επιλόχεια περίοδο	N (%)	8 (14,3)

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίζονται στον συνολικό αριθμό ασθενών.

Συντομογραφίες: eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, μέγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πλήρης ανταπόκριση της TMA κατά τη διάρκεια της Περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων, όπως αποδεικνύονταν από την ομαλοποίηση των αιματολογικών παραμέτρων (αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 150 \times 10^9/l$ και LDH ≤ 246 U/l) και τη βελτίωση κατά $\geq 25\%$ της κρεατινίνης του ορού σε σχέση με την έναρξη. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν όλα τα κριτήρια Πλήρους ανταπόκρισης TMA σε 2 χωριστές αξιολογήσεις που πραγματοποιούνταν σε διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων (28 ημερών) μεταξύ τους, καθώς και σε οποιαδήποτε ενδιάμεση μέτρηση.

Πλήρης ανταπόκριση TMA παρατηρήθηκε στους 30 από τους 56 ασθενείς (53,6%) κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων όπως παρατίθενται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13: Πλήρης ανταπόκριση TMA και Ανάλυση συνιστωσών πλήρους ανταπόκρισης TMA για την περίοδο αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων (ALXN1210-aHUS-311)

	Σύνολο	Ανταποκρινόμενος	
		n	Αναλογία (ΔΕ 95%) ^a
Πλήρης Ανταπόκριση TMA	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Συνιστώσες Πλήρους Ανταπόκρισης TMA			
Ομαλοποίηση αριθμού αιμοπεταλίων	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Ομαλοποίηση της LDH	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
$\geq 25\%$ βελτίωση της κρεατινίνης του ορού από την έναρξη	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Ομαλοποίηση αιματολογικών παραμέτρων	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a Τα ΔΕ 95% για την αναλογία βασίστηκαν στη μέθοδο ασυμπτωτικής προσέγγισης τύπου Gauss με διόρθωση συνέχειας.

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Πλήρης ανταπόκριση TMA παρατηρήθηκε σε έξι ακόμη ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης τις Ημέρες 169, 302, 401, 407, 1.247 και 1.359, οδηγώντας σε μια συνολική Πλήρη ανταπόκριση TMA στους 36 από τους 56 ασθενείς (64,3%, ΔΕ 95%: 50,8%, 77,7%) έως το τέλος της μελέτης. Η ανταπόκριση των μεμονωμένων συνιστωσών αυξήθηκε στους 48 (85,7%, ΔΕ 95%: 75,7%, 95,8%) ασθενείς για την ομαλοποίηση του αριθμού αιμοπεταλίων, στους 49 (87,5%, ΔΕ 95%: 77,9%, 97,1%) ασθενείς για την ομαλοποίηση της LDH και στους 37 (66,1%, ΔΕ 95%: 52,8%, 79,4%) ασθενείς για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Το διάμεσο διάστημα έως την Πλήρη ανταπόκριση TMA ήταν 86 ημέρες (7 έως 1.359 ημέρες). Ταχεία αύξηση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε μετά την έναρξη της ραβουλιζουμάμπης, αυξανόμενη από τα $118,52 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη στα $243,54 \times 10^9/l$ την Ημέρα 8 και παραμένοντας πάνω από τα $227 \times 10^9/l$ σε όλες τις επόμενες επισκέψεις στην περίοδο αρχικής αξιολόγησης (26 εβδομάδες). Παρομοίως, η μέση τιμή της LDH μειώθηκε από την έναρξη κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης (26 εβδομάδες).

Πάνω από τα δύο τρίτα του πληθυσμού ασθενών που είχαν κατά κύριο λόγο XNN Σταδίου 4 ή 5 κατά την έναρξη παρουσίασαν βελτίωση κατά 1 ή περισσότερα στάδια της XNN έως την Ημέρα 743 της μελέτης. Η βελτίωση στη νεφρική λειτουργία όπως μετρήθηκε με τον eGFR συνέχισε να είναι σταθερή έως το τέλος της μελέτης. Το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου εξακολούθησε να βελτιώνεται για πολλούς ασθενείς (19/30) μετά την επίτευξη της Πλήρους ανταπόκρισης TMA κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων.

Από τους 27 ασθενείς που δεν έχριζαν αιμοκάθαρση κατά την είσοδο στη μελέτη, 19 ασθενείς παρέμειναν εκτός αιμοκάθαρσης καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης και 8 ασθενείς ξεκίνησαν αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια της μελέτης, με 2 από αυτούς τους ασθενείς να διακόπτουν την αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ένας από τους ασθενείς που διέκοψε την αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης επέκτασης ξεκίνησε εκ νέου την αιμοκάθαρση και τη συνέχισε έως την ολοκλήρωση της μελέτης.

Πίνακας 14: Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για την περίοδο αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων της Μελέτης ALXN1210-aHUS-311

Παράμετροι	Μελέτη ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Αιματολογικές παράμετροι TMA, Ημέρα 183	Παρατηρηθείσα τιμή (n = 48)	Μεταβολή από την έναρξη (n = 48)
Αιμοπετάλια ($10^9/l$) αίματος		
Μέση τιμή (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Διάμεση τιμή	232,00	125,00
LDH (U/l) ορού		
Μέση τιμή (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Διάμεση τιμή	176,50	-310,75
Αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά ≥ 20 g/l από την έναρξη με αποτέλεσμα επιβεβαίωσης κατά τη διάρκεια της Περίοδου Αρχικής Αξιολόγησης n/m	40/56	
Αναλογία (ΔΕ 95%)*	0,714 (0,587, 0,842)	

Μεταβολή σταδίου XNN από την έναρξη, Ημέρα 183 Βελτίωση ^α n/m Αναλογία (ΔΕ 95%)* Επιδείνωση ^β n/m Αναλογία (ΔΕ 95%)*	32/47 0,681 (0,529, 0,809) 2/13 0,154 (0,019, 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Ημέρα 183	Παρατηρηθείσα τιμή (n = 48)	Μεταβολή από την έναρξη (n = 47)
Μέση τιμή (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Διάμεση τιμή	40,00	29,00

Σημείωση: n: αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα για συγκεκριμένη αξιολόγηση κατά την επίσκεψη της Ημέρας 183. m: αριθμός ασθενών που πληρούσαν το συγκεκριμένο κριτήριο. Το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) κατηγοριοποιείται με βάση το Στάδιο νεφρικής νόσου κατά το Εθνικό Ινστιτούτο Νεφρού των Η.Π.Α. Το Στάδιο 5 θεωρείται η χειρότερη κατηγορία, ενώ το Στάδιο 1 θεωρείται η καλύτερη κατηγορία. Η τιμή έναρξης προκύπτει με βάση την τελευταία διαθέσιμη τιμή eGFR πριν από την έναρξη της θεραπείας. Βελτίωση/επιδείνωση: σε σύγκριση με το στάδιο της XNN κατά την έναρξη. *Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (ΔΕ 95%) βασίζονται σε ακριβή όρια εμπιστοσύνης με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson. ^αΕξαιρούνται οι ασθενείς με XNN Σταδίου 1 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να βελτιωθούν. ^βΕξαιρούνται οι ασθενείς Σταδίου 5 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να επιδεινωθούν.

Συντομογραφίες: eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Η τελική ανάλυση της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη σε όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη για διάμεση διάρκεια θεραπείας 130,36 εβδομάδων επιβεβαίωσε ότι οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης, διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Γενικευμένη μυασθένεια gravis (gMG)

Μελέτη σε ενήλικους ασθενείς με gMG

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ραβουλιζουμάμπης σε ενήλικους ασθενείς με gMG αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3 (ALXN1210-MG-306). Στους ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτήν τη μελέτη επιτράπηκε, στη συνέχεια, να ενταχθούν σε μια περίοδο επέκτασης ανοικτής επισήμανσης, κατά τη διάρκεια της οποίας όλοι οι ασθενείς έλαβαν ραβουλιζουμάμπη.

Οι ασθενείς με gMG (ήδη διαγνωσθείσα για τουλάχιστον 6 μήνες) με θετική ορολογική εξέταση για αντισώματα έναντι των υποδοχέων ακετυλοχολίνης (AChR), κλινική ταξινόμηση κατηγορίας II έως IV κατά MGFA (Αμερικανικό Ίδρυμα για τη Μυασθένεια Gravis) και υπολειπόμενη συμπτωματολογία όπως τεκμηριωνόταν από συνολική βαθμολογία MG-ADL (Κλίμακα δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής με τη μυασθένεια gravis) ≥ 6 τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ραβουλιζουμάμπη (N = 86) είτε εικονικό φάρμακο (N = 89). Οι ασθενείς υπό αγωγή με ανοσοκατασταλτικά (κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφαινόλη μοφετίλ ή τακρόλιμους) επιτρεπόταν να συνεχίσουν την αγωγή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης, επιτρεπόταν η θεραπεία διάσωσης (συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών υψηλής δόσης, PE/PP ή IVIg), εάν κάποιος ασθενής παρουσίαζε κλινική επιδείνωση, όπως αυτή οριζόταν από το πρωτόκολλο της μελέτης.

Συνολικά 162 (92,6%) ασθενείς ολοκλήρωσαν την τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη περίοδο 26 εβδομάδων της μελέτης ALXN1210-MG-306. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 15. Η πλειονότητα (97%) των ασθενών που είχαν συμπεριληφθεί στη μελέτη είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με τουλάχιστον μία ανοσοτροποποιητική αγωγή συμπεριλαμβανομένων των αγωγών με ανοσοκατασταλτικά, της PE/PP ή της IVIg κατά τα τελευταία δύο έτη πριν από την ένταξη στη μελέτη.

Πίνακας 15: Χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη στη μελέτη ALXN1210-MG-306

Παράμετρος	Στατιστική	Εικονικό φάρμακο (N = 89)	Ραβουλιζουμάμπη (N = 86)
Φύλο	n (%)		
Άνδρες		44 (49,4)	42 (48,8)
Γυναίκες		45 (50,6)	44 (51,2)
Ηλικία κατά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης (έτη)	Μέση τιμή (SD) (ελάχ., μέγ.)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών) κατά την ένταξη στη μελέτη	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Διάρκεια της MG μετά τη διάγνωση (έτη)	Μέση τιμή (SD) (ελάχ., μέγ.) Διάμεση τιμή	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Βαθμολογία MG-ADL κατά την έναρξη	Μέση τιμή (SD) (ελάχ., μέγ.) Διάμεση τιμή	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Βαθμολογία QMG κατά την έναρξη	Μέση τιμή (SD) (ελάχ., μέγ.) Διάμεση τιμή	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
Ταξινόμηση κατά MGFA κατά την έναρξη	n (%)		
Κατηγορία II (ήπια αδυναμία)		39 (44)	39 (45)
Κατηγορία III (μέτρια αδυναμία)		45 (51)	41 (48)
Κατηγορία IV (βαριά αδυναμία)		5 (6)	6 (7)
Τυχόν προηγούμενη διασωλήνωση μετά τη διάγνωση (κατηγορία V κατά MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Αριθμός ασθενών με προηγούμενη κρίση MG μετά τη διάγνωση^α	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Αριθμός σταθερών αγωγών^β με ανοσοκατασταλτικά κατά την ένταξη στη μελέτη	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^α Οι πληροφορίες για προηγούμενη κρίση MG συλλέχθηκαν στο πλαίσιο λήψης ιατρικού ιστορικού και δεν αξιολογήθηκαν, σύμφωνα με τον ορισμό στο κλινικό πρωτόκολλο.

^β Στις αγωγές με ανοσοκατασταλτικά περιλαμβάνονται: κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη, κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη, μυκοφαινόλη μοφετίλ ή τακρόλιμους.

Συντομογραφίες: μέγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο, MG = μυασθένεια gravis, MG-ADL = κλίμακα δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής με τη μυασθένεια gravis, MGFA = Αμερικανικό Ίδρυμα για τη Μυασθένεια Gravis, QMG = ποσοτικοποιημένη βαθμολογία για τη μυασθένεια gravis, SD = τυπική απόκλιση

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή από την έναρξη έως την Εβδομάδα 26 στη συνολική βαθμολογία MG-ADL.

Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, που επίσης αξιολογούσαν μεταβολές από την έναρξη έως την Εβδομάδα 26, συμπεριλάμβαναν τη μεταβολή στη συνολική βαθμολογία QMG (ποσοτικοποιημένη βαθμολογία για τη μυασθένεια gravis), του ποσοστού των ασθενών με βελτιώσεις τουλάχιστον 5 και 3 μονάδων στις συνολικές βαθμολογίες QMG και MG-ADL, αντίστοιχα, καθώς και των μεταβολών στις αξιολογήσεις της ποιότητας ζωής.

Η ραβουλιζουμάμπη κατέδειξε στατιστικά σημαντική μεταβολή στη συνολική βαθμολογία MG-ADL σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα πρωτεύοντων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Ανάλυση πρωτεύοντων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας

Καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 26	Εικονικό φάρμακο (N = 89)	Ραβουλιζουμάμπη (N = 86) Μέση τιμή LS (SEM)	Στατιστικό στοιχείο για σύγκριση	Επίδραση θεραπείας (ΔΕ 95%)	Τιμή p (με χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων μεικτού
--	---------------------------	--	----------------------------------	-----------------------------	--

	Μέση τιμή LS (SEM)				μοντέλου επιδράσεων)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Διαφορά στη μεταβολή από την έναρξη	-1,6 (-2,6, -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Διαφορά στη μεταβολή από την έναρξη	-2,0 (-3,2, -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Διαφορά στη μεταβολή από την έναρξη	-1,7 (-3,4, 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-Κόπωση	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Διαφορά στη μεταβολή από την έναρξη	-2,2 (-6,9, 2,6)	0,3734 ^a

^a Το καταληκτικό σημείο δεν ελέγχθηκε επίσημα ως προς τη στατιστική σημασία. Αναφέρθηκε ονομαστική τιμή p. Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LS = μέθοδος ελαχίστων τετραγώνων, MG-ADL = κλίμακα δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής με τη μυασθένεια gravis, MG-QoL15r = αναθεωρημένη κλίμακα 15 στοιχείων για την ποιότητα ζωής στη μυασθένεια gravis, Neuro-QoL-Κόπωση = κλίμακα ποιότητας ζωής σε νευρολογικές διαταραχές-τομέας κόπωσης, QMG = ποσοτικοποιημένη βαθμολογία της μυασθένειας gravis, SEM = τυπικό σφάλμα μέσης τιμής.

Στη μελέτη ALXN1210-MG-306, ως κλινικά ανταποκριθείς στη συνολική βαθμολογία MG-ADL ορίστηκε ο συμμετέχων που είχε βελτίωση κατά τουλάχιστον 3 μονάδες. Το ποσοστό των κλινικά ανταποκριθέντων την Εβδομάδα 26 ήταν 56,7% για τη ραβουλιζουμάμπη σε σύγκριση με 34,1% για το εικονικό φάρμακο (ονομαστική τιμή p = 0,0049). Ως κλινικά ανταποκριθείς στη συνολική βαθμολογία QMG ορίστηκε ο συμμετέχων που είχε βελτίωση κατά τουλάχιστον 5 μονάδες. Το ποσοστό των κλινικά ανταποκριθέντων την Εβδομάδα 26 ήταν 30,0% για τη ραβουλιζουμάμπη σε σύγκριση με 11,3% για το εικονικό φάρμακο (p = 0,0052).

Ο Πίνακας 17 παρουσιάζει μια επισκόπηση των ασθενών με κλινική επιδείνωση και των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία διάσωσης κατά την τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη περίοδο 26 εβδομάδων.

Πίνακας 17: Κλινική επιδείνωση και θεραπεία διάσωσης

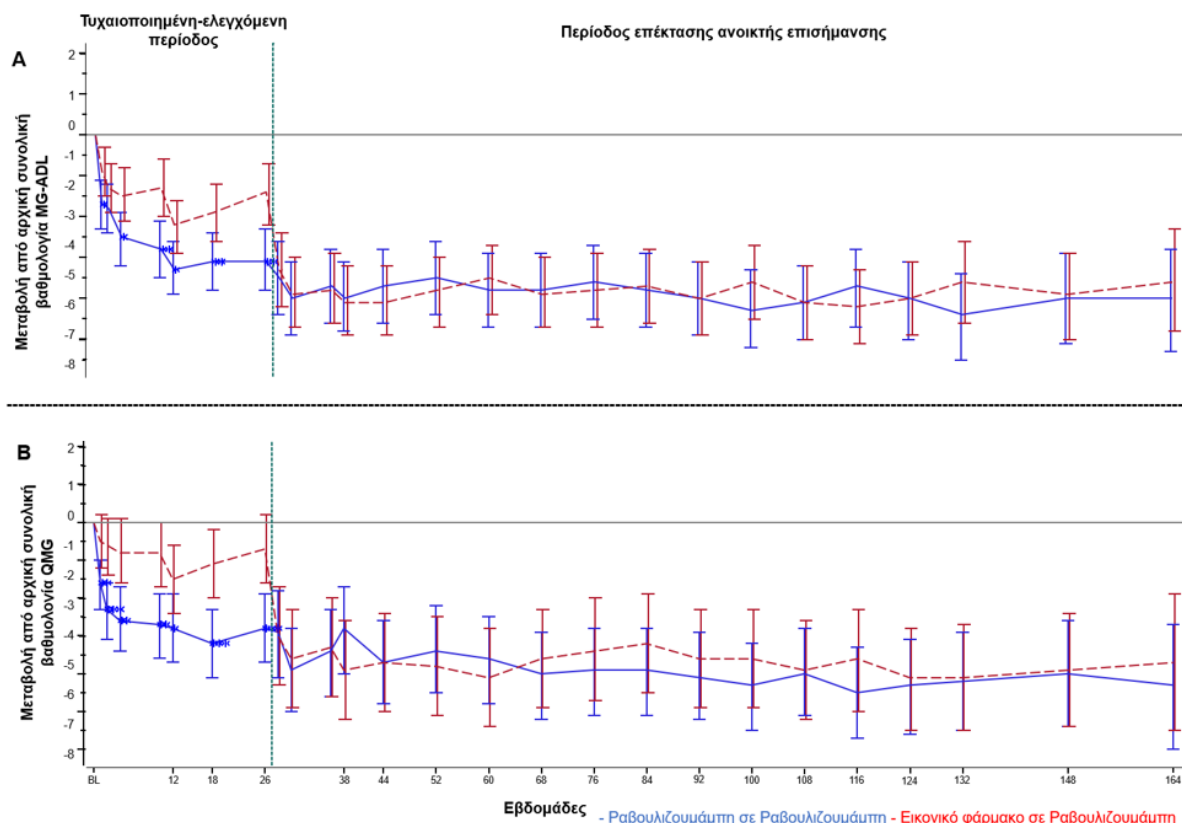
Μεταβλητή	Στατιστικό στοιχείο	Εικονικό φάρμακο (N = 89)	Ραβουλιζουμάμπη (N = 86)
Συνολικός αριθμός ασθενών με κλινική επιδείνωση	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Συνολικός αριθμός ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία διάσωσης ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Η θεραπεία διάσωσης περιλάμβανε κορτικοστεροειδές υψηλής δόσης, ανταλλαγή πλάσματος/πλάσμοφαίρεση ή ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη.

Στους ασθενείς που αρχικά είχαν λάβει ULTOMIRIS κατά την τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη περίοδο και συνέχισαν να λαμβάνουν ULTOMIRIS έως τις 164 εβδομάδες της περιόδου επέκτασης ανοικτής επισήμανσης, η επίδραση της θεραπείας συνέχισε να διατηρείται (Σχήμα 3). Στους ασθενείς που αρχικά είχαν λάβει εικονικό φάρμακο κατά την τυχαιοποιημένη-ελεγχόμενη περίοδο 26 εβδομάδων και ξεκίνησαν τη θεραπεία με ULTOMIRIS κατά την περίοδο επέκτασης ανοικτής επισήμανσης, παρατηρήθηκε μια ταχεία και διατηρούμενη ανταπόκριση στη θεραπεία σε όλα τα καταληκτικά σημεία

συμπεριλαμβανομένων των MG-ADL και QMG (Σχήμα 3) για μια διάμεση διάρκεια θεραπείας περίπου 2 ετών.

Σχήμα 3: Μεταβολή από την αρχική τιμή της τυχαιοποιημένης-ελεγχόμενης περιόδου στη συνολική βαθμολογία MG-ADL (A) και στη συνολική βαθμολογία QMG (B) έως και την εβδομάδα 164 (μέση τιμή και ΔΕ 95%)



Σημείωση: Οι αριθμοί της τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης περιόδου βασίζονται σε δεδομένα από 175 ασθενείς. Οι αριθμοί της περιόδου επέκτασης ανοικτής επισήμανσης βασίζονται σε δεδομένα από 161 ασθενείς.

Συνοτομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, MG-ADL = κλίμακα δραστηριοτήτων καθημερινής ζωής με τη μυασθένεια gravis, QMG = ποσοτικοποιημένη βαθμολογία για τη μυασθένεια gravis

Στην περίοδο επέκτασης ανοικτής επισήμανσης της μελέτης, οι ιατροί είχαν τη δυνατότητα να προσαρμόσουν τις αγωγές με ανοσοκατασταλτικά. Στο τέλος της περιόδου επέκτασης ανοικτής επισήμανσης (η διάμεση διάρκεια της θεραπείας με ULTOMIRIS τόσο κατά την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη περίοδο όσο και κατά την περίοδο επέκτασης ανοικτής επισήμανσης ήταν 759 ημέρες), το 30,1% των ασθενών μείωσαν την ημερήσια δόση της αγωγής τους με κορτικοστεροειδές και το 12,4% των ασθενών σταμάτησαν την αγωγή με κορτικοστεροειδές. Ο πιο συχνός λόγος μεταβολής στις αγωγές με κορτικοστεροειδή ήταν η βελτίωση των συμπτωμάτων της MG κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη.

Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD)

Μελέτη σε ενήλικους ασθενείς με NMOSD

Η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης σε ενήλικους ασθενείς με NMOSD θετική για αντισώματα κατά της AQP4 αξιολογήθηκε σε μια παγκόσμια κλινική μελέτη ανοικτής επισήμανσης (ALXN1210-NMO-307).

Στη μελέτη ALXN1210-NMO-307 εγγράφηκαν 58 ενήλικοι ασθενείς με NMOSD που ήταν θετικοί σε ορολογική εξέταση για αντισώματα κατά της AQP4, είχαν τουλάχιστον 1 υποτροπή τους τελευταίους 12 μήνες πριν την περίοδο διαλογής και βαθμολογία ≤ 7 στη διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας

(EDSS). Για την εγγραφή δεν απαιτούνταν προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες (IST) και το 51,7% των ασθενών ήταν υπό μονοθεραπεία με ραβουλιζουμάμπη. Οι ασθενείς υπό αγωγή με επιλεγμένες IST (δηλαδή, κορτικοστεροειδή, αζαθειοπρίνη, μυκοφαινόλη μοφετίλ, τακρόλιμους) επιτρεπόταν να συνεχίσουν την αγωγή σε συνδυασμό με ραβουλιζουμάμπη, με την προϋπόθεση σταθερής δοσολογίας μέχρι να φτάσουν την Εβδομάδα 106 στη μελέτη. Επίσης, επιτρεπόταν η οξεία αγωγή για την αντιμετώπιση υποτροπών (συμπεριλαμβανομένων κορτικοστεροειδών υψηλής δόσης, PE/PP και IVIg) εάν κάποιος ασθενής παρουσίαζε υποτροπή κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Οι ασθενείς που περιλαμβάνονταν στη μελέτη είχαν μέση ηλικία 47,4 ετών (που κυμαινόταν από τα 18 έως τα 74 έτη) και οι περισσότεροι από αυτούς ήταν γυναίκες (90%). Η διάμεση ηλικία κατά την αρχική κλινική εικόνα της NMOSD ήταν τα 42,5 έτη, που κυμαινόταν από τα 16 έως τα 73 έτη. Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη παρουσιάζονται στον Πίνακα 18.

Πίνακας 18: Ιστορικό νόσου ασθενών και χαρακτηριστικά νόσου κατά την έναρξη στη μελέτη ALXN1210-NMO-307

Μεταβλητή	Στατιστική	ALXN1210-NMO-307 Ραβουλιζουμάμπη (N = 58)
Χρόνος από την αρχική κλινική εικόνα της NMOSD έως την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης (έτη)	Μέση τιμή (SD)	5,2 (6,38)
	Διάμεση τιμή	2,0
	ελάχ. μέγ.	0,19, 24,49
Ετησιοποιημένη ARR ιστορικού εντός 24 μηνών πριν τη διαλογή	Μέση τιμή (SD)	1,87 (1,59)
	Διάμεση τιμή	1,44
	ελάχ. μέγ.	0,5, 6,9
Βαθμολογία HAI κατά την έναρξη	Μέση τιμή (SD)	1,2 (1,42)
	Διάμεση τιμή	1,0
	ελάχ. μέγ.	0, 7
Βαθμολογία EDSS κατά την έναρξη	Μέση τιμή (SD)	3,30 (1,58)
	Διάμεση τιμή	3,25
	ελάχ. μέγ.	0,0, 7,0
Τυχόν ιστορικό χρήσης ριτουξιμάμπης	n (%)	21 (36,2)
Αριθμός ασθενών που λάμβαναν μόνο σταθερή δόση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη στη μελέτη	n (%)	12 (20,7)
Αριθμός ασθενών που δεν λάμβαναν IST κατά την έναρξη στη μελέτη	n (%)	30 (51,7)

Συντομογραφίες: ARR = ετησιοποιημένη συχνότητα υποτροπών, EDSS = διευρυμένη κλίμακα κατάστασης αναπηρίας, HAI = δείκτης ικανότητας βάδισης Hauser, IST = ανοσοκατασταλτική θεραπεία, μέγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο, NMOSD = διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας, SD = τυπική απόκλιση.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ALXN1210-NMO-307 ήταν ο χρόνος έως την πρώτη επικυρωμένη υποτροπή εντός της μελέτης, όπως καθορίστηκε από ανεξάρτητη επιτροπή επικύρωσης. Δεν παρατηρήθηκε επικυρωμένη υποτροπή εντός της μελέτης στους ασθενείς που λάμβαναν ραβουλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύριας περιόδου θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς που λάμβαναν ραβουλιζουμάμπη παρέμειναν ελεύθεροι υποτροπής για τη διάμεση περίοδο παρακολούθησης των 90,93 εβδομάδων. Οι ασθενείς που λάμβαναν ραβουλιζουμάμπη παρουσίασαν συνεπές αποτέλεσμα ελευθερίας από υποτροπές για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο με ή χωρίς συγχρηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

Η ραβουλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί για την οξεία αντιμετώπιση των υποτροπών σε ασθενείς με NMOSD.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ)

Μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (ALXN1210-PNH-304)

Η παιδιατρική μελέτη (ALXN1210-PNH-304) είναι μια πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη φάσης 3 η οποία πραγματοποιήθηκε σε επαναθεραπευόμενους με εκουλιζουμάμπη και σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς του συμπληρώματος παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ. Από τα ενδιάμεσα αποτελέσματα, συνολικά 13 παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου αξιολόγησης (26 εβδομάδες) της μελέτης ALXN1210-PNH-304. Πέντε από τους 13 ασθενείς δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και 8 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη πριν ενταχθούν στη μελέτη.

Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 12 και 17 ετών κατά την πρώτη έγχυση (μέση ηλικία: 14,4 έτη), με 2 ασθενείς κάτω των 12 ετών (11 ετών και 9 ετών). Οκτώ από τους 13 ασθενείς ήταν γυναίκες. Το μέσο βάρος κατά την έναρξη ήταν 56 kg και κυμαινόταν μεταξύ 37 και 72 kg. Ο Πίνακας 19 παρουσιάζει το ιστορικό της νόσου και τα χαρακτηριστικά που είχαν κατά την έναρξη οι παιδιατρικοί ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ALXN1210-PNH-304.

Πίνακας 19: Ιστορικό νόσου και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη (πλήρες σύνολο ανάλυσης)

Μεταβλητή	Πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολείς του συμπληρώματος ασθενείς (N = 5)	Επαναθεραπευόμενοι με εκουλιζουμάμπη ασθενείς (N = 8)
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια (%) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	(N = 4) 40,05 (6,9, 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2, 85,4)
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα κοκκιοκύτταρα (%) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	78,30 (36,8, 99,0)	91,60 (20,3, 97,6)
Αριθμός ασθενών με μεταγγίσεις rRBC/ολικού αίματος εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Αριθμός μεταγγίσεων rRBC/ολικού αίματος εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση Σύνολο Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	10 5,0 (4, 6)	2 1,0 (1, 1)
Μονάδες rRBC/ολικού αίματος που μεταγγίστηκαν εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση Σύνολο Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	14 7,0 (3, 11)	2 2,0 (2, 2)
Ασθενείς με οποιεσδήποτε καταστάσεις της ΠΝΑ πριν από τη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης, n (%)	5 (100)	8 (100)
Αναιμία	2 (40,0)	5 (62,5)
Αιματοουρία ή αιμοσφαιρινουρία	2 (40,0)	5 (62,5)
Απλαστική αναιμία	3 (60,0)	1 (12,5)
Νεφρική ανεπάρκεια	2 (40,0)	2 (25,0)
Άλλο ^a	0	1 (12,5)
Προθεραπευτικά επίπεδα LDH (U/l) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	588,50 (444, 2.269,7)	251,50 (140,5, 487)

^a Άλλες καταστάσεις της ΠΝΑ αναφέρθηκαν ως «έμφραγμα νεφρού και σπληνός» και «πολλαπλές βλάβες ανησυχητικές για εμβολική διεργασία».

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίστηκαν στον συνολικό αριθμό ασθενών σε κάθε κοόρτη.

Συντομογραφίες: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, μέγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο, ΠΝΑ = παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, rRBC = συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, RBC = ερυθρά αιμοσφαίρια.

Βάσει του σωματικού βάρους, οι ασθενείς έλαβαν μια δόση έναρξης της ραβουλιζουμάμπης την ημέρα 1, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης την ημέρα 15 και στη συνέχεια μία φορά κάθε 8 εβδομάδες (q8w) για ασθενείς που ζύγιζαν ≥ 20 kg ή μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (q4w) για ασθενείς που ζύγιζαν

< 20 kg. Για ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη υπό αγωγή με εκουλιζουμάμπη, η ημέρα 1 της θεραπείας της μελέτης προγραμματίστηκε να λάβει χώρα 2 εβδομάδες από την τελευταία δόση εκουλιζουμάμπης του ασθενούς.

Το δοσολογικό σχήμα της ραβουλιζουμάμπης με βάση το σωματικό βάρος παρείχε άμεση, πλήρη και διατηρούμενη αναστολή του τελικού συμπληρώματος καθ' όλη την περίοδο αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων ανεξάρτητα από προηγούμενη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Μετά την έναρξη της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης της ραβουλιζουμάμπης στον ορό επιτεύχθηκαν αμέσως μετά την πρώτη δόση και διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων και στις δύο κοόρτες. Δεν υπήρξαν συμβάντα αιμόλυσης εκ διαφυγής στη μελέτη και κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα ελεύθερης C5 μετά την έναρξη πάνω από 0,5 µg/ml.

Η μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDH από την έναρξη ήταν -47,91% την ημέρα 183 στην κοόρτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος και παρέμεινε σταθερή στην κοόρτη των επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων. Το εξήντα τοις εκατό (3/5) των πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος ασθενών και το 75% (6/8) των επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη ασθενών αντίστοιχα πέτυχαν σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης έως την εβδομάδα 26. Αποφυγή μετάγγισης επιτεύχθηκε από το 84,6% (11/13) των ασθενών κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων. Αυτά τα ενδιάμεσα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 20 παρακάτω.

Πίνακας 20: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας από την παιδιατρική μελέτη σε ασθενείς με ΠΝΑ (ALXN1210-PNH-304) – περίοδος αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων

Καταληκτικό σημείο	Ραβουλιζουμάμπη (Πρωτοθεραπευόμενοι, N = 5)	Ραβουλιζουμάμπη (Μετάβαση, N = 8)
Ποσοστιαία μεταβολή της LDH από την έναρξη Μέση τιμή (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Ποσοστό αποφυγής μετάγγισης (95% CI)	60,0 (14,66, 94,73)	100,0 (63,06, 100,00)
Ποσοστό σταθεροποίησης αιμοσφαιρίνης (95% CI)	60,0 (14,66, 94,73)	75 (34,91, 96,81)
Αιμόλυση εκ διαφυγής (%)	0	0

Συντομογραφίες: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση

Τα στοιχεία μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας έως το τέλος της μελέτης για μια περίοδο διάμεσης διάρκειας θεραπείας 915 ημερών έδειξαν μια διατηρούμενη ανταπόκριση στη θεραπεία σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ.

Βάσει δεδομένων από αυτά τα ενδιάμεσα στοιχεία, η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ φαίνεται να είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ.

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)

Η χρήση του Ultomiris σε παιδιατρικούς ασθενείς για τη θεραπεία του aHUS υποστηρίζεται από στοιχεία από μία παιδιατρική κλινική μελέτη (εγγράφηκαν συνολικά 31 ασθενείς με τεκμηριωμένο aHUS. Στο πλήρες σύνολο ανάλυσης συμπεριλήφθηκαν 28 ασθενείς ηλικίας από 10 μηνών έως 17 ετών).

Μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Η παιδιατρική μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, μονού σκέλους, φάσης 3 μελέτη 26 εβδομάδων η οποία διενεργήθηκε σε παιδιατρικούς ασθενείς και οι ασθενείς επιτρεπόταν να ενταχθούν σε μια περίοδο επέκτασης για έως και 4,5 χρόνια.

Εντάχθηκαν συνολικά 24 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, με τεκμηριωμένη διάγνωση aHUS και στοιχεία TMA, εκ των οποίων οι 20 συμπεριλήφθηκαν στο Πλήρες

σύνολο ανάλυσης. Τα κριτήρια ένταξης εξαιρούσαν τους ασθενείς που παρουσίαζαν TMA λόγω ανεπάρκειας μιας δισιντεγκρίνης και μεταλλοπρωτεϊνάσης με μοτίβο θρομβοσπονδίνης τύπου 1, ανεπάρκεια μέλους 13 (ADAMTS13), STEC-HUS και γενετικό έλλειμμα στον μεταβολισμό της κοβαλαμίνης C. Σε τέσσερις ασθενείς χορηγήθηκαν 1 ή 2 δόσεις, αλλά στη συνέχεια, διέκοψαν τη θεραπεία και εξαιρέθηκαν από το πλήρες σύνολο ανάλυσης λόγω του ότι δεν επιβεβαιώθηκε η καταλληλότητα ως προς το aHUS. Το συνολικό μέσο σωματικό βάρος κατά την έναρξη ήταν 21,2 kg. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν στην κατηγορία σωματικού βάρους έναρξης ≥ 10 έως < 20 kg. Η πλειονότητα των ασθενών (70,0%) είχε προθεραπευτικά εξωνεφρικά σημεία (καρδιαγγειακά, πνευμονικά, κεντρικού νευρικού συστήματος, γαστρεντερικά, δερματικά, σκελετικών μυών) ή συμπτώματα aHUS κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 35,0% (n = 7) των ασθενών είχε XNN Σταδίου 5.

Εντάχθηκαν συνολικά 10 ασθενείς, οι οποίοι μετέβησαν από τη λήψη εκουλιζουμάμπης στη λήψη ραβουλιζουμάμπης, είχαν τεκμηριωμένη διάγνωση aHUS και στοιχεία TMA. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν κλινική ανταπόκριση στην εκουλιζουμάμπη πριν την ένταξη (δηλαδή LDH $< 1,5 \times \text{ULN}$ και αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 150.000/\mu\text{l}$ και eGFR $> 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Συνεπώς, δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση της ραβουλιζουμάμπης σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην εκουλιζουμάμπη.

Ο Πίνακας 21 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των παιδιατρικών ασθενών που εντάχθηκαν στη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312.

Πίνακας 21: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (Πρωτοθεραπευόμενοι, N = 20)	Ραβουλιζουμάμπη (Μετάβαση, N = 10)
Κατηγορία ηλικίας (έτη) κατά τη στιγμή της πρώτης έγχυσης	n (%)		
Γέννηση έως < 2 έτη		4 (20,0)	1 (10,0)
2 έως < 6 έτη		9 (45,0)	1 (10,0)
6 έως < 12 έτη		5 (25,0)	1 (10,0)
12 έως < 18 έτη		2 (10,0)	7 (70,0)
Φύλο	n (%)		
Άρρεν		8 (40,0)	9 (90,0)
Φυλή ^a	n (%)		
Ιθαγενείς Ινδιάνοι της Αμερικής ή ιθαγενείς της Αλάσκας		1 (5,0)	0 (0,0)
Ασιάτες		5 (25,0)	4 (40,0)
Μαύροι ή Αφροαμερικανοί		3 (15,0)	1 (10,0)
Λευκοί		11 (55,0)	5 (50,0)
Άγνωστη		1 (5,0)	0 (0,0)
Ιστορικό μεταμόσχευσης	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Αιμοπετάλια ($10^9/\text{l}$) αίματος	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Αιμοσφαιρίνη (g/l)	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (U/l)	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	1.963,0 (772, 4.985)	206,5 (138,5, 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Έχρηξαν αιμοκάθαρσης κατά την έναρξη	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίζονται στον συνολικό αριθμό ασθενών.

^a Μπορούν να επιλεγθούν πολλαπλές φυλές για τους ασθενείς.

Συντομογραφίες: eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, μέγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η Πλήρης ανταπόκριση TMA κατά τη διάρκεια της Περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων, όπως αποδεικνύονταν από την ομαλοποίηση των αιματολογικών παραμέτρων (αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 150 \times 10^9/\text{l}$ και LDH $\leq 246 \text{ U/l}$) και τη βελτίωση κατά $\geq 25\%$ της κρεατινίνης του ορού σε σχέση με την έναρξη στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν όλα τα κριτήρια Πλήρους ανταπόκρισης TMA σε

2 χωριστές αξιολογήσεις που πραγματοποιούνταν σε διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων (28 ημερών) μεταξύ τους, καθώς και σε οποιαδήποτε ενδιάμεση μέτρηση.

Πλήρης ανταπόκριση TMA παρατηρήθηκε στους 15 από τους 20 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (75,0%) κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων όπως παρατίθεται στον Πίνακα 22.

Πίνακας 22: Πλήρης ανταπόκριση TMA και ανάλυση των συνιστωσών πλήρους ανταπόκρισης TMA κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων (ALXN1210-aHUS-312)

	Σύνολο	Ανταποκρινόμενος	
		n	Αναλογία (ΔΕ 95%) ^a
Πλήρης ανταπόκριση TMA	20	15	0,750 (0,509, 0,913)
Συνιστώσες πλήρους ανταπόκρισης TMA			
Ομαλοποίηση αριθμού αιμοπεταλίων	20	19	0,950 (0,751, 0,999)
Ομαλοποίηση της LDH	20	18	0,900 (0,683, 0,988)
≥25% βελτίωση της κρεατινίνης ορού από την έναρξη	20	16	0,800 (0,563, 0,943)
Ομαλοποίηση αιματολογικών παραμέτρων	20	18	0,900 (0,683, 0,988)

^a Τα ΔΕ 95% για την αναλογία βασίστηκαν στη μέθοδο ασυμπτωτικής προσέγγισης τύπου Gauss με διόρθωση συνέχειας.

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Η Πλήρης ανταπόκριση TMA κατά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης επιτεύχθηκε σε ένα διάμεσο διάστημα 30 ημερών (15 έως 99 ημερών). Όλοι οι ασθενείς με Πλήρη ανταπόκριση TMA διατήρησαν την ανταπόκριση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης, με συνεχείς βελτιώσεις να παρατηρούνται στη νεφρική λειτουργία. Αύξηση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε ταχέως μετά την έναρξη της ραβουλιζουμάμπης, αυξανόμενη από τα $71,70 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη στα $302,41 \times 10^9/l$ την Ημέρα 8 και παραμένοντας πάνω από τα $304 \times 10^9/l$ σε όλες τις επόμενες επισκέψεις μετά την Ημέρα 22 στην περίοδο αρχικής αξιολόγησης (26 εβδομάδες).

Πλήρης ανταπόκριση TMA παρατηρήθηκε σε τρεις ακόμη ασθενείς κατά τη διάρκεια της περιόδου επέκτασης την Ημέρα 295 για 2 ασθενείς και την Ημέρα 351 για 1 ασθενή, οδηγώντας στην επίτευξη Πλήρους ανταπόκρισης TMA σε 18 από τους 20 παιδιατρικούς ασθενείς (90%, ΔΕ 95%: 68,3%, 98,8%) έως το τέλος της μελέτης. Η ανταπόκριση των μεμονωμένων συνιστωσών αυξήθηκε στους 19 από τους 20 (95,0%, ΔΕ 95%: 75,1%, 99,9%) ασθενείς για την ομαλοποίηση του αριθμού αιμοπεταλίων, στους 19 από τους 20 (95,0%, 95% ΔΕ: 75,1%, 99,9%) ασθενείς για την ομαλοποίηση της LDH και στους 18 από τους 20 (90,0%, 95% ΔΕ: 68,3%, 98,8%) ασθενείς για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Και οι 7 ασθενείς που έχρηζαν αιμοκάθαρσης κατά την είσοδο στη μελέτη μπόρεσαν να διακόψουν την αιμοκάθαρση. Οι 6 από αυτούς το είχαν ήδη κάνει έως την Ημέρα 36. Κανένας ασθενής δεν ξεκίνησε ούτε ξεκίνησε εκ νέου αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Για τους 16 ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα αναφοράς και δεδομένα για την Εβδομάδα 52 (Ημέρα 351), 16 ασθενείς σημείωσαν βελτίωση στο στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) σε σύγκριση με την έναρξη. Οι ασθενείς με διαθέσιμα δεδομένα έως το τέλος της μελέτης συνέχισαν να έχουν βελτιώσεις ή να μην έχουν καμία μεταβολή στο στάδιο της XNN. Η βελτίωση στη νεφρική λειτουργία όπως μετρήθηκε με τον eGFR συνέχισε να είναι σταθερή έως το τέλος της μελέτης. Ο Πίνακας 23 συνοψίζει τα δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312.

Πίνακας 23: Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για την περίοδο αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων για τη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312

Παράμετροι	Μελέτη ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Αιματολογικές παράμετροι TMA, Ημέρα 183	Παρατηρηθείσα τιμή (n = 17)	Μεταβολή από την έναρξη (n = 17)
Αιμοπετάλια ($10^9/l$) αίματος		
Μέση τιμή (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Διάμεση τιμή	318,00	247,00
LDH (U/l) ορού		

Παράμετροι	Μελέτη ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	262,41 (59,995) 247,00	-2.044,13 (1.328,059) -1851,50
Αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά ≥ 20 g/l από την έναρξη με αποτέλεσμα επιβεβαίωσης κατά τη διάρκεια της Περιόδου αρχικής αξιολόγησης n/m αναλογία (95% CI)*	17/20 0,850 (0,621, 0,968)	
Μεταβολή σταδίου XNN από την έναρξη, Ημέρα 183 Βελτίωση ^a n/m Αναλογία (95% CI)* Επιδείνωση ^b n/m Αναλογία (95% CI)*	15/17 0,882 (0,636, 0,985) 0/11 0,000 (0,000, 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Ημέρα 183	Παρατηρηθείσα τιμή (n = 17)	Μεταβολή από την έναρξη (n = 17)
Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	108,5 (56,87) 108,0	85,4 (54,33) 80,0

Σημείωση: n: αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα για συγκεκριμένη αξιολόγηση κατά την επίσκεψη της Ημέρας 183. m: αριθμός ασθενών που πληρούσαν το συγκεκριμένο κριτήριο. Το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) κατηγοριοποιείται με βάση το Στάδιο νεφρικής νόσου κατά το Εθνικό Ινστιτούτο Νεφρού των Η.Π.Α. Το Στάδιο 1 θεωρείται η καλύτερη κατηγορία, ενώ το Στάδιο 5 θεωρείται η χειρότερη κατηγορία. Η τιμή έναρξης προκύπτει με βάση την τελευταία διαθέσιμη τιμή eGFR πριν από την έναρξη της θεραπείας. Βελτίωση/Επιδείνωση: σε σύγκριση με το στάδιο της XNN κατά την έναρξη.

*Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (ΔΕ 95%) βασίζονται σε ακριβή όρια εμπιστοσύνης με χρήση της μεθόδου Clopper Pearson.

^a Η κατάσταση «βελτίωση» δεν περιλαμβάνει τους ασθενείς Σταδίου 1 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να βελτιωθούν, ^b Η κατάσταση «επιδείνωση» δεν περιλαμβάνει τους ασθενείς Σταδίου 5 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να επιδεινωθούν.

Συντομογραφίες: eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, η μετάβαση στη ραβουλιζουμάμπη διατήρησε τον έλεγχο της νόσου, όπως αποδείχθηκε από τις σταθερές αιματολογικές και νεφρικές παραμέτρους, χωρίς εμφανή επίπτωση στην ασφάλεια.

Η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης για τη θεραπεία του aHUS φαίνεται να είναι παρόμοια στους παιδιατρικούς και τους ενήλικους ασθενείς. Η τελική ανάλυση της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη σε όλους τους παιδιατρικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη για διάμεση διάρκεια θεραπείας 130,60 εβδομάδων επιβεβαίωσε ότι οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, οι οποίες παρατηρήθηκαν κατά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης, διατηρήθηκαν σε όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Γενικευμένη μυασθένεια gravis (gMG)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ultomiris σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της μυασθένειας gravis. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ultomiris σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού

πληθυσμού στη θεραπεία της NMOSD. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Επειδή η οδός χορήγησης είναι η ενδοφλέβια έγχυση και η φαρμακοτεχνική μορφή είναι διάλυμα, το 100% της χορηγηθείσας δόσης της ραβουλιζουμάμπης θεωρείται βιοδιαθέσιμο. Ο χρόνος έως τη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση (t_{max}) αναμένεται στο τέλος της έγχυσης ή λίγο μετά το τέλος της έγχυσης. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης του φαρμάκου επιτυγχάνονται μετά την πρώτη δόση.

Κατανομή

Ο μέσος (τυπική απόκλιση [SD]) κεντρικός όγκος κατανομής και ο όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση για ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ή aHUS και ενήλικους ασθενείς με gMG ή NMOSD παρουσιάζονται στον Πίνακα 24.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ως μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG), η ραβουλιζουμάμπη αναμένεται να μεταβολίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως κάθε ενδογενής IgG (αποικοδομείται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών) και υπόκειται σε παρόμοια αποβολή. Η ραβουλιζουμάμπη περιέχει μόνο φυσικά απαντώμενα αμινοξέα και δεν έχει γνωστούς ενεργούς μεταβολίτες. Οι μέσες (SD) τιμές για τον χρόνο ημίσειας ζωής στην τελική φάση αποβολής και για την κάθαρση της ραβουλιζουμάμπης σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ, ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS και ενήλικους ασθενείς με gMG ή NMOSD παρουσιάζονται στον Πίνακα 24.

Πίνακας 24: Εκτιμώμενες παράμετροι κεντρικού όγκου κατανομής, βιομετασχηματισμού και αποβολής μετά από τη χορήγηση ραβουλιζουμάμπης

	Ενήλικοι και παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ	Ενήλικοι και παιδιατρικοί ασθενείς με aHUS	Ενήλικοι ασθενείς με gMG	Ενήλικοι ασθενείς με NMOSD
Εκτιμώμενος κεντρικός όγκος κατανομής (λίτρα) Μέση τιμή (SD)	Ενήλικοι: 3,44 (0,66) Παιδιατρικοί: 2,87 (0,60)	Ενήλικοι: 3,25 (0,61) Παιδιατρικοί: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (λίτρα) Μέση τιμή (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Χρόνος ημίσειας ζωής στην τελική φάση αποβολής (ημέρες) Μέση τιμή (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Κάθαρση (λίτρα/ημέρα) Μέση τιμή (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Συντομογραφίες: aHUS = άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, gMG = γενικευμένη μυασθένεια gravis, NMOSD = διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας, ΠΝΑ = παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία, SD = τυπική απόκλιση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στο μελετηθέν εύρος δόσεων και σχημάτων, η ραβουλιζουμάμπη παρουσίασε δοσοαναλογική και γραμμική σε συνάρτηση με τον χρόνο φαρμακοκινητική (ΦΚ).

Ειδικοί πληθυσμοί

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος αποτελεί σημαντική συµμεταβλητή στους ασθενείς µε ΠΝΑ, aHUS, gMG ή NMOSD οδηγώντας σε χαµηλότερες εκθέσεις στους ασθενείς µεγαλύτερου σωματικού βάρους. Στην παράγραφο 4.2, στον Πίνακα 1, τον Πίνακα 3 και τον Πίνακα 4, προτείνεται δοσολογία µε βάση το σωματικό βάρος.

Δεν έχει πραγµατοποιηθεί καµία επίσηµη δοκιµή για την επίδραση του φύλου, της φυλής, της ηλικίας (γηριατρική) και της ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρµακοκινητική της ραβουλιζουµάμης. Ωστόσο, µε βάση την αξιολόγηση της ΦΚ πληθυσµού, δεν εντοπίστηκε καµία επίδραση του φύλου, της ηλικίας, της φυλής και της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας στη ΦΚ της ραβουλιζουµάμης στους µελετηθέντες υγιείς εθελοντές συµµετέχοντες και στους ασθενείς µε ΠΝΑ, aHUS, gMG ή NMOSD και, κατά συνέπεια, δεν θεωρείται απαραίτητη καµία προσαρµογή της δοσολογίας.

Η φαρµακοκινητική της ραβουλιζουµάμης έχει µελετηθεί σε ασθενείς µε aHUS µε διάφορους βαθµούς νεφρικής ανεπάρκειας, συµπεριλαμβανοµένων των αιµοκαθαιρόµενων ασθενών. Δεν έχουν εντοπιστεί διαφορές στις φαρµακοκινητικές παραµέτρους που παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους υποπληθυσµούς ασθενών, συµπεριλαμβανοµένων των ασθενών µε πρωτεϊνουρία.

5.3 Προκλινικά δεδοµένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγµατοποιηθεί µελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα µε τη ραβουλιζουµάμνη, αλλά πραγµατοποιήθηκαν σε ποντικούς µε υποκατάστατο αντίσωµα αναστολής συµπληρώµατος ποντικού, το BB5.1. Δεν παρατηρήθηκαν σαφείς επιδράσεις ή ανεπιθύµητες ενέργειες σχετιζόµενες µε τη θεραπεία στις µελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας µε υποκατάστατο αντίσωµα ποντικού που πραγµατοποιήθηκαν σε ποντικούς. Κατά την έκθεση των µητέρων στο αντίσωµα, στο στάδιο της οργανογένεσης, παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις δυσπλασίας του αµφιβληστροειδούς και µία περίπτωση οµφαλοκήλης µεταξύ των 230 νεογνών τα οποία γεννήθηκαν από µητέρες που είχαν εκτεθεί στη µέγιστη δόση αντισώµατος (περίπου 4 φορές µεγαλύτερη από τη µέγιστη συνιστώµενη δόση ραβουλιζουµάμης για τον άνθρωπο, βάσει σύγκρισης σωματικού βάρους). Ωστόσο, η έκθεση δεν αύξησε την απώλεια εµβρύων ή τον νεογνικό θάνατο.

Δεν έχουν πραγµατοποιηθεί µελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόµενης γονοτοξικής και καρκινογόνου δράσης της ραβουλιζουµάμης.

Τα µη κλινικά δεδοµένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο µε βάση τις µη κλινικές µελέτες µε χρήση υποκατάστατου µορίου ποντικού, του BB5.1, σε ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύµατα για παρασκευή διαλύµατος προς έγχυση

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό
Φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό
Πολυσορβικό 80
Αργινίνη
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιµα

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυµα για παρασκευή διαλύµατος προς έγχυση

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό

Φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Στην αραίωση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως αραιωτικό.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

18 μήνες.

Μετά την αραίωση, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου προϊόντος για έως και 24 ώρες στους 2 °C-8 °C και έως 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

30 μήνες.

Μετά την αραίωση, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου προϊόντος για έως και 24 ώρες στους 2 °C-8 °C και έως 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C)

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

3 ml στείρου πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης και σφράγιση.

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

11 ml στείρου πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης και σφράγιση.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

30 ml στείρου πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης και σφράγιση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν απαιτεί αραίωση σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml.

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

Προετοιμάστε το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ως εξής:

1. Ο αριθμός των φιαλιδίων προς αραίωση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του εκάστοτε ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση, βλ. παράγραφο 4.2.
2. Πριν από την αραίωση, το διάλυμα στα φιαλίδια θα πρέπει να εξετάζεται οπτικά. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι ελεύθερο αιωρούμενων σωματιδίων και καθίζηματος. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν ενδείξεις αιωρούμενων σωματιδίων ή καθίζησης.
3. Ο υπολογισμένος όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος αναρροφάται από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων και αραιώνεται σε έναν σάκο έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως αραιωτικό. Ανατρέξτε στους πίνακες αναφοράς χορήγησης παρακάτω. Το προϊόν θα πρέπει να αναμειγνύεται ήπια. Δεν θα πρέπει να ανακινείται.
4. Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 50 mg/ml.
5. Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία, εκτός εάν φυλαχθεί στους 2 °C – 8 °C. Εάν φυλαχθεί στους 2 °C – 8 °C, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Μην το χορηγείτε με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση. Ανατρέξτε στον πίνακα 5 και στον πίνακα 6 για την ελάχιστη διάρκεια της έγχυσης. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
6. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραίωση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

Πίνακας 25: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης για το Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12
≥ 20 έως < 30	900	9	9	18
≥ 30 έως < 40	1.200	12	12	24
≥ 40 έως < 60	2.400	24	24	48
≥ 60 έως < 100	2.700	27	27	54
≥ 100	3.000	30	30	60

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Πίνακας 26: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης για το Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12
≥ 20 έως < 30	2.100	21	21	42
≥ 30 έως < 40	2.700	27	27	54
≥ 40 έως < 60	3.000	30	30	60
≥ 60 έως < 100	3.300	33	33	66
≥ 100	3.600	36	36	72

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Πίνακας 27: Πίνακας αναφοράς χορήγησης συμπληρωματικής δόσης για το Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Συμπληρωματική δόση (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 40 έως < 60	600	6	6	12
	1.200	12	12	24
	1.500	15	15	30
≥ 60 έως < 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

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν απαιτεί αραιώση σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml.

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

Προετοιμάστε το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ως εξής:

1. Ο αριθμός των φιαλιδίων προς αραιώση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του εκάστοτε ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση, βλ. παράγραφο 4.2.
2. Πριν από την αραιώση, το διάλυμα στα φιαλίδια θα πρέπει να εξετάζεται οπτικά. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι ελεύθερο αιωρούμενων σωματιδίων και καθίζησης. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν ενδείξεις αιωρούμενων σωματιδίων ή καθίζησης.
3. Ο υπολογισμένος όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος αναρροφάται από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων και αραιώνεται σε έναν σάκο έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως αραιωτικό. Ανατρέξτε στους πίνακες αναφοράς χορήγησης παρακάτω. Το προϊόν θα πρέπει να αναμειγνύεται ήπια. Δεν θα πρέπει να ανακινείται.
4. Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.
5. Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία, εκτός εάν φυλαχθεί στους 2 °C – 8 °C. Εάν φυλαχθεί στους 2 °C – 8 °C, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Μην το χορηγείτε με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση. Ανατρέξτε στον πίνακα 7 και στον πίνακα 8 για την ελάχιστη διάρκεια της έγχυσης. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 µm.
6. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2 °C – 8 °C ή τις 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

Πίνακας 28: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης για το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	60	60	120
≥ 20 έως < 30	900	90	90	180
≥ 30 έως < 40	1.200	120	120	240
≥ 40 έως < 60	2.400	240	240	480
≥ 60 έως < 100	2.700	270	270	540
≥ 100	3.000	300	300	600

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Πίνακας 29: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης για το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	60	60	120
≥ 20 έως < 30	2.100	210	210	420
≥ 30 έως < 40	2.700	270	270	540
≥ 40 έως < 60	3.000	300	300	600
≥ 60 έως < 100	3.300	330	330	660
≥ 100	3.600	360	360	720

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Πίνακας 30: Πίνακας αναφοράς χορήγησης συμπληρωματικής δόσης για το Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Συμπληρωματική δόση (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 40 έως < 60	600	60	60	120
	1.200	120	120	240
	1.500	150	150	300
≥ 60 έως < 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

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1371/001

EU/1/19/1371/002

EU/1/19/1371/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Ιουλίου 2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Απριλίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

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

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

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

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

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

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Πριν από την κυκλοφορία/χρήση του Ultomiris σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να έλθει σε συμφωνία με την Αρμόδια Εθνική Αρχή όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος και προγράμματος ελεγχόμενης διανομής, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα και πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής αποσκοπεί στην εκπαίδευση και καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας/ασθενών όσον αφορά τον εντοπισμό, την προσεκτική παρακολούθηση ή/και τη σωστή διαχείριση επιλεγμένων ανησυχιών για την ασφάλεια που συσχετίζονται με το Ultomiris.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Ultomiris όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς που πρόκειται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν ή να χρησιμοποιήσουν το Ultomiris έχουν πρόσβαση σε/λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο που θα διανεμηθεί μέσω επαγγελματικών φορέων:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Ενημερωτικό πακέτο ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περιήληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για επαγγελματίες υγείας
- **Ο οδηγός για επαγγελματίες υγείας** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:
 - Η αντιμετώπιση των κινδύνων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, σοβαρής αιμόλυσης μετά τη διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς με ΠΝΑ, σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ σε ασθενείς με aHUS μετά τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης, ανοσογονικότητας, σοβαρών λοιμώξεων, κακοηθειών και αιματολογικών ανωμαλιών στους ασθενείς με ΠΝΑ, χρήσης σε εγκύους και γυναίκες που θηλάζουν.
 - Η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων από *N. meningitidis*.
 - Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μηνιγγίτιδας.
 - Η ανάγκη για τους ασθενείς να εμβολιάζονται κατά του *N. meningitidis* δύο εβδομάδες πριν από τη λήψη ραβουλιζουμάμπης και/ή η ανάγκη λήψης αντιβιοτικής προφύλαξης.
 - Ο κίνδυνος ανοσογονικότητας και συμβουλές σχετικά με την παρακολούθηση μετά την έγχυση.
 - Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων στη ραβουλιζουμάμπη.
 - Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα όσον αφορά εκτεθειμένες κυήσεις. Η ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυο γυναίκα μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Η ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη θεραπεία. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη θεραπεία.
 - Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης μετά από διακοπή της ραβουλιζουμάμπης και αναβολή της χορήγησης, τα κριτήριά της, η απαιτούμενη μετά τη θεραπεία παρακολούθηση και η προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπισή της (μόνο για την ΠΝΑ).
 - Ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ έπειτα από τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης και την αναβολή της χορήγησής της, τα σημεία, τα συμπτώματα, η παρακολούθηση και η διαχείρισή της (μόνο για το aHUS).
 - Η ανάγκη για επεξήγηση και διασφάλιση ότι οι ασθενείς έχουν κατανοήσει:
 - τον κίνδυνο της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη (συμπεριλαμβανομένων των δυνητικών κινδύνων για κακοήθειες και αιματολογικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΠΝΑ και για σοβαρές λοιμώξεις)
 - τα σημεία και τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και τι μέτρα πρέπει να ληφθούν
 - τους οδηγούς ασθενούς/γονέα και το περιεχόμενό τους
 - την ανάγκη να έχουν μαζί τους την Κάρτα ασθενούς και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη
 - την απαίτηση για εμβολιασμούς/αντιβιοτική προφύλαξη πριν από τη θεραπεία
 - την εισαγωγή στα μητρώα της ΠΝΑ και του aHUS
 - Λεπτομέρειες του μητρώου της ΠΝΑ, του μητρώου του aHUS και του τρόπου εισαγωγής των ασθενών

Το ενημερωτικό πακέτο ασθενούς/γονέα θα πρέπει να περιέχει:

- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Έναν οδηγό ασθενούς
- Έναν οδηγό γονέα
- Μια κάρτα για τον ασθενή
- **Ο οδηγός ασθενούς** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Η αντιμετώπιση των κινδύνων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, σοβαρής αιμόλυσης μετά τη διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς με ΠΝΑ, σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ σε ασθενείς με aHUS έπειτα από τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης, ανοσογονικότητας, σοβαρών λοιμώξεων, κακοηθειών και αιματολογικών ανωμαλιών σε ασθενείς με ΠΝΑ, χρήσης σε εγκύους και γυναίκες που θηλάζουν.
 - Η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων από *N. meningitidis*.
 - Τα σημεία και τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και η ανάγκη για λήψη επείγουσας ιατρικής φροντίδας.
 - Η κάρτα ειδοποίησης για τον ασθενή και η ανάγκη να την έχουν μαζί τους και να

ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

- Η σπουδαιότητα του εμβολιασμού κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πριν τη θεραπεία και/ή η σπουδαιότητα της λήψης αντιβιοτικής προφύλαξης.
 - Ο κίνδυνος ανοσογονικότητας με τη ραβουλιζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και η ανάγκη για κλινική παρακολούθηση μετά την έγχυση.
 - Η ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη θεραπεία και ότι ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη θεραπεία.
 - Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης μετά από διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων ραβουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματα των ασθενών και οι συστάσεις να συμβουλευούνται τον συνταγογραφούντα ιατρό, πριν τη διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων ραβουλιζουμάμπης (μόνο για την ΠΝΑ).
 - Ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ έπειτα από τη διακοπή/αναβολή χορήγησης της ραβουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματά τους, καθώς και η σύσταση διαβούλευσης με τον συνταγογράφο πριν από τη διακοπή/αναβολή χορήγησης της ραβουλιζουμάμπης (μόνο για το aHUS).
 - Δυνητικοί κίνδυνοι για σοβαρές λοιμώξεις μη οφειλόμενες στο *Neisseria*, κακοήθειες και αιματολογικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΠΝΑ που λαμβάνουν ραβουλιζουμάμπη.
 - Εισαγωγή στα μητρώα της ΠΝΑ και του aHUS.
- Ο οδηγός γονέα** (ο οποίος παρέχεται μαζί με τον οδηγό ασθενούς) θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
- Αντιμετώπιση των κινδύνων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και σοβαρών λοιμώξεων σε βρέφη και παιδιά.
- **Η Κάρτα για τον ασθενή** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Τα σημεία και τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης
 - Προειδοποίηση για αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας εάν παρουσιαστούν τα παραπάνω
 - Δήλωση ότι ο ασθενής λαμβάνει ραβουλιζουμάμπη
 - Στοιχεία επικοινωνίας όπου ένας επαγγελματίας υγείας μπορεί να λάβει περισσότερες πληροφορίες
 - Η Κάρτα για τον ασθενή θα πρέπει να διατηρείται για 8 μήνες μετά την τελευταία δόση της ραβουλιζουμάμπης

Ο ΚΑΚ θα στέλνει κάθε χρόνο στους συνταγογραφούντες ιατρούς ή τους φαρμακοποιούς που συνταγογραφούν/διαθέτουν τη ραβουλιζουμάμπη μια υπενθύμιση ώστε ο συνταγογραφών ιατρός/φαρμακοποιός να ελέγχει εάν ο (επαν-)εμβολιασμός κατά του *Neisseria meningitidis* απαιτείται σε ασθενείς του που υποβάλλονται σε θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, πέρα από τα συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Ultomiris υπάρχει ένα σύστημα που αποσκοπεί στον έλεγχο της διανομής του Ultomiris. Πριν από τη διανομή του προϊόντος θα πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Υποβολή γραπτής επιβεβαίωσης για τον εμβολιασμό του ασθενούς κατά όλων των διαθέσιμων οροτύπων του *N. meningitidis* που προκαλούν μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη ή/και για την προφυλακτική αγωγή του ασθενούς με αντιβιοτικά σύμφωνα με την εθνική κατευθυντήρια οδηγία εμβολιασμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα κουτιού 300 mg/30 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραβουλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.
(10 mg/ml)

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 5 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Μην το αναμειγνύετε με το Ultomiris 1.100 mg/11 ml (100 mg/ml) ή το Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1371/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο μίας χρήσης των 300 mg/30 ml από γυαλί τύπου Ι

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ultomiris 300 mg/30 ml στείρο πυκνό διάλυμα
ραβουλιζουμάμπη
(10 mg/ml)
ΕΦ μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα κουτιού 1.100 mg/11 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραβουλιζουμάμνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 11 ml περιέχει 1.100 mg ραβουλιζουμάμνης.
(100 mg/ml)

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 50 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Μην το αναμειγνύετε με το Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1371/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο μίας χρήσης των 1.100 mg/11 ml από γυαλί τύπου I

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ultomiris 1.100 mg/11 ml στείρο πυκνό διάλυμα
ραβουλιζουμάμπη
(100 mg/ml)
ΕΦ μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα κουτιού 300 mg/3 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραβουλιζουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 3 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.
(100 mg/ml)

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 50 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Μην το αναμειγνύετε με το Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1371/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

Φιαλίδιο μίας χρήσης των 300 mg/3 ml από γυαλί τύπου I

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ultomiris 300 mg/3 ml στείρο πυκνό διάλυμα
ραβουλιζουμάμπη
(100 mg/ml)
ΕΦ μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραβουλιζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ultomiris

Το Ultomiris είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ραβουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα και τα οποία συνδέονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Η ραβουλιζουμάμπη έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, το οποίο είναι μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού και ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος».

Ποια είναι η χρήση του Ultomiris

Το Ultomiris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια πάθηση που ονομάζεται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Στους ασθενείς με ΠΝΑ, το σύστημα συμπληρώματος είναι υπερδραστήριο και επιτίθεται στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία), κούραση, δυσλειτουργικότητα, πόνο, κοιλιακό πόνο, σκούρα ούρα, λαχάνιασμα, δυσκολία στην κατάποση, στυτική δυσλειτουργία και θρόμβους στο αίμα. Αυτό το φάρμακο, με το να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και να την μπλοκάρει, μπορεί να εμποδίσει τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος να επιτεθούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια κι έτσι να θέσει υπό έλεγχο τα συμπτώματα της πάθησης.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα και τα νεφρά, η οποία λέγεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες. Στους ασθενείς με aHUS, τα νεφρά και τα αιμοφόρα αγγεία, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί να παρουσιάσουν φλεγμονή κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλούς αριθμούς κυττάρων του αίματος (θρομβοπενία και αναιμία), μείωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, θρόμβους αίματος, κόπωση και δυσκολία στη λειτουργικότητα. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα ευαίσθητα αιμοφόρα αγγεία, οπότε και να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης στα νεφρά.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με έναν συγκεκριμένο τύπο πάθησης που προσβάλλει του μύες και ονομάζεται «γενικευμένη μυασθένεια gravis» (gMG). Στους ασθενείς με gMG, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να επιτεθεί στους μύες και να τους προκαλέσει βλάβη, οδηγώντας σε σημαντική μυϊκή αδυναμία, δυσλειτουργία στην όραση και την κινητικότητα, δυσκολία στην αναπνοή, υπερβολική κόπωση, κίνδυνο εισρόφησης και αισθητή επιβάρυνση των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τους ίδιους του μύες, ώστε να βελτιώσει τη σύσπαση των μυών και έτσι να μειώσει τα συμπτώματα της πάθησης και τον αντίκτυπο της στις δραστηριότητες της καθημερινότητας. Το Ultomiris ενδείκνυται ειδικά για ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη θεραπεία με άλλες αγωγές.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών οι οποίοι πάσχουν από μια νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος που κατά κύριο λόγο προσβάλλει τα οπτικά νεύρα (νεύρα των ματιών) και τον νωτιαίο μυελό και ονομάζεται διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD). Στους ασθενείς με NMOSD, το ανοσοποιητικό σύστημα, επειδή δεν λειτουργεί σωστά, επιτίθεται και προκαλεί βλάβη στα οπτικά νεύρα και τον νωτιαίο μυελό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια, αδυναμία ή απώλεια της κίνησης στα πόδια ή τα χέρια, οδυνηρούς σπασμούς, απώλεια της αίσθησης, προβλήματα με τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου και σημαντικές δυσκολίες με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Το Ultomiris μπορεί να αναστείλει τη μη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα οπτικά νεύρα και τον νωτιαίο μυελό, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο υποτροπής ή κρίσης της NMOSD.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Μη χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραβουλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της μηνιγγοτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Εάν έχετε μηνιγγοτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris.

Συμπτώματα μηνιγγοτιδοκοκκικών λοιμώξεων και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*

Επειδή το φάρμακο μπλοκάρει το σύστημα συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί μέρος της άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, η χρήση του Ultomiris αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιάσετε μηνιγγοτιδοκοκκική λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis*. Πρόκειται για βαριές λοιμώξεις που προσβάλλουν τα περιβλήματα του εγκεφάλου, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) και μπορούν να εξαπλωθούν στο αίμα και σε όλον τον οργανισμό (σηψαιμία).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι θα εμβολιαστείτε κατά του *Neisseria meningitidis* τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε 2 εβδομάδες νωρίτερα, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας. Βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά του μηνιγγοτιδοκοκκου καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Θα πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει πάντα τον συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Συμπτώματα μηνιγγοτιδοκοκκικής λοίμωξης

Επειδή είναι σημαντικό να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται γρήγορα η μηνιγγοτιδοκοκκική λοίμωξη στους ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris, θα σας δοθεί μια «Κάρτα ασθενούς» για να την έχετε πάντα

μαζί σας, η οποία περιλαμβάνει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο/μηνιγγιτιδοκοκκική εγκεφαλίτιδα. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- πονοκέφαλο με ναυτία ή εμετό
- πονοκέφαλο και πυρετό
- πονοκέφαλο με δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετό
- πυρετό και εξάνθημα
- σύγχυση
- πόνους στους μύες με συμπτώματα τύπου γρίπης
- μάτια ευαίσθητα στο φως

Θεραπεία για τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε μια περιοχή όπου δεν θα μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή όπου προσωρινά δεν θα είστε σε θέση να λάβετε φαρμακευτική αγωγή, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα αντιβιοτικό κατά του *Neisseria meningitidis*, για να το έχετε μαζί σας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω, θα πρέπει να λάβετε τον συνδυασμό των αντιβιοτικών όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Λάβετε υπόψη ότι σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν, ακόμη κι αν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών.

Λοιμώξεις

Πριν ξεκινήσετε το Ultomiris, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τυχόν λοιμώξεις.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Όταν σας χορηγηθεί το Ultomiris, μπορεί να παρουσιάσετε αντιδράσεις στην έγχυση (με ενστάλαξη) (αντίδραση στην έγχυση), όπως πονοκέφαλο, πόνο στη μέση και πόνο σχετιζόμενο με την έγχυση. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη).

Παιδιά και έφηβοι

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζονται ειδικές προφυλάξεις για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας από 65 ετών και άνω, παρότι είναι περιορισμένη η εμπειρία με το Ultomiris σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS ή NMOSD σε κλινικές μελέτες.

Άλλα φάρμακα και Ultomiris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι επιδράσεις του φαρμάκου σε ένα αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Συνεπώς, σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση/Θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί,

ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Το Ultomiris δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ultomiris περιέχει νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 2,65 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε 720 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 133% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Θα πρέπει να το λάβετε υπόψη αυτό εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Το Ultomiris περιέχει πολυσορβικό

Το φάρμακο αυτό περιέχει 6,0 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο που ισοδυναμούν με 0,2 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας κάνει εμβόλιο κατά των μηνιγγοτιδοκοκκικών λοιμώξεων, εάν δεν έχετε κάνει στο παρελθόν ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Αν το παιδί σας είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών, ο γιατρός σας θα χορηγήσει ένα εμβόλιο (αν δεν έχει ήδη γίνει) κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Η δόση σας του Ultomiris θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας, με βάση το σωματικό σας βάρος, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Η πρώτη σας δόση ονομάζεται δόση έναρξης. Δύο εβδομάδες αφού λάβετε τη δόση έναρξης, θα σας χορηγηθεί μια δόση συντήρησης του Ultomiris και αυτή η δόση θα επαναλαμβάνεται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες για τους ασθενείς άνω των 20 κιλών και κάθε 4 εβδομάδες για τους ασθενείς κάτω των 20 κιλών.

Εάν στο παρελθόν λαμβάνατε ένα άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ, την aHUS, την gMG ή την NMOSD που ονομάζεται εκουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης θα πρέπει να χορηγηθεί 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση της εκουλιζουμάμπης.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του Ultomiris με βάση το σωματικό βάρος

Εύρος σωματικού βάρους (κιλά)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)
10 έως κάτω από 20 ^a	600	600
20 έως κάτω από 30 ^a	900	2.100
30 έως κάτω από 40 ^a	1.200	2.700
40 έως κάτω από 60	2.400	3.000
60 έως κάτω από 100	2.700	3.300
πάνω από 100	3.000	3.600

^a Μόνο για ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS.

Το Ultomiris χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε φλέβα. Η έγχυση θα διαρκεί περίπου 2 ώρες.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Ultomiris από την κανονική

Εάν υποψιάζεστε ότι σας χορηγήθηκε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Ultomiris από αυτήν που έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Ultomiris

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για συμβουλές και δείτε την παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την ΠΝΑ

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ με μεγαλύτερη ένταση. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 16 εβδομάδες.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- σημαντική πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία),
- σκουρόχρωμα ούρα,
- κόπωση,
- κοιλιακό πόνο,
- δύσπνοια,
- δυσκολία στην κατάποση,
- στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας) ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για το aHUS

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επιστροφή των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
- σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας,
- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- μειωμένη ούρηση (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- αύξηση του επιπέδου της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- μεταβολή της όρασής σας
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- δύσπνοια,
- κοιλιακό πόνο, διάρροια ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την gMG

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση των συμπτωμάτων της gMG. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Ultomiris. Ο γιατρός σας

θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Επίσης, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την NMOSD

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση υποτροπής της NMOSD. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Ultomiris. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Επίσης, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Ultomiris πριν από τη θεραπεία σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο και της μηνιγγιτιδοκοκκικής εγκεφαλίτιδας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 «Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων»), θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Διάρροια, ναυτία, κοιλιακός πόνος
- Πυρετός, αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Οσφυαλγία, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Ουρολοίμωξη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Εμετός, ενόχληση στο στομάχι μετά τα γεύματα (δυσπεψία)
- Κνίδωση, εξάνθημα, φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία) και μυϊκοί σπασμοί
- Ασθένεια που μοιάζει με τη γρίπη, ρίγη, αδυναμία (εξασθένηση)
- Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση)
- Διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 24 ωρών εάν έχει φυλαχθεί σε ψυγείο ή εντός 6 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ultomiris

- Η δραστική ουσία είναι η ραβουλιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο διαλύματος περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Ultomiris περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Ultomiris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ultomiris διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (30 ml σε ένα φιαλίδιο – συσκευασία του 1).

Το Ultomiris είναι ένα διαφανές έως ημιδιαφανές διάλυμα, με ελαφρώς λευκωπό χρώμα και ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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
Sími: +46 0 8 557 727 50

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας Χειρισμός του Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1- Πώς διατίθεται το Ultomiris;

Κάθε φιαλίδιο Ultomiris περιέχει 300 mg δραστικής ουσίας σε 30 ml διαλύματος του προϊόντος.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα του βιολογικού φαρμάκου, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

2- Πριν τη χορήγηση

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηψία.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με τα Ultomiris 300 mg/3 ml ή 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Ultomiris θα πρέπει να προετοιμάζεται για χορήγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Εξετάστε οπτικά το διάλυμα Ultomiris για αιωρούμενα σωματίδια και χρωματική αλλοίωση.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα του Ultomiris από το(α) φιαλίδιο(α) με χρήση στείρας σύριγγας.
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.
- Αραιώστε το Ultomiris σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml (αρχική συγκέντρωση διαιρούμενη διά 2) προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στην έγχυση, σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^γ	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 έως < 30 ^γ	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 έως < 40 ^γ	1.200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 έως < 60	2.400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 έως < 100	2.700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3.000	300	300	600	108 (1,8)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

^γ Μόνο για τις ενδείξεις ΠΝΑ και aHUS.

Πίνακας 2: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^γ	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 έως < 30 ^γ	2.100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 έως < 40 ^γ	2.700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 έως < 60	3.000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 έως < 100	3.300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3.600	360	360	720	132 (2,2)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

^γ Μόνο για τις ενδείξεις ΠΝΑ και aHUS.

Πίνακας 3: Πίνακας αναφοράς χορήγησης συμπληρωματικής δόσης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Συμπληρωματική δόση (mg)	Όγκος ULTOMIRIS (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 40 έως < 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 έως < 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)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

- Αναδεύστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο και το αραιωτικό θα αναμειχθούν καλά. Το Ultomiris δεν θα πρέπει να ανακινείται.
- Θα πρέπει να αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (18 °C–25 °C) πριν από τη χορήγηση, με έκθεσή του στην ατμόσφαιρα περιβάλλοντος για περίπου 30 λεπτά.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία άλλη πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία που επικρατεί στο δωμάτιο.
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
- Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2 °C–8 °C ή τις 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Ultomiris με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.
- Το Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί περίπου 2 ώρες με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγηση στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη χορήγηση του Ultomiris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραβουλιζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ultomiris

Το Ultomiris είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ραβουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα και τα οποία συνδέονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Η ραβουλιζουμάμπη έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, το οποίο είναι μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού και ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος».

Ποια είναι η χρήση του Ultomiris

Το Ultomiris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια πάθηση που ονομάζεται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Στους ασθενείς με ΠΝΑ, το σύστημα συμπληρώματος είναι υπερδραστήριο και επιτίθεται στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία), κούραση, δυσλειτουργικότητα, πόνο, κοιλιακό πόνο, σκούρα ούρα, λαχάνιασμα, δυσκολία στην κατάποση, στυτική δυσλειτουργία και θρόμβους στο αίμα. Αυτό το φάρμακο, με το να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και να την μπλοκάρει, μπορεί να εμποδίσει τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος να επιτεθούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια κι έτσι να θέσει υπό έλεγχο τα συμπτώματα της πάθησης.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα και τα νεφρά, η οποία λέγεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες. Στους ασθενείς με aHUS, τα νεφρά και τα αιμοφόρα αγγεία, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί να παρουσιάσουν φλεγμονή κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλούς αριθμούς κυττάρων του αίματος (θρομβοπενία και αναιμία), μείωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, θρόμβους αίματος, κόπωση και δυσκολία στη λειτουργικότητα. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα ευαίσθητα αιμοφόρα αγγεία, οπότε και να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης στα νεφρά.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με έναν συγκεκριμένο τύπο πάθησης που προσβάλλει του μύες και ονομάζεται «γενικευμένη μυασθένεια gravis» (gMG). Στους ασθενείς με gMG, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να επιτεθεί στους μύες και να τους προκαλέσει βλάβη, οδηγώντας σε σημαντική μυϊκή αδυναμία, δυσλειτουργία στην όραση και την κινητικότητα, δυσκολία στην αναπνοή, υπερβολική κόπωση, κίνδυνο εισρόφησης και αισθητή επιβάρυνση των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τους ίδιους του τους μύες, ώστε να βελτιώσει τη σύσπαση των μυών και έτσι να μειώσει τα συμπτώματα της πάθησης και τον αντίκτυπο της στις δραστηριότητες της καθημερινότητας. Το Ultomiris ενδείκνυται ειδικά για ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη θεραπεία με άλλες αγωγές.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών οι οποίοι πάσχουν από μια νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος που κατά κύριο λόγο προσβάλλει τα οπτικά νεύρα (νεύρα των ματιών) και τον νωτιαίο μυελό και ονομάζεται διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD). Στους ασθενείς με NMOSD, το ανοσοποιητικό σύστημα, επειδή δεν λειτουργεί σωστά, επιτίθεται και προκαλεί βλάβη στα οπτικά νεύρα και τον νωτιαίο μυελό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια, αδυναμία ή απώλεια της κίνησης στα πόδια ή τα χέρια, οδυνηρούς σπασμούς, απώλεια της αίσθησης, προβλήματα με τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου και σημαντικές δυσκολίες με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Το Ultomiris μπορεί να αναστείλει τη μη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα οπτικά νεύρα και τον νωτιαίο μυελό, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο υποτροπής ή κρίσης της NMOSD.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Μη χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραβουλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*

Επειδή το φάρμακο μπλοκάρει το σύστημα συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί μέρος της άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, η χρήση του Ultomiris αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιάσετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis*. Πρόκειται για βαριές λοιμώξεις που προσβάλλουν τα περιβλήματα του εγκεφάλου, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) και μπορούν να εξαπλωθούν στο αίμα και σε όλον τον οργανισμό (σηψαιμία).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι θα εμβολιαστείτε κατά του *Neisseria meningitidis* τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε 2 εβδομάδες νωρίτερα, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας. Βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά του μηνιγγιτιδοκοκκου καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Θα πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει πάντα τον συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Επειδή είναι σημαντικό να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται γρήγορα η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη στους ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris, θα σας δοθεί μια «Κάρτα ασθενούς» για να την έχετε πάντα

μαζί σας, η οποία περιλαμβάνει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο/μηνιγγιτιδοκοκκική εγκεφαλίτιδα. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- πονοκέφαλο με ναυτία ή εμετό
- πονοκέφαλο και πυρετό
- πονοκέφαλο με δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετό
- πυρετό και εξάνθημα
- σύγχυση
- πόνους στους μύες με συμπτώματα τύπου γρίπης
- μάτια ευαίσθητα στο φως

Θεραπεία για τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε μια περιοχή όπου δεν θα μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή όπου προσωρινά δεν θα είστε σε θέση να λάβετε φαρμακευτική αγωγή, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα αντιβιοτικό κατά του *Neisseria meningitidis*, για να το έχετε μαζί σας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω, θα πρέπει να λάβετε τον συνδυασμό των αντιβιοτικών όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Λάβετε υπόψη ότι σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν, ακόμη κι αν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών.

Λοιμώξεις

Πριν ξεκινήσετε το Ultomiris, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τυχόν λοιμώξεις.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Όταν σας χορηγηθεί το Ultomiris, μπορεί να παρουσιάσετε αντιδράσεις στην έγχυση (με ενστάλαξη) (αντίδραση στην έγχυση), όπως πονοκέφαλο, πόνο στη μέση και πόνο σχετιζόμενο με την έγχυση. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη).

Παιδιά και έφηβοι

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζονται ειδικές προφυλάξεις για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας από 65 ετών και άνω, παρότι είναι περιορισμένη η εμπειρία με το Ultomiris σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS ή NMOSD σε κλινικές μελέτες.

Άλλα φάρμακα και Ultomiris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι επιδράσεις του φαρμάκου σε ένα αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Συνεπώς, σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση/Θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Το Ultomiris δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ultomiris περιέχει νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,18 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε 72 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 9,1% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Θα πρέπει να το λάβετε υπόψη αυτό εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Το Ultomiris περιέχει πολυσορβικό

Το φάρμακο αυτό περιέχει 5,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας κάνει εμβόλιο κατά των μηνιγγοτιδοκοκκικών λοιμώξεων, εάν δεν έχετε κάνει στο παρελθόν ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Αν το παιδί σας είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών, ο γιατρός σας θα χορηγήσει ένα εμβόλιο (αν δεν έχει ήδη γίνει) κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Η δόση σας του Ultomiris θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας, με βάση το σωματικό σας βάρος, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Η πρώτη σας δόση ονομάζεται δόση έναρξης. Δύο εβδομάδες αφού λάβετε τη δόση έναρξης, θα σας χορηγηθεί μια δόση συντήρησης του Ultomiris και αυτή η δόση θα επαναλαμβάνεται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες για τους ασθενείς άνω των 20 κιλών και κάθε 4 εβδομάδες για τους ασθενείς κάτω των 20 κιλών.

Εάν στο παρελθόν λαμβάνατε ένα άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ, την aHUS, την gMG ή την NMOSD που ονομάζεται εκουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης θα πρέπει να χορηγηθεί 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση της εκουλιζουμάμπης.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του Ultomiris με βάση το σωματικό βάρος

Εύρος σωματικού βάρους (κιλά)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)
10 έως κάτω από 20 ^a	600	600
20 έως κάτω από 30 ^a	900	2.100
30 έως κάτω από 40 ^a	1.200	2.700
40 έως κάτω από 60	2.400	3.000
60 έως κάτω από 100	2.700	3.300
πάνω από 100	3.000	3.600

^a Μόνο για ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS.

Το Ultomiris χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε φλέβα. Η έγχυση θα διαρκεί περίπου 45 λεπτά.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Ultomiris από την κανονική

Εάν υποψιάζεστε ότι σας χορηγήθηκε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Ultomiris από αυτήν που έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Ultomiris

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για συμβουλές και δείτε την παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την ΠΝΑ

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ με μεγαλύτερη ένταση. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 16 εβδομάδες.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- σημαντική πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία),
- σκουρόχρωμα ούρα,
- κόπωση,
- κοιλιακό πόνο,
- δύσπνοια,
- δυσκολία στην κατάποση,
- στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας) ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για το aHUS

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επιστροφή των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
- σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας,
- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- μειωμένη ούρηση (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- αύξηση του επιπέδου της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- μεταβολή της όρασής σας,
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- δύσπνοια,
- κοιλιακό πόνο, διάρροια ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την gMG

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση των συμπτωμάτων της gMG. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Ultomiris. Ο γιατρός σας

θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Επίσης, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την NMOSD

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση υποτροπής της NMOSD. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Ultomiris. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Επίσης, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Ultomiris πριν από τη θεραπεία σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο και της μηνιγγιτιδοκοκκικής εγκεφαλίτιδας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 «Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων»), θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Διάρροια, ναυτία, κοιλιακός πόνος
- Πυρετός, αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Οσφυαλγία, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Ουρολοίμωξη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Εμετός, ενόχληση στο στομάχι μετά τα γεύματα (δυσπεψία)
- Κνίδωση, εξάνθημα, φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία) και μυϊκοί σπασμοί
- Ασθένεια που μοιάζει με τη γρίπη, ρίγη, αδυναμία (εξασθένηση)
- Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση)
- Διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 24 ωρών εάν έχει φυλαχθεί σε ψυγείο ή εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ultomiris

- Η δραστική ουσία είναι η ραβουλιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο διαλύματος περιέχει 1.100 mg ραβουλιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Ultomiris περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Ultomiris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ultomiris διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (11 ml σε ένα φιαλίδιο – συσκευασία του 1).

Το Ultomiris είναι ένα ημιδιαφανές, άχρωμο προς κιτρινωπού χρώματος διάλυμα, ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

Ιρλανδία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας
Χειρισμός του Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1- Πώς διατίθεται το Ultomiris;

Κάθε φιαλίδιο Ultomiris περιέχει 1.100 mg δραστικής ουσίας σε 11 ml διαλύματος του προϊόντος.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα του βιολογικού φαρμάκου, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

2- Πριν τη χορήγηση

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηψία.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Ultomiris θα πρέπει να προετοιμάζεται για χορήγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Εξετάστε οπτικά το διάλυμα Ultomiris για αιωρούμενα σωματίδια και χρωματική αλλοίωση.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα του Ultomiris από το(α) φιαλίδιο(α) με χρήση στείρας σύριγγας.
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.
- Αραιώστε το Ultomiris σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml (αρχική συγκέντρωση διαιρούμενη διά 2) προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στην έγχυση, σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^a	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^b (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^γ	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30 ^γ	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 έως < 40 ^γ	1.200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 έως < 60	2.400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 έως < 100	2.700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3.000	30	30	60	25 (0,4)

^a Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^b Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

^γ Μόνο για τις ενδείξεις ΠΝΑ και aHUS.

Πίνακας 2: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^a	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^b (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^γ	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30 ^γ	2.100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 έως < 40 ^γ	2.700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 έως < 60	3.000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 έως < 100	3.300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3.600	36	36	72	30 (0,5)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

^γ Μόνο για τις ενδείξεις PINA και aHUS.

Πίνακας 3: Πίνακας αναφοράς χορήγησης συμπληρωματικής δόσης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Συμπληρωματική δόση (mg)	Όγκος ULTOMIRIS (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 40 έως < 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 έως < 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)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

- Αναδεύστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο και το αραιωτικό θα αναμειχθούν καλά. Το Ultomiris δεν θα πρέπει να ανακινείται.
- Θα πρέπει να αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (18 °C–25 °C) πριν από τη χορήγηση, με έκθεσή του στην ατμόσφαιρα περιβάλλοντος για περίπου 30 λεπτά.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία άλλη πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία που επικρατεί στο δωμάτιο.
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
- Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2 °C–8 °C ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Ultomiris με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.
- Το Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί περίπου 45 λεπτά με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγηση στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη χορήγηση του Ultomiris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραβουλιζουμάμπη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ultomiris

Το Ultomiris είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ραβουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα και τα οποία συνδέονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Η ραβουλιζουμάμπη έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, το οποίο είναι μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού και ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος».

Ποια είναι η χρήση του Ultomiris

Το Ultomiris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια πάθηση που ονομάζεται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Στους ασθενείς με ΠΝΑ, το σύστημα συμπληρώματος είναι υπερδραστήριο και επιτίθεται στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία), κούραση, δυσλειτουργικότητα, πόνο, κοιλιακό πόνο, σκούρα ούρα, λαχάνιασμα, δυσκολία στην κατάποση, στυτική δυσλειτουργία και θρόμβους στο αίμα. Αυτό το φάρμακο, με το να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και να την μπλοκάρει, μπορεί να εμποδίσει τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος να επιτεθούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια κι έτσι να θέσει υπό έλεγχο τα συμπτώματα της πάθησης.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιών ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα και τα νεφρά, η οποία λέγεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες. Στους ασθενείς με aHUS, τα νεφρά και τα αιμοφόρα αγγεία, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί να παρουσιάσουν φλεγμονή κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλούς αριθμούς κυττάρων του αίματος (θρομβοπενία και αναιμία), μείωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, θρόμβους αίματος, κόπωση και δυσκολία στη λειτουργικότητα. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα ευαίσθητα αιμοφόρα αγγεία, οπότε και να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης στα νεφρά.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με έναν συγκεκριμένο τύπο πάθησης που προσβάλλει του μύες και ονομάζεται «γενικευμένη μυασθένεια gravis» (gMG). Στους ασθενείς με gMG, το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να επιτεθεί στους μύες και να τους προκαλέσει βλάβη, οδηγώντας σε σημαντική μυϊκή αδυναμία, δυσλειτουργία στην όραση και την κινητικότητα, δυσκολία στην αναπνοή, υπερβολική κόπωση, κίνδυνο εισρόφησης και αισθητή επιβάρυνση των δραστηριοτήτων της καθημερινότητας. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τους ίδιους του μύες, ώστε να βελτιώσει τη σύσπαση των μυών και έτσι να μειώσει τα συμπτώματα της πάθησης και τον αντίκτυπο της στις δραστηριότητες της καθημερινότητας. Το Ultomiris ενδείκνυται ειδικά για ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη θεραπεία με άλλες αγωγές.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών οι οποίοι πάσχουν από μια νόσο του κεντρικού νευρικού συστήματος που κατά κύριο λόγο προσβάλλει τα οπτικά νεύρα (νεύρα των ματιών) και τον ωτιαίο μυελό και ονομάζεται διαταραχή του φάσματος ασθενειών της οπτικής νευρομυελίτιδας (NMOSD). Στους ασθενείς με NMOSD, το ανοσοποιητικό σύστημα, επειδή δεν λειτουργεί σωστά, επιτίθεται και προκαλεί βλάβη στα οπτικά νεύρα και τον ωτιαίο μυελό. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της όρασης στο ένα ή και στα δύο μάτια, αδυναμία ή απώλεια της κίνησης στα πόδια ή τα χέρια, οδυνηρούς σπασμούς, απώλεια της αίσθησης, προβλήματα με τη λειτουργία της ουροδόχου κύστης και του εντέρου και σημαντικές δυσκολίες με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής. Το Ultomiris μπορεί να αναστείλει τη μη φυσιολογική ανοσολογική απόκριση του οργανισμού και την ικανότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα οπτικά νεύρα και τον ωτιαίο μυελό, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο υποτροπής ή κρίσης της NMOSD.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Μη χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραβουλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*

Επειδή το φάρμακο μπλοκάρει το σύστημα συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί μέρος της άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, η χρήση του Ultomiris αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιάσετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis*. Πρόκειται για βαριές λοιμώξεις που προσβάλλουν τα περιβλήματα του εγκεφάλου, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν φλεγμονή του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα) και μπορούν να εξαπλωθούν στο αίμα και σε όλον τον οργανισμό (σηψαιμία).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι θα εμβολιαστείτε κατά του *Neisseria meningitidis* τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε 2 εβδομάδες νωρίτερα, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας. Βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά του μηνιγγιτιδοκοκκου καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Θα πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει πάντα τον συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Επειδή είναι σημαντικό να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται γρήγορα η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη στους ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris, θα σας δοθεί μια «Κάρτα ασθενούς» για να την έχετε πάντα

μαζί σας, η οποία περιλαμβάνει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο/μηνιγγιτιδοκοκκική εγκεφαλίτιδα. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- πονοκέφαλο με ναυτία ή εμετό
- πονοκέφαλο και πυρετό
- πονοκέφαλο με δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετό
- πυρετό και εξάνθημα
- σύγχυση
- πόνους στους μύες με συμπτώματα τύπου γρίπης
- μάτια ευαίσθητα στο φως

Θεραπεία για τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε μια περιοχή όπου δεν θα μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή όπου προσωρινά δεν θα είστε σε θέση να λάβετε φαρμακευτική αγωγή, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα αντιβιοτικό κατά του *Neisseria meningitidis*, για να το έχετε μαζί σας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω, θα πρέπει να λάβετε τον συνδυασμό των αντιβιοτικών όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Λάβετε υπόψη ότι σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν, ακόμη κι αν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών.

Λοιμώξεις

Πριν ξεκινήσετε το Ultomiris, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τυχόν λοιμώξεις.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Όταν σας χορηγηθεί το Ultomiris, μπορεί να παρουσιάσετε αντιδράσεις στην έγχυση (με ενστάλαξη) (αντίδραση στην έγχυση), όπως πονοκέφαλο, πόνο στη μέση και πόνο σχετιζόμενο με την έγχυση. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη).

Παιδιά και έφηβοι

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Ηλικιωμένοι

Δεν χρειάζονται ειδικές προφυλάξεις για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας από 65 ετών και άνω, παρότι είναι περιορισμένη η εμπειρία με το Ultomiris σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΠΝΑ, aHUS ή NMOSD σε κλινικές μελέτες.

Άλλα φάρμακα και Ultomiris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι επιδράσεις του φαρμάκου σε ένα αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Συνεπώς, σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση/Θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Το Ultomiris δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ultomiris περιέχει νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,18 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) σε 72 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 9,1% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Θα πρέπει να το λάβετε υπόψη αυτό εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

Το Ultomiris περιέχει πολυσορβικό

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας κάνει εμβόλιο κατά των μηνιγγοκοκκικών λοιμώξεων, εάν δεν έχετε κάνει στο παρελθόν ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Αν το παιδί σας είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών, ο γιατρός σας θα χορηγήσει ένα εμβόλιο (αν δεν έχει ήδη γίνει) κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Η δόση σας του Ultomiris θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας, με βάση το σωματικό σας βάρος, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Η πρώτη σας δόση ονομάζεται δόση έναρξης. Δύο εβδομάδες αφού λάβετε τη δόση έναρξης, θα σας χορηγηθεί μια δόση συντήρησης του Ultomiris και αυτή η δόση θα επαναλαμβάνεται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες για τους ασθενείς άνω των 20 κιλών και κάθε 4 εβδομάδες για τους ασθενείς κάτω των 20 κιλών.

Εάν στο παρελθόν λαμβάνατε ένα άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ, την aHUS, την gMG ή την NMOSD που ονομάζεται εκουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης θα πρέπει να χορηγηθεί 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση της εκουλιζουμάμπης.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του Ultomiris με βάση το σωματικό βάρος

Εύρος σωματικού βάρους (κιλά)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)
10 έως κάτω από 20 ^a	600	600
20 έως κάτω από 30 ^a	900	2.100
30 έως κάτω από 40 ^a	1.200	2.700
40 έως κάτω από 60	2.400	3.000
60 έως κάτω από 100	2.700	3.300
πάνω από 100	3.000	3.600

^a Μόνο για ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS.

Το Ultomiris χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε φλέβα. Η έγχυση θα διαρκεί περίπου 45 λεπτά.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Ultomiris από την κανονική

Εάν υποψιάζεστε ότι σας χορηγήθηκε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Ultomiris από αυτήν που έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Ultomiris

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για συμβουλές και δείτε την παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την ΠΝΑ

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ με μεγαλύτερη ένταση. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 16 εβδομάδες.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- σημαντική πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία),
- σκουρόχρωμα ούρα,
- κόπωση,
- κοιλιακό πόνο,
- δύσπνοια,
- δυσκολία στην κατάποση,
- στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας) ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για το aHUS

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επιστροφή των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
- σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας,
- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- μειωμένη ούρηση (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- αύξηση του επιπέδου της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- μεταβολή της όρασής σας,
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- δύσπνοια,
- κοιλιακό πόνο, διάρροια ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την gMG

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση των συμπτωμάτων της gMG. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Ultomiris. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Επίσης, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την NMOSD

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση υποτροπής της NMOSD. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σταματήσετε το Ultomiris. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και τους κινδύνους. Επίσης, ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Ultomiris πριν από τη θεραπεία σας.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη συμπεριλαμβανομένων της σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο και της μηνιγγιτιδοκοκκικής εγκεφαλίτιδας.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 «Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων»), θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Ζάλη
- Διάρροια, ναυτία, κοιλιακός πόνος
- Πυρετός, αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Οσφυαλγία, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- Ουρολοίμωξη

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Εμετός, ενόχληση στο στομάχι μετά τα γεύματα (δυσπεψία)
- Κνίδωση, εξάνθημα, φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Μυϊκός πόνος (μυαλγία) και μυϊκοί σπασμοί
- Ασθένεια που μοιάζει με τη γρίπη, ρίγη, αδυναμία (εξασθένηση)
- Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση
- Αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησία)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση)

- Διάχυτη γονοκοκκική λοίμωξη

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 24 ωρών εάν έχει φυλαχθεί σε ψυγείο ή εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ultomiris

- Η δραστική ουσία είναι η ραβουλιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο διαλύματος περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Ultomiris περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Ultomiris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ultomiris διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (3 ml σε ένα φιαλίδιο – συσκευασία του 1).

Το Ultomiris είναι ένα ημιδιαφανές, άχρωμο προς κιτρινωπού χρώματος διάλυμα, ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park

Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R925
Ιρλανδία

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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.

România
AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας

Χειρισμός του Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

1- Πώς διατίθεται το Ultomiris;

Κάθε φιαλίδιο Ultomiris περιέχει 300 mg δραστικής ουσίας σε 3 ml διαλύματος του προϊόντος.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα του βιολογικού φαρμάκου, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

2- Πριν τη χορήγηση

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηψία.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Ultomiris θα πρέπει να προετοιμάζεται για χορήγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Εξετάστε οπτικά το διάλυμα Ultomiris για αιωρούμενα σωματίδια και χρωματική αλλοίωση.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα του Ultomiris από το(α) φιαλίδιο(α) με χρήση στείρας σύριγγας.
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.
- Αραιώστε το Ultomiris σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml (αρχική συγκέντρωση διαιρούμενη διά 2) προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στην έγχυση, σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^γ	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30 ^γ	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 έως < 40 ^γ	1.200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 έως < 60	2.400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 έως < 100	2.700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3.000	30	30	60	25 (0,4)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

^γ Μόνο για τις ενδείξεις ΠΝΑ και aHUS.

Πίνακας 2: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20 ^γ	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30 ^γ	2.100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 έως < 40 ^γ	2.700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 έως < 60	3.000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 έως < 100	3.300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3.600	36	36	72	30 (0,5)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

^γ Μόνο για τις ενδείξεις ΠΝΑ και aHUS.

Πίνακας 3: Πίνακας αναφοράς χορήγησης συμπληρωματικής δόσης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Συμπληρωματική δόση (mg)	Όγκος ULTOMIRIS (ml)	Όγκος του αραιωτικού NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 40 έως < 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 έως < 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)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

- Αναδεύστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο και το αραιωτικό θα αναμειχθούν καλά. Το Ultomiris δεν θα πρέπει να ανακινείται.
- Θα πρέπει να αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (18 °C–25 °C) πριν από τη χορήγηση, με έκθεσή του στην ατμόσφαιρα περιβάλλοντος για περίπου 30 λεπτά.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία άλλη πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία που επικρατεί στο δωμάτιο.
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
- Εάν το φάρμακο δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2 °C–8 °C ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Ultomiris με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.
- Το Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί περίπου 45 λεπτά με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγηση στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη χορήγηση του Ultomiris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C–8 °C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.