

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za otopinu za infuziju
Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju
Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ultomiris je formulacija ravulizumaba proizvedenog u kulturi stanica jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica od 3 ml sadrži 300 mg ravulizumaba (100 mg/ml).
Nakon razrjeđivanja konačna koncentracija otopine za primjenu infuzijom iznosi 50 mg/ml.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
natrij (4,6 mg po bočici od 3 ml)

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica od 11 ml sadrži 1100 mg ravulizumaba (100 mg/ml).
Nakon razrjeđivanja konačna koncentracija otopine za primjenu infuzijom iznosi 50 mg/ml.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
natrij (16,8 mg po bočici od 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ravulizumaba (10 mg/ml).
Nakon razrjeđivanja konačna koncentracija otopine za primjenu infuzijom iznosi 5 mg/ml.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:
natrij (115 mmol po bočici od 30 ml)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentracije za otopinu za infuziju

Prozirna, bistra do žućkasta otopina, pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Bistra do prozirno bjelkasta otopina, pH 7,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH)

Ultomiris je indiciran za liječenje PNH-a u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 10 kg ili više, i to:

- u bolesnika s hemolizom s jednim ili više kliničkih simptoma koji ukazuju na visokoaktivnu bolest
- u bolesnika koji su klinički stabilni nakon liječenja ekulizumabom najmanje proteklih 6 mjeseci.

Atipičan hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS)

Ultomiris je indiciran za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 10 kg ili više s aHUS-om koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom sustava komplementa ili su primali ekulizumab najmanje 3 mjeseca i imaju dokazani odgovor na ekulizumab.

Generalizirana mijastenija gravis (gMG)

Ultomiris je indiciran kao dodatak standardnoj terapiji za liječenje odraslih bolesnika s gMG-om koji su pozitivni na protutijela na acetilkolinske receptore (engl. *acetylcholine receptor*, AChR).

Poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)

Ultomiris je indiciran u liječenju odraslih bolesnika s NMOSD-om koji su pozitivni na protutijela na akvaporin 4 (AQP4) (vidjeti dio 5.1)

4.2 Doziranje i način primjene

Ravulizumab mora primjenjivati zdravstveni radnik i to pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim, bubrežnim, neuromuskularnim ili neuropsihničkim poremećajima.

Doziranje

Odrasli bolesnici s PNH-om, aHUS-om, gMG-om ili NMOSD-om

Preporučeni režim doziranja sastoji se od udarne doze nakon koje slijede doze održavanja, primijenjene intravenskom infuzijom. Doze koje treba primijeniti temelje se na tjelesnoj težini bolesnika kako je prikazano u tablici 1. U odraslih bolesnika (u dobi ≥ 18 godina) doze održavanja primjenjuju se jednom svakih 8 tjedana, s početkom primjene 2 tjedna nakon udarne doze.

Raspored doziranja katkad smije odstupati od predviđenog dana infuzije za ± 7 dana (osim za prvu dozu održavanja ravulizumaba), ali sljedeću se dozu mora primijeniti prema prvobitnom rasporedu.

Tablica 1: Režim doziranja ravulizumaba na temelju tjelesne težine u odraslih bolesnika tjelesne težine 40 kg ili više

Raspon tjelesne težine (kg)	Udarne doze (mg)	Doza održavanja (mg)*	Interval doziranja
≥ 40 do < 60	2400	3000	svakih 8 tjedana
≥ 60 do < 100	2700	3300	svakih 8 tjedana
≥ 100	3000	3600	svakih 8 tjedana

*Prva doza održavanja primjenjuje se 2 tjedna nakon udarne doze.

U tablici 2 prikazane su upute za početak liječenja u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa ili koji prelaze s liječenja formulacijom ekulizumaba za supkutanu primjenu.

Tablica 2: Upute za početak liječenja ravulizumabom

Populacija	Udarana doza ravulizumaba na temelju tjelesne težine	Vrijeme primjene prve doze održavanja ravulizumabom na temelju tjelesne težine
Trenutačno se ne liječi ni ravulizumabom ni ekulizumabom	Na početku liječenja	2 tjedna nakon udarne doze ravulizumaba
Trenutačno se liječi ekulizumabom	U vrijeme sljedeće planirane doze ekulizumaba	2 tjedna nakon udarne doze ravulizumaba

Pedijatrijski bolesnici s PNH-om i aHUS-om

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine ≥ 40 kg

Te bolesnike treba liječiti prema preporukama za doziranje u odraslih (vidjeti tablicu 1).

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine od ≥ 10 kg do < 40 kg

Doze na temelju tjelesne težine i intervali doziranja za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine od ≥ 10 kg do < 40 kg prikazani su u tablici 3.

U bolesnika koji prelaze s ekulizumaba na ravulizumab, udarnu dozu ravulizumaba treba primijeniti 2 tjedna nakon posljednje infuzije ekulizumaba, a zatim se doze održavanja primjenjuju prema režimu doziranja na temelju tjelesne težine prikazanom u tablici 3, s početkom primjene 2 tjedna nakon udarne doze.

Tablica 3: Režim doziranja ravulizumaba na temelju tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om ili aHUS-om tjelesne težine manje od 40 kg

Raspon tjelesne težine (kg)	Udarana doza (mg)	Doza održavanja (mg)*	Interval doziranja
≥ 10 do < 20	600	600	svaka 4 tjedna
≥ 20 do < 30	900	2100	svakih 8 tjedana
≥ 30 do < 40	1200	2700	svakih 8 tjedana

*Prva doza održavanja primjenjuje se 2 tjedna nakon udarne doze.

Ravulizumab nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om tjelesne težine manje od 30 kg. Preporučeno doziranje u ovih bolesnika temelji se na doziranju koje se primjenjuje u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om, na temelju farmakokinetičkih/farmakodinamičkih podataka dostupnih za bolesnike s aHUS-om i PNH-om koji su liječeni ravulizumabom.

PNH je kronična bolest pa se preporučuje da bolesnik nastavi liječenje ravulizumabom tijekom cijeloga života, osim ako je prestanak primjene ravulizumaba klinički indiciran (vidjeti dio 4.4).

Kod primjene u indikaciji aHUS-a, da bi se povukle manifestacije trombotične mikroangiopatije (TMA), liječenje ravulizumabom mora trajati najmanje 6 mjeseci, nakon čega duljinu liječenja treba razmotriti u svakog pojedinog bolesnika zasebno. U bolesnika koji imaju viši rizik od ponavljanja TMA, ako je tako utvrdio nadležni liječnik (ili prema kliničkoj indikaciji), može biti potrebna kronična terapija (vidjeti dio 4.4).

U odraslih bolesnika s gMG-om ili NMOSD-om liječenje ravulizumabom ispitano je samo u okolnostima kronične primjene (vidjeti dio 4.4).

Ravulizumab nije bio ispitan u bolesnika oboljelih od gMG-a V. stupnja prema klasifikaciji Američke zaklade za mijasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA).

Dodatno doziranje nakon liječenja izmjenom krvne plazme, plazmaferezom ili intravenskim imunoglobulinom

Pokazalo se da izmjena krvne plazme (engl. *plasma exchange*, PE), plazmafereza (engl. *plasmapheresis*, PP) i intravenski imunoglobulin (IVIg) smanjuju razine ravulizumaba u serumu. Kad se provode PE, PP ili primjenjuje IVIg potrebna je dodatna doza ravulizumaba (tablica 4).

Tablica 4: Dodatna doza ravulizumaba nakon PP-a, PE-a ili primjene IVIg-a

Raspon tjelesne težine (kg)	Zadnja doza ravulizumaba (mg)	Dodatna doza (mg) nakon svakog provedenog PE-a ili PP-a	Dodatna doza (mg) nakon završetka ciklusa primjene IVIg-a
≥ 40 do < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 do < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Raspored primjene dodatne doze ravulizumaba		Unutar 4 sata od svakog provedenog PE-a ili PP-a	Unutar 4 sata nakon završetka ciklusa primjene IVIg-a

Kratice: IVIg = intravenski imunoglobulin, kg = kilogram, PE = izmjena krvne plazme, PP = plazmafereza

Posebne populacije

Stariji

U bolesnika s PNH-om, aHUS-om, gMG-om ili NMOSD-om u dobi od 65 ili više godina nije potrebna prilagodba doze. Nema dokaza da su u liječenju gerijatrijske populacije potrebne neke posebne mjere opreza – iako je iskustvo s primjenom ravulizumaba u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima s PNH-om, aHUS-om ili NMOSD-om starije dobi ograničeno.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Sigurnost i djelotvornost ravulizumaba nisu ispitane u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, ali farmakokinetički podaci ukazuju na to da u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ravulizumaba u djece s PNH-om ili aHUS-om tjelesne težine manje od 10 kg nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 4.8, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Sigurnost i djelotvornost ravulizumaba u djece s gMG ili NMOSD-om nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za intravensku infuziju.

Ovaj se lijek mora primjenjivati kroz filter veličine pora od 0,2 µm i ne smije se primjenjivati kao intravenska brza ili bolus injekcija.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se miješati s Ultomirisom 300 mg/3 ml ili 1100 mg/11 ml koncentratima za otopinu za infuziju.

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Ultomiris koncentrat za otopinu za infuziju isporučuje se u bočicama od 3 ml i 11 ml (100 mg/ml) i mora se razrijediti do konačne koncentracije od 50 mg/ml. Nakon razrjeđivanja, Ultomiris se primjenjuje intravenskom infuzijom pomoću pumpe sa štrcaljkom ili infuzijske pumpe u trajanju od najmanje 0,17 do 1,3 sata (od 10 do 75 minuta) ovisno o tjelesnoj težini (vidjeti tablicu 5 i tablicu 6 u nastavku).

Tablica 5: Brzina primjene doze za Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrata za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Udarna doza (mg)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)	Doza održavanja (mg)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 do < 40 ^b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 do < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 do < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 6: Brzina primjene dodatnih doza lijeka Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrata za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Dodatna doza ^b (mg)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 40 do < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
≥ 60 do < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Za odabir dodatne doze ravulizumaba vidjeti tablicu 4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Ultomiris koncentrat za otopinu za infuziju isporučuje se u bočicama od 30 ml (10 mg/ml) i mora se razrijediti do konačne koncentracije od 5 mg/ml. Nakon razrjeđivanja Ultomiris se primjenjuje intravenskom infuzijom pomoću pumpe sa štrcaljkom ili infuzijske pumpe u trajanju od najmanje 0,4 do 3,3 sata (od 22 do 194 minute) ovisno o tjelesnoj težini (vidjeti tablicu 7 i tablicu 8 u nastavku).

Tablica 7: Brzina primjene doze za Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Udarna doza (mg)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)	Doza održavanja (mg)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 do < 30 ^b	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
≥ 30 do < 40 ^b	1200	77 (1,3)	2700	167 (2,8)
≥ 40 do < 60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,3)
≥ 60 do < 100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥ 100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 8: Brzina primjene dodatne doze lijeka Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Dodatna doza ^b (mg)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 40 do < 60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
≥ 60 do < 100	600	23 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Za odabir dodatne doze ravulizumaba vidjeti tablicu 4.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s neizliječenom infekcijom prouzročenom bakterijom *Neisseria meningitidis* na početku liječenja (vidjeti dio 4.4).
- Bolesnici koji u tom trenutku nisu zaštićeni cjepivom protiv bakterije *Neisseria meningitidis*, osim ako primaju profilaktičku terapiju odgovarajućim antibioticima do 2 tjedna nakon cijepljenja (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ozbiljna meningokokna infekcija

Zbog mehanizma djelovanja ravulizumaba, njegova primjena povećava bolesnikovu osjetljivost na meningokoknu infekciju/sepsu (*Neisseria meningitidis*). Može se razviti meningokokna bolest prouzročena meningokokom bilo koje serološke skupine (vidjeti dio 4.8). Kako bi se smanjio rizik od infekcije, svi se bolesnici moraju cijepiti protiv meningokoknih infekcija najmanje dva tjedna prije započinjanja liječenja ravulizumabom, osim ako odgoda terapije ravulizumabom predstavlja veći rizik nego što je rizik od razvoja meningokokne infekcije. Bolesnici koji započnu terapiju ravulizumabom prije nego što je prošlo 2 tjedna otkako su primili meningokokno cjepivo, moraju primati odgovarajuću antibiotsku profilaksu tijekom 2 tjedna poslije cijepljenja. Za sprječavanje čestih patogenih seroloških skupina meningokoka preporučuju se, ako su dostupna, cjepiva protiv seroloških skupina A, C, Y, W135 i B. Bolesnike se mora cijepiti ili docjepljivati prema važećim nacionalnim smjernicama za primjenu cjepiva. Ako bolesnik prelazi s terapije ekulizumabom, liječnici moraju provjeriti traje li zaštita protiv meningokoka stečena cijepljenjem prema nacionalnim smjernicama za primjenu cjepiva.

Cijepljenje možda neće biti dovoljno da bi se spriječila meningokokna infekcija. Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za odgovarajuću primjenu antibakterijskih lijekova. U bolesnika liječenih ravulizumabom i u bolesnika liječenih drugim inhibitorima završne aktivacije sustava komplementa zabilježeni su slučajevi ozbiljnih ili smrtonosnih meningokoknih infekcija/sepse. U svih je bolesnika potrebno pratiti moguću pojavu ranih znakova meningokokne infekcije i sepse, potvrditi što prije sumnju na infekciju i liječiti odgovarajućim antibioticima. Bolesnike je potrebno upoznati s tim

znakovima i simptomima kako bi poduzeli potrebne korake i odmah potražili liječničku pomoć. Liječnici moraju bolesnicima dati vodič za bolesnika i karticu za bolesnika.

Imunizacija

Prije početka terapije ravulizumabom, preporučuje se započeti imunizaciju bolesnika sukladno važećim smjernicama za imunizaciju.

Cijepljenje može dodatno aktivirati komplement. Posljedično tomu, u bolesnika s bolestima posredovanim komplementom mogu se pojaviti pojačani znakovi i simptomi osnovne bolesti. Stoga je poslije preporučenog cijepljenja bolesnike potrebno pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma bolesti.

Bolesnici mlađi od 18 godina moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija te se strogo moraju pridržavati nacionalnih preporuka za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Druge sistemske infekcije

Terapiju ravulizumabom treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama. Ravulizumab blokira završnu aktivaciju sustava komplementa; stoga bolesnici mogu biti osjetljiviji na infekcije prouzročene bakterijom roda *Neisseria* i enkapsuliranim bakterijama. Zabilježene su ozbiljne infekcije prouzročene bakterijama roda *Neisseria* (koje nisu bile *Neisseria meningitidis*), uključujući diseminirane gonokokne infekcije.

Kako bi bolesnici znali više o mogućim ozbiljnim infekcijama i njihovim znakovima i simptomima, potrebno ih je upoznati s informacijama iz upute o lijeku. Osim toga, liječnici moraju bolesnicima savjetovati kako spriječiti gonoreju.

Reakcije povezane s infuzijom

Primjena ravulizumaba može rezultirati sistemskim reakcijama povezanim s infuzijom i alergijskim reakcijama ili reakcijama preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8).

Ako se u slučaju sistemske reakcije povezane s infuzijom pojave znakovi kardiovaskularne nestabilnosti ili kompromitiranog disanja, primjenu ravulizumaba treba prekinuti i uvesti odgovarajuće potporne mjere.

Prekid liječenja kod PNH-a

Ako se u bolesnika s PNH-om obustavi liječenje ravulizumabom, bolesnike je potrebno pomno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma ozbiljne intravaskularne hemolize na koju ukazuju povišene vrijednosti LDH (laktat dehidrogenaza) zajedno s naglim smanjenjem broja PNH klonalnih stanica ili hemoglobina, ili ponovne pojave simptoma kao što su umor, hemoglobinurija, bol u abdomenu, nedostatak zraka (dispneja), veliki štetni vaskularni događaj (uključujući trombozu), disfagija ili erektilna disfunkcija. Svakog bolesnika u kojega se prekine terapija ravulizumabom treba pratiti najmanje 16 tjedana kako bi se otkrila hemoliza i druge reakcije. Ako se nakon prestanka terapije pojave znakovi i simptomi hemolize, uključujući povišen LDH, razmotrite ponovno uvođenje terapije ravulizumabom.

Prekid liječenja kod aHUS-a

Nema posebnih podataka o prekidu primjene ravulizumaba. U dugoročnom prospektivnom opservacijskom ispitivanju prekid liječenja inhibitorom komplementa C5 (ekulizumabom) rezultirao je 13,5 puta većom stopom recidiva TMA i pokazao se trend prema smanjenoj bubrežnoj funkciji u usporedbi s bolesnicima koji su nastavili s liječenjem.

Ako bolesnici moraju prekinuti liječenje ravulizumabom, treba ih stalno pažljivo nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma TMA. Međutim, takvo praćenje možda neće biti dovoljno da se predvide ili spriječe teške TMA komplikacije.

TMA komplikacije nakon prekida liječenja mogu se prepoznati ako se opazi nešto od sljedećeg:

- istodobno prisutna najmanje 2 laboratorijska nalaza od sljedećih: smanjenje broja trombocita za 25 % ili više u odnosu na početni ili najviši broj trombocita tijekom liječenja ravulizumabom; povećanje kreatinina u serumu za 25 % ili više u odnosu na početnu ili najnižu vrijednost tijekom liječenja ravulizumabom; ili povišenje vrijednosti LDH u serumu za 25 % ili više u odnosu na početnu ili najnižu vrijednost tijekom liječenja ravulizumabom (rezultati moraju biti potvrđeni u drugom mjerenju)

ili

- bilo koji od sljedećih simptoma TMA: promjena mentalnog statusa ili napadaji ili druge ekstrarenalne TMA manifestacije uključujući kardiovaskularne abnormalnosti, perikarditis, gastrointestinalne simptome/proljev; ili trombozu.

Ako TMA komplikacije nastanu nakon prekida primjene ravulizumaba, potrebno je razmotriti ponovno uvođenje liječenja ravulizumabom koje se započinje udarnom dozom i dozom održavanja (vidjeti dio 4.2).

Prekid liječenja kod gMG-a

S obzirom na to da je gMG kronična bolest, bolesnike kojima je liječenje ravulizumabom koristilo, a prekinuli su liječenje, potrebno je pratiti zbog simptoma osnovne bolesti. Ako se nakon prekida njegove primjene pojave simptomi gMG-a, treba razmotriti nastavak liječenja ravulizumabom.

Prekid liječenja kod NMOSD-a

S obzirom na to da je NMOSD kronična bolest, bolesnike kojima je liječenje ravulizumabom koristilo, a prekinuli su liječenje, potrebno je pratiti zbog mogućih simptoma recidiva NMOSD-a. Ako se nakon prekida njegove primjene pojave simptomi recidiva NMOSD-a, treba razmotriti ponovno uvođenje liječenja ravulizumabom.

Prijelaz s ekulizumaba na ravulizumab

U bolesnika s gMG-om u kojih nije postignut odgovor na odobreni režim doziranja ekulizumaba, ne preporučuje se liječenje ravulizumabom.

Sadržaj natrija

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentрати za otopinu za infuziju

Kada je razrijeđen 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, ovaj lijek sadrži 0,18 g natrija po 72 ml u maksimalnoj dozi, što odgovara 9,1 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Kada je razrijeđen 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, ovaj lijek sadrži 2,65 g natrija po 720 ml u maksimalnoj dozi, što odgovara 133 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Na temelju mogućeg inhibitornog učinka ravulizumaba na citotoksičnost rituksimaba ovisnu o komplementu, ravulizumab može smanjiti očekivane farmakodinamičke učinke rituksimaba.

Kronično liječenje intravenskim ljudskim imunoglobulinom (IVIg) može poremetiti neonatalnim Fc receptorom (FcRn) posredovan endosomski mehanizam recikliranja monoklonskih protutijela kao što je ravulizumab i tako smanjiti koncentracije ravulizumaba u serumu.

Vidjeti dio 4.2 za smjernice u slučaju istodobnog liječenja PE-om, PP-om ili primjenom IVIg-a.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te do 8 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Nema kliničkih podataka o primjeni ravulizumaba u trudnica.

Neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti ravulizumaba nisu provedena (vidjeti dio 5.3).

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena su u miševa pomoću mišje surogatne molekule BB5.1, čime je ocijenjen učinak blokade C5 na reproduktivni sustav. U ovim ispitivanjima nije utvrđena nikakva posebna reproduktivna toksičnost povezana s ispitivanim lijekom. Poznato je da ljudski imunoglobulini G (IgG) prolaze kroz ljudsku posteljicu pa stoga ravulizumab može potencijalno prouzročiti inhibiciju završne aktivacije sustava komplementa u fetalnoj cirkulaciji.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Primjena ravulizumaba u trudnica može se uzeti u obzir nakon procjene rizika i koristi.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ravulizumab u majčino mlijeko. Neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena u miševa pomoću mišje surogatne molekule BB5.1 pokazala su da unos mlijeka liječenih ženki nema štetni učinak na mladunčad.

Ne može se isključiti rizik za dojenče.

Budući da se mnogi lijekovi i imunoglobulini izlučuju u majčino mlijeko te zbog mogućeg razvoja ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje je potrebno prekinuti tijekom liječenja ravulizumabom i do 8 mjeseci nakon toga.

Plodnost

Nisu provedena specifična neklinička ispitivanja plodnosti s ravulizumabom.

Neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena u miševa pomoću mišje surogatne molekule (BB5.1) pokazala su da nema štetnog učinka na plodnost liječenih ženki ili mužjaka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ultomiris ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene ravulizumaba su glavobolja (30 %), infekcija gornjih dišnih puteva (21,1 %), nazofaringitis (20,1 %), proljev (18,1 %), pireksija (17,6 %), mučnina (14,6 %), artralgiya (14,1 %), bol u leđima (13,5 %), umor (13,1 %), bol u abdomenu (12,3 %), omaglica (10,5 %) i infekcija mokraćnog sustava (10,2 %). Najozbiljnije su nuspojave meningokokna infekcija (0,7 %)

uključujući meningokoknu sepsu, meningokokni encefalitis, meningokoknu infekciju (vidjeti dio 4.4) te diseminirana gonokokna infekcija (0,2 %).

Tablični popis nuspojava

Tablica 9 prikazuje nuspojave opažene u kliničkim ispitivanjima i u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na temelju sljedećeg dogovora: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 9: Nuspojave lijeka iz kliničkih ispitivanja i iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Infekcije i infestacije	infekcija mokraćnog sustava ^a , infekcija gornjih dišnih puteva, nazofaringitis		meningokokna infekcija ^b , diseminirana gonokokna infekcija ^c
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost ^c	anafilaktička reakcija ^d
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica		
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina, bol u abdomenu	povraćanje, dispepsija	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		urtikarija, pruritus, osip	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, bol u leđima	mialgija, spazam mišića	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija, umor	bolest slična gripi, zimica, astenija	
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		reakcija povezana s infuzijom	

^a Infekcija mokraćnog sustava grupni je pojam koji uključuje preporučene pojmove „infekcija mokraćnog sustava“, „bakterijska infekcija mokraćnog sustava“, „enterokokna infekcija mokraćnog sustava“ i „infekcija mokraćnog sustava ešerihijom“.

^b Meningokokna infekcija uključuje preporučene pojmove „meningokokna infekcija“, „meningokokna sepsa“ i „meningokokni encefalitis“.

^c Diseminirana gonokokna infekcija uključuje preporučene pojmove „diseminirana gonokokna infekcija“ i „gonokokna infekcija“.

^d Procijenjeno prema iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet.

^e Preosjetljivost je grupni pojam za preporučeni pojam „preosjetljivost na lijek s povezanom kauzalnošću“ i preporučeni pojam „preosjetljivost“.

Opis odabranih nuspojava

Meningokokna infekcija/sepsa/encefalitis

Cijepljenje smanjuje, ali ne uklanja rizik od meningokokne infekcije. U kliničkim je ispitivanjima < 1 % bolesnika razvilo ozbiljnu meningokoknu infekciju dok su primali terapiju ravulizumabom. Svi su bili odrasli bolesnici s PNH-om ili NMOSD-om koji su bili cijepljeni.

Informacije o sprječavanju i liječenju suspektne meningokokne infekcije vidjeti u dijelu 4.4. U bolesnika liječenih ravulizumabom meningokokne infekcije prezentirale su se kao meningokokna sepsa i meningokokni encefalitis. Bolesnike se mora upoznati sa znakovima i simptomima meningokokne infekcije i savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć.

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima, reakcije povezane s infuzijom bile su česte ($\geq 1\%$). Ti događaji, blage do umjerene težine i prolazni, uključivali su bol u leđima, bol u abdomenu, grčeve u mišićima, sniženje krvnog tlaka, povišenje krvnog tlaka, tresavicu, nelagodu u udovima, preosjetljivost (alergijsku reakciju), disgeuziju (loš okus) i omamljenost. Ove reakcije nisu zahtijevale prekid primjene ravulizumaba.

Imunogenost

U ispitivanjima PNH-a u odraslih bolesnika (N = 475) i pedijatrijskih bolesnika (N = 13), u ispitivanjima aHUS-a (N = 89), ispitivanju gMG-a (N = 86) i ispitivanju NMOSD-a (N = 58), tijekom liječenja ravulizumabom zabilježena su samo 2 slučaja (0,3 %) razvoja protutijela na lijek (u 1 odraslog bolesnika s PNH-om i 1 odraslog bolesnika s aHUS-om). Ta su protutijela bila prolazne prirode i prisutna u niskom titru te nisu bila povezana s kliničkim odgovorom ili štetnim događajima.

Pedijatrijska populacija

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH)

U pedijatrijskih bolesnika s PNH-om (N = 13, u dobi od 9 do 17 godina) uključenih u pedijatrijsko ispitivanje PNH-a (ALXN1210-PNH-304), sigurnosni profil bio je sličan onome opaženom u odraslih bolesnika s PNH-om. Najčešće nuspojave zabilježene u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om bile su bol u abdomenu, mučnina, nazofaringitis i glavobolja, a pojavile su se u 3 bolesnika (23,1 %).

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS)

U pedijatrijskih bolesnika s dokazanim aHUS-om (N = 34, u dobi od 10 mjeseci do manje od 18 godina) uključenih u ispitivanje ALXN1210-aHUS-312, sigurnosni profil ravulizumaba činio se sličnim onome opaženom u odraslih bolesnika s dokazanim aHUS-om. Čini se da su sigurnosni profili različitih dobnih podskupina pedijatrijskih bolesnika slični. Podaci o sigurnosti primjene u bolesnika mlađih od 2 godine ograničeni su na četiri bolesnika. Najčešće nuspojave ($> 20\%$) zabilježene u pedijatrijskih bolesnika bile su pireksija, povraćanje, proljev, glavobolja, nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih puteva i bol u abdomenu.

Generalizirana mijastenija gravis (gMG)

Ravulizumab nije bio ispitan u pedijatrijskih bolesnika s gMG-om.

Poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD)

Ravulizumab nije bio ispitan u pedijatrijskih bolesnika s NMOSD-om.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja primjenu infuzije treba odmah prekinuti, a bolesnika pažljivo pratiti zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava te započeti odgovarajuće simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunosupresivi, inhibitori komplementa, ATK oznaka: L04AJ02

Mehanizam djelovanja

Ravulizumab je monoklonsko protutijelo IgG_{2/4K} koje se specifično veže za protein C5 u sustavu komplementa, čime inhibira njegovo cijepanje na C5a (proupalni anafilatoksin) i C5b (podjedinica s kojom počinje stvaranje kompleksa koji napada membranu (engl. *membrane attack complex*, MAC) [MAC ili C5b-9]) i sprječava stvaranje C5b-9. Ravulizumab ne inhibira komponente s početka aktivacije komplementa koje su neophodne za opsonizaciju mikroorganizama i uklanjanje imunokompleksa.

Farmakodinamički učinci

U ispitivanjima faze 3, nakon liječenja ravulizumabom odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PNH-om koji prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa i onih koji su primali ekulizumab, opažena je brza, potpuna i održana inhibicija slobodnog C5 u serumu (koncentracija < 0,5 µg/ml) do kraja prve infuzije i u svih se bolesnika održala tijekom cijelog 26-tjednog razdoblja liječenja. Trenutna i potpuna inhibicija slobodnog C5 u serumu također je opažena u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om, u odraslih bolesnika s gMG-om i odraslih bolesnika s NMOSD-om do kraja prve infuzije i tijekom cijelog razdoblja primarnog liječenja.

Opseg i trajanje farmakodinamičkog odgovora u bolesnika s PNH-om, aHUS-om, gMG-om ili NMOSD-om ovisili su o izloženosti ravulizumabu. Koncentracije slobodnog C5 niže od 0,5 µg/ml bile su u korelaciji s maksimalnom kontrolom intravaskularne hemolize i potpunom inhibicijom završne aktivacije sustava komplementa. U gMG-u, aktivacija terminalnih komponenti komplementa dovodi do taloženja MAC-a na neuromuskularnim spojnica i oštećenja neuromuskularnog prijenosa. U NMOSD-u, aktivacija terminalnih komponenti komplementa dovodi do stvaranja MAC-a i upale ovisne o C5a, nekroze astrocita i oštećenja okolnih glija-stanica i neurona.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH)

Sigurnost i djelotvornost ravulizumaba u odraslih bolesnika s PNH-om ocijenjene su u dva otvorena, randomizirana ispitivanja faze 3 s aktivnom kontrolom:

- u ispitivanju primjene u odraslih bolesnika s PNH-om koji prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa
- u ispitivanju primjene u odraslih bolesnika koji su prethodno primali ekulizumab, provedenom u bolesnika s PNH-om koji su bili klinički stabilni nakon liječenja ekulizumabom najmanje proteklih 6 mjeseci.

Ravulizumab je bio doziran u skladu s preporučenim doziranjem opisanom u dijelu 4.2 (4 infuzije ravulizumaba tijekom 26 tjedana), dok se ekulizumab primjenjivao prema režimu doziranja odobrenom za ekulizumab od 600 mg svaki tjedan u prva 4 tjedna i 900 mg svaka 2 tjedna (15 infuzija tijekom 26 tjedana).

Bolesnici su bili cijepljeni protiv meningokokne infekcije prije ili u vrijeme početka liječenja ravulizumabom ili ekulizumabom, ili su primali odgovarajuću antibiotsku profilaksu do 2 tjedna poslije cijepljenja.

U oba ispitivanja faze 3, između skupine liječene ravulizumabom i one liječene ekulizumabom nije bilo značajnih razlika u demografskim ili početnim karakteristikama. Primjena transfuzije u prethodnih 12 mjeseci u skupini liječenoj ravulizumabom i onoj liječenoj ekulizumabom bila je slična u oba ispitivanja faze 3.

Ispitivanje u odraslih bolesnika s PNH-om koji prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa (ALXN1210-PNH-301)

Ispitivanje u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa bilo je 26-tjedno, multicentrično, otvoreno, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno u 246 bolesnika koji prije uključivanja u ispitivanje nisu primali inhibitor sustava komplementa, a nakon njega uslijedio je dugoročni produžetak u kojem su svi bolesnici primali ravulizumab. Bolesnici prikladni za uključivanje u ovo ispitivanje morali su imati dokazanu visoku aktivnost bolesti, definiranu kao razina LDH $\geq 1,5 \times$ gornja granica normale (GGN) na probiru te prisutan 1 ili više od sljedećih znakova ili simptoma povezanih s PNH-om unutar 3 mjeseca prije probira: umor, hemoglobinuriju, bol u abdomenu, nedostatak zraka (dispneja), anemiju (hemoglobin < 10 g/dl), veliki štetan vaskularni događaj u anamnezi (uključujući trombozu), disfagiju ili erektilnu disfunkciju; ili primjenu transfuzije koncentrata eritrocita zbog PNH-a.

Više od 80 % bolesnika u obje terapijske skupine primilo je transfuziju unutar 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Većina populacije u ispitivanju u kojem bolesnici prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa imala je na početku ispitivanja jaku hemolizu; 86,2 % uključenih bolesnika imalo je povišene LDH vrijednosti $\geq 3 \times$ GGN, što je u okolnostima PNH-a izravna mjera intravaskularne hemolize.

U tablici 10 prikazane su početne karakteristike bolesnika s PNH-om uključenih u ispitivanje u kojem bolesnici prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa. Između terapijskih skupina nije bilo vidljivih klinički značajnih razlika.

Tablica 10: Početne karakteristike u ispitivanju u kojem bolesnici prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa

Parametar	Statistički podaci	Ravulizumab (N = 125)	Ekulizumab (N = 121)
Dob (godine) u vrijeme dijagnoze PNH-a	Srednja vrijednost (SD) Medijan Min, maks	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Dob (godine) u vrijeme prve infuzije u ispitivanju	Srednja vrijednost (SD) Medijan Min, maks	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Spol (n, %)	Muškarci Žene	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Razine LDH prije liječenja	Srednja vrijednost (SD) Medijan	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Broj bolesnika s transfuzijama koncentrata eritrocita primljenim u 12 mjeseci prije prve doze	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Broj jedinica koncentrata eritrocita primljenih transfuzijom u 12 mjeseci prije prve doze	Ukupno Srednja vrijednost (SD) Medijan	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Ukupni broj klonalnih eritrocita PNH	Medijan	33,6	34,2
Ukupni broj klonalnih granulocita PNH	Medijan	93,8	92,4
Bolesnici s bilo kojim stanjem zbog PNH-a ^a prije davanja informiranog pristanka	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
anemija		103 (82,4)	105 (86,8)
hematurija ili hemoglobinurija		81 (64,8)	75 (62,0)
aplastična anemija		41 (32,8)	38 (31,4)
zatajenje bubrega		19 (15,2)	11 (9,1)
mijelodisplastični sindrom		7 (5,6)	6 (5,0)
komplikacije trudnoće		3 (2,4)	4 (3,3)
drugo ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

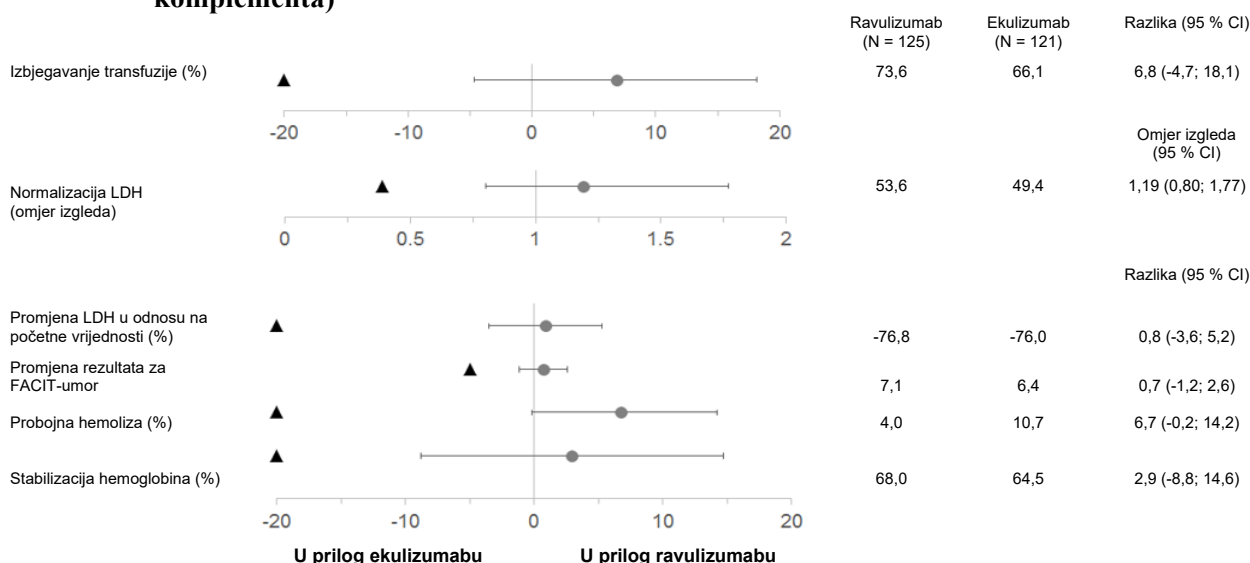
^a Na temelju anamneze.

^b „Drugo“ prema onome što je navedeno na obrascu za prikaz slučaja uključuje trombocitopeniju, kroničnu bubrežnu bolest i pancitopeniju, kao i više drugih stanja.

Koprimaryne mjere ishoda bile su izbjegavanje transfuzije i hemoliza na temelju izravnog mjerenja normalizacije razina LDH (razine LDH $\leq 1 \times$ GGN, s tim da je GGN za LDH 246 U/l). Ključne sekundarne mjere ishoda uključivale su postotnu promjenu razina LDH u odnosu na početne vrijednosti, promjene u kvaliteti života (FACIT-umor), udio bolesnika s probojnom hemolizom i udio bolesnika sa stabiliziranim hemoglobinom.

Ravulizumab je bio neinferioran u usporedbi s ekulizumabom za obje koprimaryne mjere ishoda, izbjegavanje transfuzije koncentrata eritrocita prema smjernicama određenima planom ispitivanja i normalizaciju LDH od 29. do 183. dana, i za sve 4 ključne sekundarne mjere ishoda (slika 1).

Slika 1: Analiza koprimarnih i sekundarnih mjera ishoda – potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje u kojem bolesnici prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa)



Napomena: Crni trokut pokazuje granice neinferiornosti, a sive točke točkovne procjene.

Napomena: LDH = laktat dehidrogenaza; CI = interval pouzdanosti; FACIT = funkcionalna procjena terapije kronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

Završna analiza djelotvornosti postignute u ispitivanju uključila je sve bolesnike koji su ikada bili liječeni ravulizumabom (n = 244) i kojima je medijan trajanja liječenja iznosio 1423 dana. Završna je analiza potvrdila da su se odgovori na liječenje ravulizumabom opaženi u razdoblju primarne procjene održali tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

Ispitivanje u odraslih bolesnika s PNH-om prethodno liječenih ekulizumabom (ALXN1210-PNH-302)

Ispitivanje primjene u bolesnika koji su prethodno primali ekulizumab bilo je 26-tjedno, multicentrično, otvoreno, randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano ispitivanje faze 3, a uključivalo je 195 bolesnika s PNH-om koji su bili klinički stabilni ($LDH \leq 1,5 \times GGN$) nakon liječenja ekulizumabom najmanje proteklih 6 mjeseci. Nakon njega uslijedio je dugoročni produžetak ispitivanja, u kojem su svi bolesnici primali ravulizumab.

Skupine liječene ravulizumabom i ekulizumabom imale su sličnu anamnezu u pogledu PNH-a. Primjena transfuzije u prethodnih 12 mjeseci bila je slična u skupini koja je primala ravulizumab i onoj koja je primala ekulizumab i više od 87 % bolesnika u obje terapijske skupine nije primilo transfuziju unutar 12 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. Srednja vrijednost ukupnog broja klonalnih eritrocita PNH-a bila je 60,05 %, srednja vrijednost ukupnog broja klonalnih granulocita PNH-a 83,30 %, a srednja vrijednost ukupnog broja klonalnih monocita PNH-a bila je 85,86 %.

U tablici 11 prikazane su početne karakteristike bolesnika s PNH-om uključenih u ispitivanje primjene u bolesnika koji su prethodno primali ekulizumab. Između terapijskih skupina nije bilo vidljivih klinički značajnih razlika.

Tablica 11: Početne karakteristike u ispitivanju primjene u bolesnika koji su prethodno primali ekulizumab

Parametar	Statistički podaci	Ravulizumab (N = 97)	Ekulizumab (N = 98)
Dob (godine) u vrijeme dijagnoze PNH-a	Srednja vrijednost (SD) Medijan Min, maks	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Dob (godine) u vrijeme prve infuzije u ispitivanju	Srednja vrijednost (SD) Medijan Min, maks	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Spol (n, %)	Muškarci Žene	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Razine LDH prije liječenja	Srednja vrijednost (SD) Medijan	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Broj bolesnika s transfuzijama koncentrata eritrocita / pune krvi primljenim u 12 mjeseci prije prve doze	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Broj jedinica koncentrata eritrocita / pune krvi primljenih transfuzijom u 12 mjeseci prije prve doze	Ukupno Srednja vrijednost (SD) Medijan	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Bolesnici s bilo kojim stanjem zbog PNH-a ^a prije davanja informiranog pristanka	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
anemija		64 (66,0)	67 (68,4)
hematurija ili hemoglobinurija		47 (48,5)	48 (49,0)
aplastična anemija		34 (35,1)	39 (39,8)
zatajenje bubrega		11 (11,3)	7 (7,1)
mijelodisplastični sindrom		3 (3,1)	6 (6,1)
komplikacije trudnoće		4 (4,1)	9 (9,2)
drugo ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

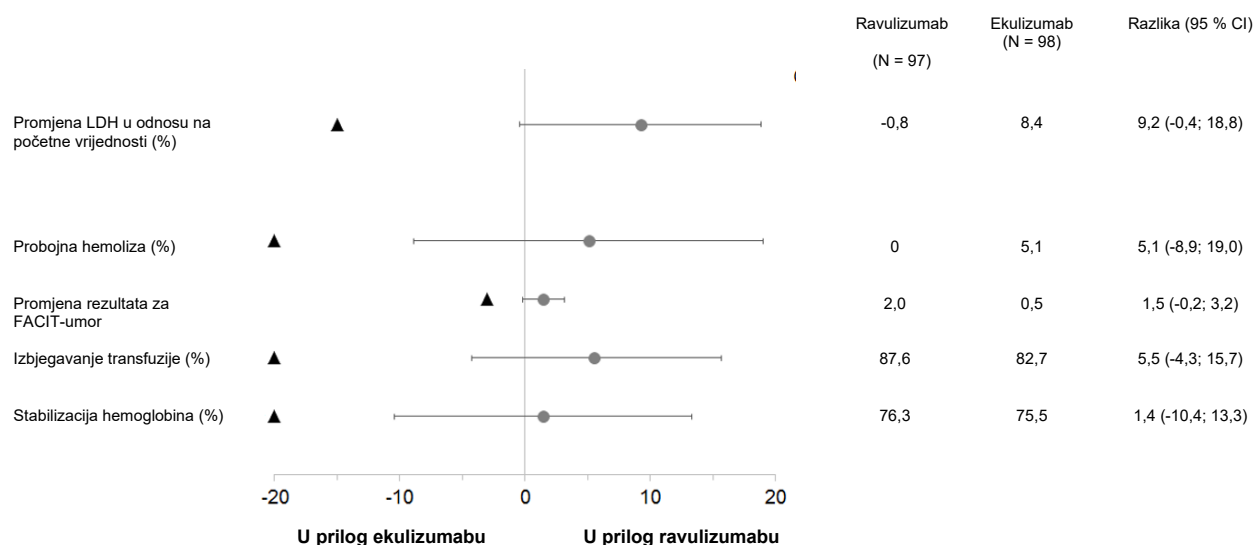
^a Na temelju anamneze.

^b „Drugo“ uključuje neutropeniju, disfunkciju bubrega i trombocitopeniju, kao i brojna druga stanja.

Primarna mjera ishoda bila je hemoliza mjerena kao postotna promjena vrijednosti LDH u odnosu na početnu. Sekundarne mjere ishoda uključivale su udio bolesnika s probojnom hemolizom, kvalitetu života (FACIT-umor), izbjegavanje transfuzije i udio bolesnika sa stabiliziranim hemoglobinom.

Ravulizumab je bio neinferioran u usporedbi s ekulizumabom za primarnu mjeru ishoda, postotnu promjenu vrijednosti LDH od početka do 183. dana, i za sve 4 ključne sekundarne mjere ishoda (slika 2).

Slika 2: Analiza primarnih i sekundarnih mjera ishoda – potpuni skup podataka za analizu (ispitivanje primjene u bolesnika koji su prethodno primali ekulizumab)



Napomena: Crni trokut pokazuje granice neinferiornosti, a siva točka točkovne procjene.

Napomena: LDH = laktat dehidrogenaza; CI = interval pouzdanosti.

Završna analiza djelotvornosti postignute u ispitivanju uključila je sve bolesnike koji su ikada bili liječeni ravulizumabom (n = 192) i kojima je medijan trajanja liječenja iznosio 968 dana. Završna je analiza potvrdila da su se odgovori na liječenje ravulizumabom opaženi u razdoblju primarne procjene održali tijekom trajanja ispitivanja.

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS)

Ispitivanje u odraslih bolesnika s aHUS-om (ALXN1210-aHUS-311)

Ispitivanje u odraslih bilo je multicentrično ispitivanje faze 3 s jednom ispitivanom skupinom, provedeno u bolesnika s dokumentiranim aHUS-om koji prije ulaska u ispitivanje nisu primali inhibitor komplementa i imali su dokazanu trombotičnu mikroangiopatiju (TMA). Ispitivanje se sastojalo od 26-tjednog razdoblja početne procjene nakon čega je bolesnicima bilo dopušteno uključiti se u razdoblje produžetka ispitivanja u trajanju do 4,5 godina.

Ukupno je bilo uključeno 58 bolesnika s dokumentiranim aHUS-om. Prema kriterijima uključanja, bolesnici s kliničkom slikom TMA zbog nedostatka proteinaze ADAMTS13 (engl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), hemolitičko-uremijskog sindroma povezanog sa Shiga toksinom bakterije *Escherichia coli* (engl. *Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome*, STEC HUS) i genetskog poremećaja u metabolizmu kobalamina C bili su isključeni. Dva su bolesnika bila isključena iz potpunog skupa podataka za analizu zbog potvrđene dijagnoze STEC HUS-a. Devedeset tri posto bolesnika imalo je ekstrarenalne znakove (kardiovaskularne, plućne, znakove središnjeg živčanog sustava, gastrointestinalne, kožne i mišićno-koštane) ili simptome aHUS-a na početku ispitivanja.

U tablici 12 prikazane su demografske i početne karakteristike 56 odraslih bolesnika uključenih u ispitivanje ALXN1210-aHUS-311 koji su činili potpuni skup podataka za analizu.

Tablica 12: Početne karakteristike u ispitivanju u odraslih

Parametar	Statistički podaci	Ravulizumab (N = 56)
Dob u vrijeme prve infuzije (godine)	Srednja vrijednost (SD) Min, maks	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Spol muški	n (%)	19 (33,9)
Rasna pripadnost Azijci bijelci nepoznato/drugi	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Prethodna transplantacija	n (%)	8 (14,3)
Trombociti (10 ⁹ /l), krv	n Medijan (min; maks)	56 95,25 (18; 473)
Hemoglobin (g/l), krv	n Medijan (min; maks)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l), serum	n Medijan (min; maks)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Medijan (min; maks)	55 10,00 (4; 80)
Bolesnici na dijalizi	N (%)	29 (51,8)
Bolesnici postpartalno	N (%)	8 (14,3)

Napomena: Postotci se odnose na ukupni broj bolesnika.

Pokrate: eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*);

LDH = laktat dehidrogenaza; maks = maksimum; min = minimum.

Primarna mjera ishoda bio je potpuni TMA odgovor tijekom 26-tjednog razdoblja početne procjene, dokazan na temelju normalizacije hematoloških parametara (broj trombocita $\geq 150 \times 10^9/l$ i LDH ≤ 246 U/l) i ≥ 25 %-tnog poboljšanja kreatinina u serumu u odnosu na početnu vrijednost. Bolesnici su morali ispuniti sve kriterije za potpuni TMA odgovor na 2 zasebne procjene u razmaku od najmanje 4 tjedna (28 dana) te na svim mjerenjima tijekom tog razdoblja.

Tijekom 26-tjednog razdoblja početne procjene potpuni TMA odgovor bio je opažen u 30 od 56 bolesnika (53,6 %) kako je prikazano u tablici 13.

Tablica 13: Potpuni TMA odgovor i analiza komponenti potpunog TMA odgovora u 26-tjednom razdoblju početne procjene (ALXN1210-aHUS-311)

	Ukupno	Bolesnici s odgovorom	
		n	Udio (95 % CI) ^a
Potpuni TMA odgovor	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Komponente potpunog TMA odgovora			
Normalizacija broja trombocita	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizacija LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
≥ 25 %-tno poboljšanje kreatinina u serumu u odnosu na početnu vrijednost	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalizacija hematoloških parametara	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^aVrijednosti 95 % CI za udio temeljile su se na metodi asimptotske Gaussove aproksimacije s korekcijom za neprekidnost.

Pokrate: CI = interval pouzdanosti; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija.

Potpuni TMA odgovor zabilježen je u šest dodatnih bolesnika tijekom razdoblja produžetka 169., 302., 401., 407., 1247. i 1359. dana, što je do kraja ispitivanja rezultiralo sveukupnim potpunim TMA odgovorom u 36 od 56 bolesnika (64,3 %; 95% CI: 50,8 %; 77,7 %). Odgovor po pojedinim komponentama povećao se na 48 (85,7 %; 95% CI: 75,7 %; 95,8 %) bolesnika za normalizaciju broja

trombocita, 49 (87,5 %; 95% CI: 77,9 %; 97,1 %) bolesnika za normalizaciju LDH i 37 (66,1 %; 95 % CI: 52,8 %; 79,4 %) bolesnika za poboljšanje bubrežne funkcije.

Medijan vremena do potpunog TMA odgovora bio je 86 dana (od 7 do 1359 dana). Nakon početka primjene ravulizumaba opaženo je brzo povećanje srednje vrijednosti broja trombocita, koji se povisio sa $118,52 \times 10^9/l$ na početku ispitivanja na $243,54 \times 10^9/l$ 8. dana te se zadržao na vrijednostima iznad $227 \times 10^9/l$ na svim kasnijim pregledima tijekom razdoblja početne procjene (26 tjedana). Slično tome, srednja vrijednost LDH bila je smanjena u odnosu na početnu tijekom prva 2 mjeseca liječenja i kao takva se održala tijekom trajanja razdoblja početne procjene (26 tjedana).

U više od dvije trećine populacije bolesnika koji su na početku uglavnom imali 4. ili 5. stadij kronične bolesti bubrega (KBB), zabilježeno je poboljšanje za 1 ili više stadija KBB-a do 743. dana ispitivanja. Poboljšanje bubrežne funkcije mjereno vrijednošću eGFR ostalo je stabilno do kraja ispitivanja. U mnogih se bolesnika (19/30) kronična bolest bubrega nastavila poboljšavati nakon postizanja potpunog TMA odgovora tijekom 26-tjednog razdoblja početne procjene.

Od 27 bolesnika kojima u trenutku uključivanja u ispitivanje nije bila potrebna dijaliza, u 19 bolesnika dijaliza nije bila potrebna za cijelog trajanja ispitivanja, dok je liječenje dijalizom tijekom ispitivanja započelo 8 bolesnika, od kojih su 2 prestala s dijalizom tijekom ispitivanja. Jedan od bolesnika koji je prestao s dijalizom tijekom razdoblja produžetka ispitivanja kasnije je ponovno započeo liječenje dijalizom i nastavio ga do završetka ispitivanja.

Tablica 14: Sekundarni ishodi za djelotvornost u 26-tjednom razdoblju početne procjene u ispitivanju ALXN1210-aHUS-311

Parametri	Ispitivanje ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hematološki TMA parametri, 183. dan	Opažena vrijednost (n = 48)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost (n = 48)
trombociti ($10^9/l$), krv		
srednja vrijednost (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
medijan	232,00	125,00
LDH (U/l), serum		
srednja vrijednost (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
medijan	176,50	-310,75
Povećanje hemoglobina za ≥ 20 g/l od početne vrijednosti uz potvrdni rezultat tijekom razdoblja početne procjene	40/56	
n/m	0,714 (0,587; 0,842)	
udio (95 % CI)*		
Pomak od početnog stadija KBB-a, 183. dan poboljšanje ^a	32/47	
n/m	0,681 (0,529; 0,809)	
udio (95 % CI)*		
pogoršanje ^b	2/13	
n/m	0,154 (0,019; 0,454)	
udio (95 % CI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. dan	Opažena vrijednost (n = 48)	Promjena u odnosu na početnu vrijednost (n = 47)
srednja vrijednost (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
medijan	40,00	29,00

Napomena: n: broj bolesnika s dostupnim podacima za određenu pretragu prilikom pregleda 183. dana. m: broj bolesnika koji su ispunili određeni kriterij. Stadij kronične bolesti bubrega (KBB) klasificira se na temelju stadija kronične bolesti bubrega Nacionalne bubrežne zaklade (engl. *National Kidney Foundation*). Najlošijom kategorijom smatra se 5. stadij, dok se 1. stadij smatra najboljom kategorijom. Početna vrijednost dobivena je na temelju zadnje dostupne vrijednosti eGFR-a prije početka liječenja. Poboljšanje/pogoršanje: u usporedbi sa stadijem KBB-a na početku ispitivanja. *95 %-tni interval pouzdanosti (95 % CI) temelji se na točnim granicama pouzdanosti utvrđenima pomoću Clopper-Pearsonove metode. ^aPoboljšanje isključuje one s 1. stadijem KBB-a na početku ispitivanja jer se kod njih ne može zabilježiti daljnje poboljšanje. ^bPogoršanje isključuje bolesnike s 5. stadijem na početku ispitivanja jer se kod njih ne može zabilježiti daljnje pogoršanje. Pokrate: eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija.

Završna analiza djelotvornosti u ispitivanju, provedena za sve bolesnike liječene ravulizumabom tijekom medijana trajanja liječenja od 130,36 tjedana, potvrdila je da su se odgovori na liječenje ravulizumabom opaženi tijekom razdoblja početne procjene održali tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

Generalizirana mijastenija gravis (gMG)

Ispitivanje u odraslih bolesnika s gMG-om

Djelotvornost i sigurnost ravulizumaba u odraslih bolesnika s gMG-om procijenjene su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom ispitivanju faze 3 (ALXN1210-MG-306). Bolesnici koji su sudjelovali u tom ispitivanju mogli su se kasnije uključiti u razdoblje otvorenog produžetka ispitivanja tijekom kojega su svi bolesnici primali ravulizumab.

Bolesnici s gMG-om (dijagnosticiranim unatrag najmanje 6 mjeseci) s pozitivnim nalazom serološkog testa na protutijela na acetilkolinske receptore (AChR), bolešću II. do IV. stupnja prema kliničkoj klasifikaciji MGFA i ostalom simptomatologijom dokazanom ukupnim rezultatom procjene svakodnevnih aktivnosti u mijasteniji gravis (engl. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL) ≥ 6 bili su randomizirani u skupinu koja je primala ravulizumab (N = 86) ili placebo (N = 89). Bolesnicima na terapiji imunosupresivima (kortikosteroidi, azatioprin, ciklofosamid, ciklosporin, metotreksat, mofetilnikofenolat ili takrolimus) bilo je dopušteno nastaviti svoju terapiju tijekom trajanja ispitivanja. Nadalje, ako je u bolesnika došlo do kliničkog pogoršanja, kako je definirano planom ispitivanja, bila je dopuštena terapija spasa (engl. *rescue therapy*) (uključujući visoku dozu kortikosteroida, PE/PP ili primjenu IVIg-a).

Ukupno 162 (92,6 %) bolesnika završila su 26-tjedno randomizirano kontrolirano razdoblje ispitivanja ALXN1210-MG-306. Početne karakteristike bolesnika prikazane su u tablici 15. Tijekom dvije godine prije uključivanja u ispitivanje, većina (97 %) uključenih bolesnika bila je liječena najmanje jednom imunomodulatornom terapijom, uključujući imunosupresivnu terapiju, PE/PP ili IVIg.

Tablica 15: Početne karakteristike bolesnika u ispitivanju ALXN1210-MG-306

Parametar	Statistički podaci	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Spol muškarci žene	n (%)	44 (49,4) 45 (50,6)	42 (48,8) 44 (51,2)
Dob u vrijeme prve primjene ispitivanog lijeka (godine)	Srednja vrijednost (SD) (min, maks)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Starije osobe (≥ 65 godina u vrijeme uključenja u ispitivanje)	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Trajanje MG-a od postavljene dijagnoze (godine)	Srednja vrijednost (SD) (min, maks) Medijan	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Početni rezultat MG-ADL-a	Srednja vrijednost (SD) (min, maks) Medijan	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Početni rezultat QMG-a	Srednja vrijednost (SD) (min, maks) Medijan	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Početna MGFA klasifikacija II. stupanj (blaga slabost) III. stupanj (umjerena slabost) IV. stupanj (teška slabost)	n (%)	39 (44) 45 (51) 5 (6)	39 (45) 41 (48) 6 (7)
Prethodne intubacije od postavljene dijagnoze (MGFA V. stupanj)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Broj bolesnika s prethodnim krizama MG-a od postavljene dijagnoze^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)

Broj stabilnih imunosupresivnih terapija ^b pri ulasku u ispitivanje	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Podaci o prethodnim krizama MG-a prikupljeni su u sklopu anamneze i nisu procjenjivani na temelju definicija krize u planu ispitivanja.

^b Imunosupresivna terapija uključuje kortikosteroide, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin, metotreksat, mofetil mikofenolat ili takrolimus.

Pokrate: maks = maksimum; min = minimum; MG = mijastenija gravis; MG-ADL = ljestvica za procjenu aktivnosti svakodnevnog života u mijasteniji gravis (engl. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MGFA = Američka zaklada za mijasteniju gravis (engl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*); QMG = kvantitativna procjena mijastenije gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG); SD = standardna devijacija

Primarna mjera ishoda bila je promjena ukupnog rezultata MG-ADL-a u 26. tjednu u odnosu na početak ispitivanja.

Sekundarne mjere ishoda, kojima su se također procjenjivale promjene od početka ispitivanja do 26. tjedna, uključivale su promjenu ukupnog rezultata u kvantitativnoj procjeni mijastenije gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG), udio bolesnika s poboljšanjem od najmanje 5 i 3 boda u ukupnim rezultatima QMG-a odnosno MG-ADL-a, kao i promjene u procjeni kvalitete života.

Ravulizumab je pokazao statistički značajnu promjenu u ukupnom rezultatu MG-ADL-a u odnosu na placebo. Rezultati primarne i sekundarnih mjera ishoda prikazane su u tablici 16.

Tablica 16: Analiza primarne i sekundarnih mjera ishoda djelotvornosti

Mjere ishoda za djelotvornost u 26. tjednu	Placebo (N = 89) LS srednja vrijednost (SEM)	Ravulizumab (N = 86) LS srednja vrijednost (SEM)	Statistika za usporedbu	Terapijski učinak (95 % CI)	p-vrijednost (na temelju mješovitog učinka ponovljenih mjera)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Razlika u promjeni u odnosu na početak	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Razlika u promjeni u odnosu na početak	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Razlika u promjeni u odnosu na početak	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-umor	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Razlika u promjeni u odnosu na početak	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Mjera ishoda nije službeno testirana na statističku značajnost; prikazana je nominalna p-vrijednost.

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); LS = metoda najmanjih kvadrata (engl. *least squares*); MG-ADL = ljestvica za procjenu svakodnevnih aktivnosti u mijasteniji gravis (engl. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); MG-QoL15r = revidirana ljestvica za procjenu kvalitete života u mijasteniji gravis od 15 čestica (engl. *Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale*); Neuro-QoL-fatigue = neurološka procjena kvalitete života – umor (engl. *Neurological Quality of Life Fatigue*); QMG = kvantitativna procjena mijastenije gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*); SEM = standardna pogreška srednje vrijednosti (engl. *standard error of mean*).

U ispitivanju ALXN1210-MG-306, bolesnikom s kliničkim odgovorom prema ukupnom rezultatu MG-ADL-a smatrao se bolesnik koji je imao poboljšanje za najmanje 3 boda. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 26. tjednu iznosio je 56,7 % za ravulizumab u usporedbi s 34,1 % za placebo (nominalna p-vrijednost = 0,0049). Bolesnikom s kliničkim odgovorom prema ukupnom rezultatu

QMG-a smatrao se bolesnik koji je imao poboljšanje za najmanje 5 bodova. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 26. tjednu iznosio je 30,0 % za ravulizumab u usporedbi s 11,3 % za placebo ($p = 0,0052$).

Tablica 17 pokazuje udio bolesnika s kliničkim pogoršanjem i bolesnika kojima je bila potrebna terapija spasa tijekom 26-tjednog randomiziranog kontroliranog razdoblja.

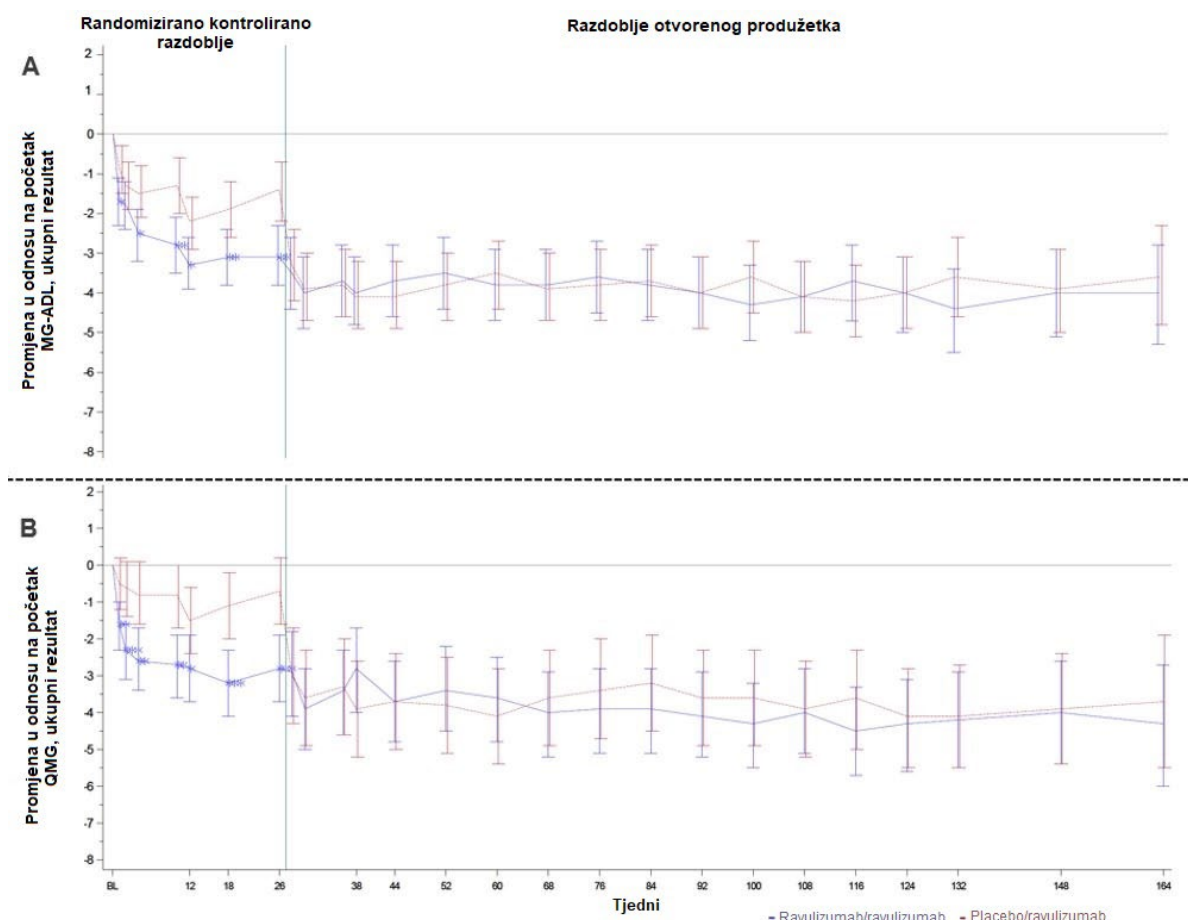
Tablica 17: Kliničko pogoršanje i terapija spasa

Varijabla	Statistički podaci	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Ukupni broj bolesnika s kliničkim pogoršanjem	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Ukupni broj bolesnika kojima je bila potrebna terapija spasa ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Terapija spasa uključivala je visoku dozu kortikosteroida, izmjenu krvne plazme / plazmaferezu ili intravensku primjenu imunoglobulina.

U bolesnika koji su u randomiziranom kontroliranom razdoblju ispitivanja počeli primati ULTOMIRIS, a zatim su nastavili primati ULTOMIRIS do 164. tjedna u razdoblju otvorenog produžetka ispitivanja, terapijski je učinak i dalje bio održan (slika 3). U bolesnika koji su najprije primali placebo tijekom 26 tjedana randomiziranog kontroliranog razdoblja ispitivanja, a zatim su u razdoblju otvorenog produžetka ispitivanja započeli liječenje lijekom ULTOMIRIS, opažen je brz i održan odgovor na liječenje prema svim mjerama ishoda, uključujući MG-ADL i QMG (slika 3), tijekom medijana trajanja liječenja od približno 2 godine.

Slika 3: Promjena ukupnog rezultata MG-ADL-a (A) i ukupnog rezultata QMG-a (B) do 164. tjedna randomiziranog kontroliranog razdoblja ispitivanja u odnosu na početne rezultate (srednja vrijednost i 95 % CI)



Napomena: Vrijednosti za randomizirano kontrolirano razdoblje temelje se na podacima za 175 bolesnika. Vrijednosti za otvoreni produžetak ispitivanja temelje se na podacima za 161 bolesnika.

Kratice: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); MG-ADL = ljestvica za procjenu svakodnevnih aktivnosti u mijasteniji gravis (engl. *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*); QMG = kvantitativna procjena mijastenije gravis (engl. *Quantitative Myasthenia Gravis*)

U razdoblju otvorenog produžetka ispitivanja, kliničari su imali mogućnost prilagoditi imunosupresivnu terapiju. Na kraju razdoblja otvorenog produžetka ispitivanja (medijan trajanja liječenja lijekom ULTOMIRIS tijekom randomiziranog kontroliranog razdoblja i razdoblja otvorenog produžetka iznosio je 759 dana), 30,1 % bolesnika smanjilo je dnevnu dozu kortikosteroida, a 12,4 % bolesnika prestalo je s terapijom kortikosteroidima. Najčešći razlog promjene u kortikosteroidnoj terapiji bilo je smanjenje simptoma MG-a dok su se liječili ravulizumabom.

Poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD)

Ispitivanje u odraslih bolesnika s NMOSD-om

Djelotvornost ravulizumaba u odraslih bolesnika s NMOSD-om koji su bili pozitivni na protutijela na AQP4 procijenjena je u globalnom, otvorenom kliničkom ispitivanju (ALXN1210-NMO-307).

U ispitivanje ALXN1210-NMO-307 bilo je uključeno 58 odraslih bolesnika s NMOSD-om i pozitivnim nalazom serološkog testa na protutijela na AQP4, najmanje 1 recidivom u 12 mjeseci prije probira i rezultatom od ≤ 7 bodova na proširenoj ocjenskoj ljestvici onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS). Prethodno liječenje imunosupresivnom terapijom nije bio uvjet za uključenje i 51,7 % bolesnika primalo je monoterapiju ravulizumabom. Bolesnicima koji su uzimali odabranu imunosupresivnu terapiju (tj. kortikosteroide, azatioprin, mofetilmikofenolat, takrolimus) bilo je dopušteno nastaviti s terapijom u kombinaciji s ravulizumabom, uz uvjet da doza ostane stabilna do 106. tjedna njihovog sudjelovanja u ispitivanju. Uz to je bila dopuštena akutna terapija za liječenje recidiva (uključujući visoke doze kortikosteroida, PE/PP i IVIg) ako je bolesnik imao recidiv tijekom ispitivanja.

Srednja vrijednost dobi bolesnika uključenih u ispitivanje iznosila je 47,4 godine (u rasponu od 18 do 74 godine) i većinu su činile žene (90 %). Medijan dobi pri prvoj kliničkoj prezentaciji NMOSD-a iznosio je 42,5 godina, u rasponu od 16 do 73 godina. Početne karakteristike bolesti prikazane su u tablici 18.

**Tablica 18: Povijest bolesti i karakteristike bolesnika na početku ispitivanja
ALXN1210-NMO-307**

Varijabla	Statistička mjera	ALXN1210-NMO-307 ravulizumab (N = 58)
Vrijeme između prve kliničke prezentacije NMOSD-a i prve doze ispitivanog lijeka (godine)	srednja vrijednost (SD)	5,2 (6,38)
	medijan	2,0
	min, maks	0,19; 24,49
Povijesni ARR u 24 mjeseca prije probira	srednja vrijednost (SD)	1,87 (1,59)
	medijan	1,44
	min, maks	0,5; 6,9
Početni rezultat HAI	srednja vrijednost (SD)	1,2 (1,42)
	medijan	1,0
	min, maks	0, 7
Početni rezultat EDSS	srednja vrijednost (SD)	3,30 (1,58)
	medijan	3,25
	min, maks	0,0; 7,0
Prijašnja primjena rituksimaba	n (%)	21 (36,2)
Broj bolesnika koji su primali samo stabilne doze kortikosteroida pri uključenju u ispitivanje	n (%)	12 (20,7)
Broj bolesnika koji nisu primali IST pri uključenju u ispitivanje	n (%)	30 (51,7)

Kratice: ARR (engl. *annualized relapse rate*) = anualizirana stopa recidiva; EDSS = proširena ocjenska ljestvica onesposobljenosti; HAI (engl. *Hauser Ambulation Index*) = Hauserov indeks pokretnosti; IST = terapija imunosupresivima; maks = maksimum; min = minimum; NMOSD (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorder*) = poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa; SD = standardna devijacija.

Primarna mjera ishoda u ispitivanju ALXN1210-NMO-307 bilo je vrijeme do prvog recidiva tijekom ispitivanja prema procjeni neovisnog povjerenstva za procjenu. U bolesnika liječenih ravulizumabom prema neovisnoj procjeni nisu opaženi recidivi tijekom ispitivanja u razdoblju primarnog liječenja. Tijekom medijana praćenja od 90,93 tjedna nijedan bolesnik liječen ravulizumabom nije imao recidiv. Izostanak recidiva kao primarna mjera ishoda bio je dosljedan rezultat u bolesnika liječenih ravulizumabom, uz i bez istodobne terapije imunosupresivima.

Ravulizumab nije ispitan za akutno liječenje recidiva u bolesnika s NMOSD-om.

Pedijatrijska populacija

Paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH)

Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om (ALXN1210-PNH-304)

Pedijatrijsko ispitivanje (ALXN1210-PNH-304) je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 provedeno u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om koji su prethodno primali ekulizumab i u onih koji prethodno nisu primali inhibitor sustava komplementa. Prema privremenim rezultatima, ukupno 13 pedijatrijskih bolesnika s PNH-om završilo je liječenje ravulizumabom tijekom razdoblja primarne procjene (26 tjedana) u ispitivanju ALXN1210-PNH-304. Od tih 13 bolesnika, njih 5 nikada nije bilo liječeno inhibitorom sustava komplementa, a 8 bolesnika primalo je ekulizumab prije uključenja u ispitivanje.

Većina bolesnika bila je u vrijeme prve infuzije u dobi između 12 i 17 godina (srednja vrijednost: 14,4 godine), a 2 bolesnika bila su mlađa od 12 godina (11 i 9 godina). Osam od 13 bolesnika bile su djevojke. Srednja vrijednost tjelesne težine iznosila je na početku 56 kg, u rasponu od 37 do 72 kg. Tablica 19 pokazuje povijest bolesti na početku ispitivanja i karakteristike pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanje ALXN1210-PNH-304.

Tablica 19: Povijest bolesti i karakteristike na početku ispitivanja (potpuni skup podataka za analizu)

Varijabla	Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom sustava komplementa (N = 5)	Bolesnici prethodno liječeni ekulizumabom (N = 8)
Ukupni broj klonalnih eritrocita PNH (%) Medijan (min, maks)	(N = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Ukupni broj klonalnih granulocita PNH (%) Medijan (min, maks)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Broj bolesnika s transfuzijama koncentrata eritrocita / pune krvi primljenim u 12 mjeseci prije prve doze, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Broj transfuzija koncentrata eritrocita / pune krvi primljenih u 12 mjeseci prije prve doze Ukupno Medijan (min, maks)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Broj jedinica koncentrata eritrocita / pune krvi primljenih transfuzijom u 12 mjeseci prije prve doze Ukupno Medijan (min, maks)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Bolesnici s bilo kojim stanjem povezanim s PNH-om prije davanja informiranog pristanka, n (%)	5 (100)	8 (100)
anemija	2 (40,0)	5 (62,5)
hematurija ili hemoglobinurija	2 (40,0)	5 (62,5)
aplastična anemija	3 (60,0)	1 (12,5)
zatajenje bubrega	2 (40,0)	2 (25,0)
drugo ^a	0	1 (12,5)
Razine LDH prije liječenja (U/l) Medijan (min, maks)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Druga stanja povezana s PNH-om prijavljena su kao „infarkt bubrega i slezene“ i „višestruke lezije koje mogu upućivati na emboliju“.

Napomena: Postotci se odnose na ukupan broj bolesnika u svakoj kohorti.

Kratice: LDH = laktat dehidrogenaza; maks = maksimum; min = minimum; PNH = paroksizmalna noćna hemoglobinurija.

Bolesnici su na temelju tjelesne težine primili udarnu dozu ravulizumaba 1. dana i terapiju održavanja 15. dana, a nakon toga su bolesnici težine ≥ 20 kg primali terapiju održavanja jednom svakih 8 tjedana, a oni težine < 20 kg svaka 4 tjedna. Za bolesnike koji su pri uključivanju u ispitivanje već primali ekulizumab, 1. dan primjene ispitivanog lijeka planiran je 2 tjedna nakon zadnje doze ekulizumaba.

Režimom doziranja ravulizumaba na temelju tjelesne težine postignuta je brza, potpuna i održana inhibicija završnog puta sustava komplementa tijekom cijelog 26-tjednog razdoblja primarne procjene bez obzira na prethodno iskustvo s ekulizumabom. Nakon započetog liječenja ravulizumabom, terapijske koncentracije ravulizumaba u serumu u stanju dinamičke ravnoteže dosegnute su odmah nakon primjene prve doze i održale su se tijekom cijelog 26-tjednog razdoblja primarne procjene u obje kohorte. U ispitivanju nisu zabilježeni događaji probojne hemolize, a poslije početka ispitivanja ni u jednog bolesnika koncentracije slobodnog C5 nisu bile iznad 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Srednja vrijednost postotne promjene LDH u odnosu na početnu iznosila je 183. dana -47,91 % u skupini koja prethodno nije primala inhibitor sustava komplementa i ostala je stabilna u kohorti koja je prethodno primala ekulizumab tijekom 26-tjednog razdoblja primarne procjene. Do 26. tjedna stabilizaciju hemoglobina postiglo je 60 % (3/5) bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitor komplementa i 75 % (6/8)

bolesnika koji su prethodno primali ekulizumab. Tijekom 26-tjednog razdoblja primarne procjene, transfuzije su izbjegnute u 84,6 % (11/13) bolesnika.

Privremeni rezultati za djelotvornost prikazani su u tablici 20 u nastavku.

Tablica 20: Ishodi djelotvornosti u pedijatrijskom ispitivanju PNH-a (ALXN1210-PNH-304) - 26-tjedno razdoblje primarne procjene

Mjera ishoda	Ravulizumab (prethodno nisu primali, N = 5)	Ravulizumab (prijelaz, N = 8)
LDH - postotna promjena u odnosu na početak Srednja vrijednost (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Izbjegavanje transfuzije Postotak (95 % CI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilizacija hemoglobina Postotak (95 % CI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Probojna hemoliza (%)	0	0

Kratice: LDH = laktat dehidrogenaza

Dugoročni rezultati za djelotvornost do kraja ispitivanja, tijekom medijana trajanja liječenja od 915 dana, pokazali su održan terapijski odgovor u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om.

Na temelju ovih privremenih rezultata, čini se da je djelotvornost ravulizumaba u pedijatrijskih bolesnika s PNH-om slična onoj opaženoj u odraslih bolesnika s PNH-om.

Atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS)

Primjena lijeka Ultomiris u pedijatrijskih bolesnika za liječenje aHUS-a potkrijepljena je dokazima iz jednog pedijatrijskog kliničkog ispitivanja (uključen je bio ukupno 31 bolesnik s dokumentiranim aHUS-om. U potpuni skup podataka za analizu bilo je uključeno 28 bolesnika u dobi od 10 mjeseci do 17 godina).

Ispitivanje u pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om (ALXN1210 aHUS-312)

Pedijatrijsko ispitivanje bilo je multicentrično ispitivanje faze 3 s jednom ispitivanom skupinom pedijatrijskih bolesnika u trajanju od 26 tjedana, a bolesnici su mogli ući u razdoblje produžetka u trajanju do 4,5 godina.

Od ukupno 24 bolesnika s dokumentiranom dijagnozom aHUS-a i dokazanim TMA koji prethodno nisu primali ekulizumab, njih 20 uključeno je u potpuni skup podataka za analizu. Prema kriterijima uključivanja, isključeni su bolesnici s kliničkom slikom TMA zbog nedostatka proteinaze ADAMTS13 (engl. *a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), STEC-HUS-a i genetskog poremećaja u metabolizmu kobalamina C. Četiri su bolesnika primila 1 ili 2 doze, ali su onda prekinuli primati lijek i bili su isključeni iz potpunog skupa podataka za analizu jer aHUS nije bio potvrđen. Ukupna srednja vrijednost tjelesne težine na početku ispitivanja bila je 21,2 kg; većina bolesnika bila je u težinskoj kategoriji od ≥ 10 do < 20 kg na početku ispitivanja. Na početku ispitivanja većina bolesnika (70,0 %) prije liječenja imala ekstrarenalne znakove (kardiovaskularne, plućne, znakove središnjeg živčanog sustava, gastrointestinalne, kožne i mišićne) ili simptome aHUS-a. Na početku ispitivanja, 35,0 % (n = 7) bolesnika imalo je 5. stadij KBB-a.

Ukupno je uključeno 10 bolesnika, prebačenih s ekulizumaba na ravulizumab, koji su imali dokumentiranu dijagnozu aHUS-a i dokazan TMA. Bolesnici su prije uključivanja morali imati klinički odgovor na ekulizumab (tj. LDH $< 1,5 \times$ GGN i broj trombocita $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ te eGFR > 30 ml/min/1,73 m²). Posljedično tome, nema informacija o primjeni ravulizumaba u bolesnika refraktornih na ekulizumab.

U tablici 21 prikazane su početne karakteristike pedijatrijskih bolesnika uključenih u ispitivanje ALXN1210-aHUS-312.

Tablica 21: Demografske i početne karakteristike u ispitivanju ALXN1210-aHUS-312

Parametar	Statistički podaci	Ravulizumab (prethodno neliječeni, N = 20)	Ravulizumab (prebačeni, N = 10)
Dobna kategorija u vrijeme prve infuzije (godine)	n (%)		
Od rođenja do < 2 godine		4 (20,0)	1 (10,0)
2 do < 6 godina		9 (45,0)	1 (10,0)
6 do < 12 godina		5 (25,0)	1 (10,0)
12 do < 18 godina		2 (10,0)	7 (70,0)
Spol	n (%)		
muški		8 (40,0)	9 (90,0)
Rasna pripadnost ^a	n (%)		
američki Indijanci ili pripadnici autohtonih naroda na Aljasci		1 (5,0)	0 (0,0)
Azijci		5 (25,0)	4 (40,0)
crnci ili Afroamerikanci		3 (15,0)	1 (10,0)
bijelci		11 (55,0)	5 (50,0)
nepoznato		1 (5,0)	0 (0,0)
Prethodna transplantacija	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombociti (10 ⁹ /l), krv	medijan (min, maks)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobin (g/l)	medijan (min, maks)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (U/l)	medijan (min, maks)	1963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	medijan (min, maks)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Potrebna dijaliza na početku ispitivanja	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Napomena: postotci se odnose na ukupni broj bolesnika.

^a Bolesnici su mogli odabrati više rasnih pripadnosti.

Kratice: eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije; LDH = laktat dehidrogenaza; maks = maksimum; min = minimum.

Primarna mjera ishoda bio je potpuni TMA odgovor tijekom 26-tjednog razdoblja početne procjene, dokazan na temelju normalizacije hematoloških parametara (broj trombocita $\geq 150 \times 10^9/l$ i LDH $\leq 246 U/l$) i ≥ 25 %-tnog poboljšanja serumskog kreatinina u odnosu na početnu vrijednost u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni ekulizumabom. Bolesnici su morali ispuniti sve kriterije za potpuni TMA odgovor na 2 zasebne procjene u razmaku od najmanje 4 tjedna (28 dana) te na svim mjerenjima tijekom tog razdoblja.

Tijekom 26-tjednog razdoblja početne procjene potpuni TMA odgovor opažen je u 15 od 20 bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni (75,0 %) kako je prikazano u tablici 22.

Tablica 22: Potpuni TMA odgovor i analiza komponenti potpunog TMA odgovora tijekom 26-tjednog razdoblja početne procjene (ALXN1210-aHUS-312)

	Ukupno	Bolesnici s odgovorom	
		n	Udio (95% CI) ^a
Potpuni TMA odgovor	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Komponente potpunog TMA odgovora			
Normalizacija broja trombocita	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalizacija LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25 %-tno poboljšanje serumskog kreatinina u odnosu na početnu vrijednost	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Normalizacija hematoloških parametara	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^aVrijednosti 95 % CI za udio temeljile su se na metodi asimptotske Gaussove aproksimacije s korekcijom za neprekidnost.

Kratice: CI = interval pouzdanosti; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija.

Potpuni TMA odgovor tijekom razdoblja početne procjene postignut je nakon medijana vremena od 30 dana (od 15 do 99 dana). Taj se odgovor održao u svih bolesnika s potpunim TMA odgovorom

tijekom razdoblja početne procjene uz opaženo neprekidno poboljšanje bubrežne funkcije. Ubrzo nakon početka primjene ravulizumaba opaženo je povećanje srednje vrijednosti broja trombocita, koji se povisio sa $71,70 \times 10^9/l$ na početku ispitivanja na $302,41 \times 10^9/l$ 8. dana te se zadržao na vrijednostima iznad $304 \times 10^9/l$ na svim kasnijim pregledima nakon 22. dana u razdoblju početne procjene (26 tjedana).

Potpuni TMA odgovor zabilježen je u tri dodatna bolesnika tijekom razdoblja produžetka (295. dana u 2 bolesnika i 351. dana u 1 bolesnika), što je rezultiralo postizanjem potpunog TMA odgovora u 18 od 20 pedijatrijskih bolesnika (90 %; 95 % CI: 68,3 %; 98,8 %) do kraja ispitivanja. Odgovor po pojedinim komponentama povećao se na 19 od 20 (95,0 %; 95 % CI: 75,1 %; 99,9 %) bolesnika za normalizaciju broja trombocita, 19 od 20 (95,0 %; 95 % CI: 75,1 %; 99,9 %) bolesnika za normalizaciju LDH i u 18 od 20 (90,0 %; 95 % CI: 68,3 %; 98,8 %) bolesnika za poboljšanje bubrežne funkcije.

Svih 7 bolesnika kojima je u vrijeme ulaska u ispitivanje bila potrebna dijaliza moglo je prekinuti s dijalizom; 6 od njih to je učinilo već 36. dana. Nijedan bolesnik nije počeo ili ponovno počeo s dijalizom tijekom ispitivanja. Od 16 bolesnika za koje su bili dostupni podaci s početka ispitivanja i iz 52. tjedna (351. dan), u 16 bolesnika zabilježeno je poboljšanje stadija kronične bubrežne bolesti (KBB) u odnosu na početni. Bolesnici s dostupnim podacima do kraja ispitivanja nastavili su bilježiti poboljšanja ili nije bilo promjena u stadiju KBB-a. Poboljšanja bubrežne funkcije mjerena eGFR-om i dalje su bila stabilna do kraja ispitivanja. U tablici 23 sažeto su prikazani rezultati sekundarnih ishoda za djelotvornost u ispitivanju ALXN1210-aHUS-312.

Tablica 23: Sekundarni ishodi za djelotvornost u 26-tjednom razdoblju početne procjene u ispitivanju ALXN1210-aHUS-312

Parametri	Ispitivanje ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Hematološki TMA parametri, 183. dan trombociti ($10^9/l$), krv srednja vrijednost (SD) medijan LDH (U/l), serum srednja vrijednost (SD) medijan	Opažena vrijednost (n = 17) 304,94 (75,711) 318,00 262,41 (59,995) 247,00	Promjena u odnosu na početnu vrijednost (n = 17) 245,59 (91,827) 247,00 -2044,13 (1328,059) -1851,50
Povećanje vrijednosti hemoglobina za ≥ 20 g/l od početne, uz potvrdni rezultat tijekom razdoblja početne procjene n/m udio (95 % CI)*	17/20 0,850 (0,621; 0,968)	
Pomak od početnog stadija KBB-a, 183. dan poboljšanje ^a n/m udio (95 % CI)* pogoršanje ^b n/m udio (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), 183. dan srednja vrijednost (SD) medijan	Opažena vrijednost (n = 17) 108,5 (56,87) 108,0	Promjena u odnosu na početnu vrijednost (n = 17) 85,4 (54,33) 80,0

Napomena: n: broj bolesnika s dostupnim podacima za određenu pretragu prilikom pregleda 183. dana. m: broj bolesnika koji su ispunili određeni kriterij. Stadij kronične bolesti bubrega (KBB) klasificira se na temelju stadija kronične bolesti bubrega Nacionalne bubrežne zaklade (engl. *National Kidney Foundation*). Najboljom kategorijom smatra se 1. stadij, dok se 5. stadij smatra najlošijom kategorijom. Početna vrijednost dobivena je na temelju zadnje dostupne vrijednosti eGFR-a prije početka liječenja. Poboljšanje/pogoršanje: u usporedbi sa stadijem KBB-a na početku ispitivanja.

*95 %-tni interval pouzdanosti (95 % CI) temelji se na točnim granicama pouzdanosti utvrđenima pomoću Clopper-Pearsonove metode.

^aPoboljšanje isključuje bolesnike s 1. stadijem KBB-a na početku ispitivanja jer se kod njih ne može zabilježiti daljnje poboljšanje. ^bPogoršanje isključuje bolesnike s 5. stadijem na početku ispitivanja jer se kod njih ne može zabilježiti daljnje pogoršanje.

Kratice: eGFR = procijenjena brzina glomerularne filtracije; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija

U bolesnika prethodno liječenih ekulizumabom, prebacivanje na ravulizumab održalo je bolest pod kontrolom što je dokazano stabilnim hematološkim i bubrežnim parametrima, bez vidljivog utjecaja na sigurnost.

Čini se da je djelotvornost ravulizumaba u liječenju aHUS-a slična u pedijatrijskih i odraslih bolesnika. Završna analiza djelotvornosti u ispitivanju, provedena za sve pedijatrijske bolesnike liječene ravulizumabom tijekom medijana trajanja liječenja od 130,60 tjedana, potvrdila je da su se odgovori na liječenje ravulizumabom opaženi u razdoblju primarne procjene održali tijekom cijelog trajanja ispitivanja.

Generalizirana mijastenija gravis (gMG)

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ultomiris u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju mijastenije gravis. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD)

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ultomiris u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju NMOSD-a. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Budući da je put primjene intravenska infuzija, a farmaceutski oblik otopina, bioraspoloživom se smatra 100 % primijenjene doze ravulizumaba. Maksimalna opažena koncentracija (t_{max}) očekuje se na kraju infuzije ili ubrzo nakon toga. Terapijske koncentracije lijeka u stanju dinamičke ravnoteže postižu se nakon prve doze.

Distribucija

Srednje vrijednosti (standardna devijacija [SD]) volumena distribucije u središnjem odjeljku i volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PNH-om ili aHUS-om te odraslih bolesnika s gMG-om ili NMOSD-om prikazane su u tablici 24.

Biotransformacija i eliminacija

Kao imunoglobulinsko gama (IgG) monoklonsko protutijelo, očekuje se da će se ravulizumab metabolizirati na jednaki način kao bilo koji drugi endogeni IgG (razgraditi na male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima) te da je podložan sličnoj eliminaciji. Ravulizumab sadrži samo prirodne aminokiseline i nema poznatih aktivnih metabolita. Srednje vrijednosti (SD) terminalnog poluvijeka eliminacije i klirensa ravulizumaba u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s PNH-om, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s aHUS-om i odraslih bolesnika s gMG-om ili NMOSD-om prikazane su u tablici 24.

Tablica 24: Procjena parametara volumena distribucije u središnjem odjeljku, distribucije, biotransformacije i eliminacije nakon primjene ravulizumaba

	Odrasli i pedijatrijski bolesnici s PNH-om	Odrasli i pedijatrijski bolesnici s aHUS-om	Odrasli bolesnici s gMG-om	Odrasli bolesnici s NMOSD-om
Procijenjeni volumen u središnjem odjeljku (litre) Srednja vrijednost (SD)	Odrasli: 3,44 (0,66) Pedijatrijski bolesnici: 2,87 (0,60)	Odrasli: 3,25 (0,61) Pedijatrijski bolesnici: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (litre) Srednja vrijednost (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Terminalni poluvijek eliminacije (dani) Srednja vrijednost (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Klirens (litre/dan) Srednja vrijednost (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Kratice: aHUS = atipičan hemolitičko-uremijski sindrom; gMG = generalizirana mijastenija gravis; NMOSD = poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa; PNH = paroksizmalna noćna hemoglobinurija; SD = standardna devijacija

Linearnost/nelinearnost

U ispitivanom rasponu doza i režima doziranja ravulizumab je pokazao farmakokinetiku proporcionalnu dozi i vremenski linearnu.

Posebne populacije

Težina

Tjelesna težina značajna je kovarijata u bolesnika s PNH-om, aHUS-om, gMG-om ili NMOSD-om pa je stoga izloženost manja u bolesnika veće tjelesne težine. Doze na temelju tjelesne težine predložene su u dijelu 4.2, tablice 1, 3 i 4.

Nije provedeno službeno ispitivanje učinka spola, etničke pripadnosti, dobi (gerijatrija), oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije na farmakokinetiku ravulizumaba. Međutim, na temelju ocjene populacijske farmakokinetike u ispitivanih zdravih ispitanika i bolesnika s PNH-om, aHUS-om, gMG-om ili NMOSD-om nije ustanovljen utjecaj spola, dobi, etničke pripadnosti i bubrežne ili jetrene funkcije na farmakokinetiku ravulizumaba, pa se stoga prilagodba doze ne smatra potrebnom.

Farmakokinetika ravulizumaba ispitana je u bolesnika s aHUS-om i raznim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije uključujući i bolesnike na dijalizi. Nisu opažene razlike u farmakokinetičkim parametrima zabilježenima u ovih podskupina bolesnika uključujući i bolesnike s proteinurijom.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu provedena s ravulizumabom na životinjama, ali su provedena u miševa s BB5.1, mišjim surogat protutijelom koje inhibira komplement. U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti mišjeg surogata u miševa nisu opaženi očiti učinci povezani s liječenjem ili štetni učinci. Pri maternalnoj izloženosti protutijelu tijekom organogeneze, opažena su dva slučaja retinalne displazije i jedan umbilikalne hernije u 230 mladunčadi ženki izloženih višim dozama protutijela (približno 4 puta većim od maksimalne preporučene doze ravulizumaba u ljudi, određeno na temelju usporedbe tjelesne težine); međutim, izloženost nije povećala gubitak fetusa ili neonatalnu smrtnost.

Nisu provedena ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio genotoksični i kancerogeni potencijal ravulizumaba.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju nekliničkih ispitivanja primjenom mišje surogatne molekule BB5.1 u miševa.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentracije za otopinu za infuziju

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
polisorbat 80
arginin
saharoza
voda za injekcije

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
natrijev dihidrogenfosfat hidrat
natrijev klorid
polisorbat 80
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Za razrjeđivanje se kao otapalo smije upotrijebiti samo 0,9 %-tna (9 mg/ml) otopina natrijeva klorida za injekciju.

6.3 Rok valjanosti

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentracije za otopinu za infuziju

18 mjeseci

Lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka dokazana je u trajanju do 24 sata pri temperaturi 2 °C – 8 °C te do 4 sata na sobnoj temperaturi.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

30 mjeseci

Lijek treba primijeniti odmah nakon razrjeđivanja. Međutim, kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđenog lijeka dokazana je u trajanju do 24 sata pri temperaturi 2 °C – 8 °C te do 6 sati na sobnoj temperaturi.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Veličina pakiranja od jedne bočice.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica (staklo tipa I) s 3 ml sterilnog koncentrata s čepom i zaštitnim zatvaračem.

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica (staklo tipa I) s 11 ml sterilnog koncentrata s čepom i zaštitnim zatvaračem.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Bočica (staklo tipa I) s 30 ml sterilnog koncentrata s čepom i zaštitnim zatvaračem.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Jedna bočica namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentracije za otopinu za infuziju

Ovaj se lijek mora razrijediti do konačne koncentracije od 50 mg/ml.

Mora se primijeniti aseptička tehnika.

Ultomiris koncentrat za otopinu za infuziju priprema se na sljedeći način:

1. Broj bočica potrebnih za razrjeđivanje određuje se na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika i propisane doze, vidjeti dio 4.2.
2. Prije razrjeđivanja otopinu u bočicama treba vizualno pregledati; u otopini ne smije biti vidljivih čestica ili taloga. Nemojte upotrijebiti ako su vidljive čestice ili talog.
3. Izračunani volumen lijeka izvučete se iz odgovarajućeg broja bočica i razrijedi u infuzijskoj vrećici pomoću 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju kao otopini za razrjeđivanje. Pogledajte tablice s referentnim vrijednostima u nastavku. Lijek se mora pažljivo izmiješati. Ne smije se protresati.
4. Nakon razrjeđivanja konačna koncentracija otopine za primjenu infuzijom iznosi 50 mg/ml.
5. Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme, osim ako se čuva na temperaturi 2 °C – 8 °C. Ako je bila čuvana na temperaturi 2 °C – 8 °C, razrijeđenu otopinu pustite da prije primjene dosegne sobnu temperaturu. Nemojte primjenjivati kao intravensku brzu ili bolus injekciju. Najmanje trajanje infuzije pogledajte u tablici 5 i tablici 6. Infuzija se mora primjenjivati kroz filter veličine pora od 0,2 µm.
6. Ako se lijek ne upotrijebi odmah nakon razrjeđivanja, vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 4 sata na sobnoj temperaturi, uzimajući u obzir i očekivano trajanje infuzije.

Tablica 25: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene udarnih doza lijeka Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrata za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Udarna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)
≥ 10 do < 20	600	6	6	12
≥ 20 do < 30	900	9	9	18
≥ 30 do < 40	1200	12	12	24
≥ 40 do < 60	2400	24	24	48
≥ 60 do < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Tablica 26: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene doza održavanja lijeka Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrata za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Doza održavanja (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)
≥ 10 do < 20	600	6	6	12
≥ 20 do < 30	2100	21	21	42
≥ 30 do < 40	2700	27	27	54
≥ 40 do < 60	3000	30	30	60
≥ 60 do < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Tablica 27: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene dodatne doze lijeka Ultomiris 300 mg/3 ml i 1100 mg/11 ml koncentrata za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Dodatna doza (mg)	Volumen lijeka ULTOMIRIS (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)
≥ 40 do < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
≥ 60 do < 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Ovaj se lijek mora razrijediti do konačne koncentracije od 5 mg/ml.

Mora se primijeniti aseptička tehnika.

Ultomiris koncentrat za otopinu za infuziju priprema se na sljedeći način:

1. Broj bočica potrebnih za razrjeđivanje određuje se na temelju tjelesne težine pojedinog bolesnika i propisane doze, vidjeti dio 4.2.

2. Prije razrjeđivanja otopinu u bočicama treba vizualno pregledati; u otopini ne smije biti čestica ili taloga. Nemojte upotrijebiti ako su vidljive čestice ili talog.
3. Izračunani volumen lijeka izvuče se iz odgovarajućeg broja bočica i razrijedi u infuzijskoj vrećici pomoću 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju kao otopini za razrjeđivanje. Pogledajte tablice s referentnim vrijednostima u nastavku. Lijek se mora pažljivo izmiješati. Ne smije se protresati.
4. Nakon razrjeđivanja konačna koncentracija otopine za infuziju iznosi 5 mg/ml.
5. Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme, osim ako se čuva na temperaturi 2 °C – 8 °C. Ako je bila čuvana na temperaturi 2 °C – 8 °C, razrijeđenu otopinu pustite da prije primjene dosegne sobnu temperaturu. Nemojte primjenjivati kao intravensku brzu ili bolus injekciju. Najmanje trajanje infuzije pogledajte u tablici 7 i tablici 8. Infuzija se mora primjenjivati kroz filter veličine pora od 0,2 µm.
6. Ako se lijek ne upotrijebi odmah nakon razrjeđivanja, vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 6 sati na sobnoj temperaturi, uzimajući u obzir i očekivano trajanje infuzije.

Tablica 28: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene udarnih doza lijeka Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Udarna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)
≥ 10 do < 20	600	60	60	120
≥ 20 do < 30	900	90	90	180
≥ 30 do < 40	1200	120	120	240
≥ 40 do < 60	2400	240	240	480
≥ 60 do < 100	2700	270	270	540
≥ 100	3000	300	300	600

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Tablica 29: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene doza održavanja lijeka Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Doza održavanja (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)
≥ 10 do < 20	600	60	60	120
≥ 20 do < 30	2100	210	210	420
≥ 30 do < 40	2700	270	270	540
≥ 40 do < 60	3000	300	300	600
≥ 60 do < 100	3300	330	330	660
≥ 100	3600	360	360	720

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Tablica 30: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene dodatne doze lijeka Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrata za otopinu za infuziju

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Dodatna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)
≥ 40 do < 60	600	60	60	120
	1200	120	120	240
	1500	150	150	300
≥ 60 do < 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. srpnja 2019.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ(I)
ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
SJEDINJENE DRŽAVE

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

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
UJEDINJENO KRALJEVSTVO

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije stavljanja u promet / primjene lijeka Ultomiris u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora se s nadležnim nacionalnim tijelom usuglasiti oko sadržaja i oblika programa edukacije i kontrolirane distribucije, uključujući oblike priopćavanja, načine distribucije i sve druge aspekte programa.

Programom edukacije i kontrolirane distribucije namjerava se educirati i dati upute zdravstvenim radnicima/bolesnicima o tome kako otkriti, pažljivo pratiti i/ili pravilno postupati u pogledu odabranih sigurnosnih pitanja povezanih s lijekom Ultomiris.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Ultomiris stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati, izdavati ili primjenjivati lijek Ultomiris i bolesnici koji će ga primati, imaju pristup/dobiju sljedeći edukacijski paket putem stručnih tijela:

- edukacijski materijal za liječnike
- paket informacija za bolesnike.

Edukacijski materijal za liječnike mora sadržavati:

- sažetak opisa svojstava lijeka
- vodič za zdravstvene radnike.

• Vodič za zdravstvene radnike sadržavat će sljedeće ključne elemente:

- Upozorenja na rizik od meningokokne infekcije, ozbiljne hemolize nakon prekida liječenja u bolesnika s PNH-om, teških TMA komplikacija u bolesnika s aHUS-om nakon prekida primjene ravulizumaba, imunogenosti, ozbiljnih infekcija, maligniteta i hematoloških abnormalnosti u bolesnika s PNH-om, primjene u trudnica i dojilja.
- Liječenje ravulizumabom povećava rizik od infekcija bakterijom *N. meningitidis*.
- Svi bolesnici moraju biti pod nadzorom zbog moguće pojave znakova meningitisa.

- Bolesnici trebaju biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* dva tjedna prije primanja ravulizumaba i/ili primati antibiotsku profilaksu.
- Rizik od imunogeničnosti i savjet o nadzoru bolesnika nakon infuzije.
- Rizik od razvoja protutijela na ravulizumab.
- Nema kliničkih podataka o izlaganju lijeku u trudnoći. Ravulizumab se smije davati trudnicama samo ako je to izrazito potrebno. Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do osam mjeseci nakon toga. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja i do osam mjeseci nakon toga.
- Rizik od ozbiljne hemolize nakon prekida ravulizumaba i odgođene primjene, kriteriji za to, neophodan nadzor nakon liječenja i predloženo liječenje (samo PNH).
- Rizik od teških TMA komplikacija nakon prekida primjene ravulizumaba i odgode primjene, njihovih znakova, simptoma, praćenja i liječenja (samo aHUS).
- Potreba da se bolesnicima objasni i da se osigura da razumiju:
 - rizik liječenja ravulizumabom (uključujući moguće rizike od maligniteta i hematoloških abnormalnosti u bolesnika s PNH-om te ozbiljnih infekcija)
 - znakove i simptome meningokokne infekcije i što poduzeti
 - vodič za bolesnike/roditelje i sadržaj vodiča
 - potrebu da bolesnik sa sobom nosi karticu za bolesnika i da obavijesti svakog zdravstvenog radnika da prima terapiju ravulizumabom
 - zahtjev da budu cijepljeni/da uzimaju antibiotsku profilaksu prije liječenja
 - upis u registre bolesnika s PNH-om i aHUS-om
- Detalji o registru oboljelih od PNH-a i registru oboljelih od aHUS-a te kako upisati bolesnike

Paket informacija za bolesnika/roditelje mora sadržavati:

- uputu o lijeku
- vodič za bolesnika
- vodič za roditelje
- karticu za bolesnika
- **Vodič za bolesnika** sadržavat će sljedeće ključne obavijesti:
 - upozorenja na rizik od meningokokne infekcije, ozbiljne hemolize nakon prekida liječenja u bolesnika s PNH-om, teških TMA komplikacija u bolesnika s aHUS-om nakon prekida primjene ravulizumaba, imunogenosti, ozbiljnih infekcija, maligniteta i hematoloških abnormalnosti u bolesnika s PNH-om, primjene u trudnica i dojilja
 - liječenje ravulizumabom povećava rizik od infekcija bakterijom *N. meningitidis*
 - znakovi i simptomi meningokokne infekcije i potreba da se dobije hitna liječnička pomoć
 - potreba da bolesnik sa sobom nosi karticu s upozorenjima za bolesnika i da obavijesti svakog zdravstvenog radnika da se liječi ravulizumabom
 - važnost cijepljenja protiv meningokoka i/ili primanja antibiotske profilakse prije liječenja
 - rizik od imunogeničnosti kod primjene ravulizumaba, uključujući anafilaksiju i potrebu kliničkog praćenja poslije infuzije
 - potrebu za primjenom učinkovite kontracepcije u žena reproduktivne dobi tijekom liječenja i do osam mjeseci nakon toga, potrebu o prekidu dojenja tijekom liječenja i do osam mjeseci nakon toga.
 - rizik od teške hemolize nakon prekida/odgode primjene ravulizumaba, njezini znakovi i simptomi te preporuka da se potraži savjet nadležnog liječnika prije prekida/odgode primjene ravulizumaba (samo PNH)
 - rizik od teških TMA komplikacija nakon prekida/odgode primjene ravulizumaba, njihovih znakova i simptoma te preporuke da se potraži savjet liječnika koji propisuje lijek prije prekida/odgode primjene ravulizumaba (samo aHUS)
 - mogući rizici od teških infekcija koje nisu prouzročene *Neisseriom* i malignitetima i hematološkim abnormalnostima u bolesnika s PNH-om koji se liječe ravulizumabom
 - upis u registre bolesnika s PNH-om i aHUS-om
- **Vodič za roditelje** (daje se zajedno s vodičem za bolesnika) sadržavat će sljedeće ključne obavijesti:
 - upozorenje na rizik od meningokokne infekcije i ozbiljnih infekcija u dojenčadi i djece

- **Kartica za bolesnika** sadržavat će sljedeće ključne poruke:
 - znakove i simptome meningokokne infekcije
 - upozorenje da se odmah potraži liječnička pomoć ako su prisutni znakovi i simptomi te infekcije
 - navod da bolesnik prima ravulizumab
 - podaci kome se zdravstveni radnik može obratiti za dodatne informacije
 - kartica za bolesnika mora se čuvati još 8 mjeseci nakon zadnje doze ravulizumaba.

Nositelj odobrenja poslat će svake godine liječnicima koji propisuju ravulizumab ili ljekarnicima koji ga izdaju podsjetnik da provjere postoji li potreba da se bolesnici koji primaju ravulizumab (ponovno) cijepe protiv bakterije *Neisseria meningitidis*.

Nositelj odobrenja provjerit će je li u svakoj državi članici u kojoj je lijek Ultomiris stavljen u promet uveden sustav kojim se distribucija lijeka Ultomiris kontrolira iznad razine rutinskih mjera minimizacije rizika. Prije izdavanja lijeka potrebno je ispuniti sljedeći zahtjev:

- Dostava pismene potvrde o cijepljenju bolesnika protiv meningokoknih infekcija svim dostupnim serotipovima bakterije *N. meningitidis* i/ili primanju antibiotske profilakse u skladu s nacionalnim smjernicama za cijepljenje.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija 300 mg/30 ml****1. NAZIV LIJEKA**

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju
ravulizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 30 ml sadrži 300 mg ravulizumaba.
(10 mg/ml)

Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, konačna koncentracija otopine iznosi 5 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, polisorbat 80 i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

Ne smije se miješati s lijekom Ultomiris 1100 mg/11 ml (100 mg/ml) ili Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1371/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica 300 mg/30 ml od stakla tipa I za jednokratnu uporabu****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ultomiris 300 mg/30 ml sterilni koncentrat
ravulizumab
(10 mg/ml)
i.v. nakon razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija 1100 mg/11 ml****1. NAZIV LIJEKA**

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju
ravulizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 11 ml sadrži 1100 mg ravulizumaba.
(100 mg/ml)

Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, konačna koncentracija otopine iznosi 50 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, polisorbat 80, arginin, saharoza i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

Ne smije se miješati s lijekom Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1371/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica 1100 mg/11 ml od stakla tipa I za jednokratnu uporabu****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ultomiris 1100 mg/11 ml sterilni koncentrat
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. nakon razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija 300 mg/3 ml****1. NAZIV LIJEKA**

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za otopinu za infuziju
ravulizumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 3 ml sadrži 300 mg ravulizumaba.
(100 mg/ml)

Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, konačna koncentracija otopine iznosi 50 mg/ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, polisorbit 80, arginin, saharoza i voda za injekcije.

Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

Ne smije se miješati s lijekom Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/19/1371/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**Bočica 300 mg/3 ml od stakla tipa I za jednokratnu uporabu****1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ultomiris 300 mg/3 ml sterilni koncentrat
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. nakon razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**6. DRUGO**

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju ravulizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ultomiris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ultomiris
3. Kako primjenjivati Ultomiris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ultomiris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ultomiris i za što se koristi

Što je Ultomiris

Ultomiris je lijek koji sadrži djelatnu tvar ravulizumab i pripada skupini lijekova pod nazivom monoklonska protutijela, koja se vežu za specifično ciljno mjesto u tijelu. Ravulizumab je namijenjen da se veže na komponentu komplementa C5, protein koji je sastavni dio tjelesnog obrambenog sustava pod nazivom „sustav komplementa“.

Za što se Ultomiris koristi

Ultomiris se koristi za liječenje bolesti pod nazivom paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 10 kg i više, uključujući bolesnike koji nisu liječeni inhibitorom komplementa i bolesnike koji su primali ekulizumab tijekom najmanje proteklih 6 mjeseci. U bolesnika s PNH-om, sustav komplementa pretjerano je aktivan i napada crvene krvne stanice, što može dovesti do smanjenog broja tih stanica (anemija), umora, teškoća u funkcioniranju, bolova, bola u trbuhu, tamne boje mokraće, nedostatka zraka, otežanog gutanja, erektilne disfunkcije i nastanka krvnih ugrušaka. Time što se veže na protein C5 komplementa i blokira ga, ovaj lijek može spriječiti proteine sustava komplementa da napadaju crvene krvne stanice i time staviti pod kontrolu simptome bolesti.

Ultomiris se također koristi za liječenje odraslih bolesnika i djece tjelesne težine 10 kg ili više s bolesti koja zahvaća krv i bubrege, a naziva se atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS), uključujući bolesnike koji nisu liječeni inhibitorom komplementa i bolesnike koji su primali ekulizumab tijekom najmanje 3 mjeseca. U bolesnika s aHUS-om, upala može zahvatiti bubrege i krvne žile, uključujući krvne pločice, što može dovesti do sniženog broja krvnih stanica (trombocitopenije i anemije), smanjenja ili gubitka bubrežne funkcije, krvnih ugrušaka, umora i poteškoća u funkcioniranju. Ultomiris može blokirati upalni odgovor i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite osjetljive krvne žile i tako kontrolirati simptome bolesti uključujući oštećenje bubrega.

Ultomiris se također koristi za liječenje odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća mišiće, a naziva se generalizirana mijastenija gravis (gMG). U bolesnika s generaliziranom mijastenijom gravis imunosni sustav može napasti i oštetiti mišiće, što može dovesti do izrazite mišićne slabosti, poremećaja vida i smanjene pokretljivosti, nedostatka zraka, iznimno jakog umora,

rizika od aspiracije (udisanja stranog sadržaja u dišne puteve) i značajno narušene sposobnosti za svakodnevne aktivnosti. Ultomiris može blokirati upalni odgovor i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite mišiće. Na taj se način poboljšava mišićna kontrakcija te se time smanjuju simptomi bolesti i utjecaj bolesti na svakodnevne aktivnosti. Ultomiris je specifično namijenjen za bolesnike koji imaju simptome unatoč liječenju drugim lijekovima.

Ultomiris se također primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s bolešću središnjeg živčanog sustava koja pretežno zahvaća očne (vidne) živce i kralježničnu moždinu, a naziva se poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD). U bolesnika s tom bolešću, poremećeni imunološki sustav pogrešno napada i oštećuje očne živce i kralježničnu moždinu, što može dovesti do gubitka vida u jednom ili oba oka, slabosti ili nemogućnosti pokretanja nogu ili ruku, bolnih grčeva, gubitka osjeta, problema s funkcijom mokraćnog mjehura i crijeva i značajno narušenih svakodnevnih aktivnosti. Ultomiris može blokirati poremećenu imunološku reakciju i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite očne živce i kralježničnu moždinu, te tako smanjuje rizik od recidiva poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa ili napadaja te bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ultomiris

Nemojte primati Ultomiris

- ako ste alergični na ravulizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije
- ako imate meningokoknu infekciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Ultomiris.

Simptomi meningokokne i drugih infekcija prouzročenih bakterijom *Neisseria*

Budući da lijek blokira sustav komplementa, a on je dio tjelesnog obrambenog sustava protiv infekcija, primjena lijeka Ultomiris povećava rizik od meningokokne infekcije koju uzrokuje bakterija *Neisseria meningitidis*. To su teške infekcije koje zahvate moždane ovojnice, što može uzrokovati upalu mozga (encefalitis), i mogu se proširiti u krv i na cijelo tijelo (sepsa).

Prije nego što počnete primati Ultomiris obratite se liječniku kako biste bili sigurni da ćete biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* najmanje 2 tjedna prije početka terapije. Ako se ne možete cijepiti 2 tjedna prije terapije, liječnik će Vam propisati antibiotike koji smanjuju rizik od infekcije, a uzimat ćete ih do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni. Provjerite traje li Vam još uvijek zaštita nakon cijepjenja protiv meningokoka. Također morate znati da cijepljenje možda neće uvijek spriječiti ovu vrstu infekcije. U skladu s nacionalnim preporukama, liječnik može smatrati da je u Vas potrebno spriječiti infekciju dodatnim mjerama.

Simptomi meningokokne infekcije

Budući da je važno da se u bolesnika koji primaju Ultomiris brzo ustanovi i počne liječiti meningokokna infekcija, dobit ćete „karticu za bolesnika“ koju morate stalno nositi sa sobom, a na kojoj su navedeni svi važni znakovi i simptomi meningokokne infekcije/sepse/encefalitisa.

Ako Vam se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma, odmah o tome obavijestite liječnika:

- glavobolja s mučninom ili povraćanjem
- glavobolja i vrućica
- glavobolja s ukočenim vratom ili ukočenim leđima
- vrućica
- vrućica i osip
- smetenost
- bol u mišićima sa simptomima sličnim gripi
- osjetljivost na svjetlo.

Liječenje meningokokne infekcije za vrijeme putovanja

Ako putujete u područja gdje nećete moći stupiti u kontakt sa svojim liječnikom ili Vam privremeno neće biti dostupna medicinska pomoć, liječnik Vam može propisati recept za antibiotik protiv bakterije *Neisseria meningitidis* koji ćete ponijeti sa sobom. Osjetite li bilo koji od prethodno navedenih simptoma, morate uzeti kuru antibiotika kako Vam je propisano. Upamtite da ipak morate otići liječniku čim to bude moguće, čak i ako se osjećate bolje nakon što ste uzeli antibiotike.

Infekcije

Prije nego što počnete primati Ultomiris obavijestite liječnika ako imate bilo kakvu infekciju.

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom primjene lijeka Ultomiris možete osjetiti reakcije na infuziju (drip) kao što su glavobolja, bol u donjem dijelu leđa i bol povezan s infuzijom. Neki bolesnici mogu imati alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, ozbiljnu alergijsku reakciju koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu).

Djeca i adolescenti

Bolesnici mlađi od 18 godina moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija.

Starije osobe

Iako je iskustvo s primjenom lijeka Ultomiris u bolesnika starije dobi s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom, atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom ili poremećajem iz spektra optičkog neuromijelitisa u kliničkim ispitivanjima ograničeno, pri liječenju bolesnika u dobi od 65 i više godina nisu potrebne posebne mjera opreza.

Drugi lijekovi i Ultomiris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Žene reproduktivne dobi

Nisu poznati učinci lijeka na nerođeno dijete. Stoga žene koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 8 mjeseci nakon toga.

Trudnoća/dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ultomiris se ne preporučuje tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ultomiris sadrži natrij

Kada je razrijeđen 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, ovaj lijek sadrži 2,65 g natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 720 ml pri najvišoj dozi. To odgovara 133 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

O tome trebate voditi računa ako ste na prehrani s ograničenim unosom natrija.

Ultomiris sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 6,0 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,2 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Recite liječniku ako imate ikakve alergije.

3. Kako primjenjivati Ultomiris

Najmanje 2 tjedna prije nego što počnete primati Ultomiris liječnik će Vas cijepiti protiv meningokoknih infekcija ako prethodno niste bili cijepljeni, ili ako je od cijepljenja proteklo previše vremena. Ako se ne možete cijepiti najmanje 2 tjedna prije nego što počnete primati Ultomiris, liječnik će Vam propisati antibiotike koje ćete uzimati dok ne prođu 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni kako bi se smanjio rizik od infekcije.

Ako je Vaše dijete mlađe od 18 godina, liječnik će ga cijepiti (ako već nije) protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija sukladno nacionalnim preporukama za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Upute za pravilnu primjenu

Dozu lijeka Ultomiris izračunat će Vam liječnik na temelju tjelesne težine, kako je prikazano u tablici 1. Prva doza koju ćete primiti naziva se udarna doza. Dva tjedna nakon primljene udarne doze počet ćete primati doze održavanja lijeka Ultomiris i to će se potom ponavljati jednom svakih 8 tjedana u bolesnika tjelesne težine veće od 20 kg te svaka 4 tjedna u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg.

Ako ste prije primali drugi lijek protiv paroksizmalne noćne hemoglobinurije, atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma, generalizirane mijastenije gravis ili poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa pod nazivom ekulizumab, udarnu dozu trebate primiti 2 tjedna nakon posljednje infuzije ekulizumaba.

Tablica 1: Režim doziranja lijeka Ultomiris na temelju tjelesne težine

Raspon tjelesne težine (kg)	Udarna doza (mg)	Doza održavanja (mg)
od 10 do ispod 20 ^a	600	600
od 20 do ispod 30 ^a	900	2100
od 30 do ispod 40 ^a	1200	2700
od 40 do ispod 60	2400	3000
od 60 do ispod 100	2700	3300
iznad 100	3000	3600

^aSamo za bolesnike s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom.

Ultomiris se daje putem infuzije (drip) u venu. Infuzija će trajati otprilike 2 sata.

Ako primite više lijeka Ultomiris nego što ste trebali

Ako sumnjate da Vam je slučajno dana veća doza lijeka Ultomiris nego što je propisano, obratite se liječniku za savjet.

Ako zaboravite otići primiti Ultomiris

Ako ste u zakazano vrijeme zaboravili otići primiti lijek, odmah se obratite liječniku za savjet i pogledajte sljedeći odlomak pod naslovom „Ako prestanete primati Ultomiris“.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje PNH-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može prouzročiti vraćanje simptoma paroksizmalne noćne hemoglobinurije u još težem obliku. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno pratiti najmanje 16 tjedana.

Rizici od prestanka terapije lijekom Ultomiris uključuju povećano razaranje crvenih krvnih stanica što može prouzročiti:

- povišenje razine laktat dehidrogenaze (LDH), laboratorijskog biljega razaranja crvenih krvnih stanica
- značajno smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- tamnu boju mokraće

- umor
- bol u trbuhu
- nedostatak zraka
- otežano gutanje
- erektilnu disfunkciju (impotenciju)
- smetenost ili promjenu u razini budnosti
- bol u prsnom košu ili anginu pectoris
- porast razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima) ili
- trombozu (stvaranje krvnih ugrušaka).

Imate li bilo koji od tih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje aHUS-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može prouzročiti vraćanje simptoma atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

Rizici od prestanka terapije lijekom Ultomiris uključuju pojačano oštećenje malih krvnih žila što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija)
- značajno pojačano razaranje crvenih krvnih stanica
- povišenje razine laktat dehidrogenaze (LDH), laboratorijskog biljega razaranja crvenih krvnih stanica
- smanjeno mokrenje (tegobe s bubrežima)
- povišenje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima)
- smetenost ili promjenu u razini budnosti
- promjene vida
- bol u prsnom košu ili anginu pectoris
- nedostatak zraka
- bol u trbuhu, proljev ili
- trombozu (stvaranje krvnih ugrušaka).

Imate li bilo koji od tih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje gMG-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može uzrokovati pojavu simptoma generalizirane mijastenije gravis. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prestanete primati Ultomiris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Također, liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje NMOSD-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može uzrokovati pojavu recidiva poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prestanete primati Ultomiris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Također, liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike i koristi lijeka Ultomiris prije liječenja.

Ozbiljne nuspojave

Najozbiljnija je nuspojava meningokokna infekcija uključujući meningokoknu sepsu i meningokokni encefalitis.

Ako Vam se pojavi bilo koji simptom meningokokne infekcije (pogledajte dio 2, Simptomi meningokokne infekcije), morate o tome odmah obavijestiti liječnika.

Ostale nuspojave

Ako niste sigurni na što se odnose nuspojave navedene u nastavku, zamolite liječnika da Vam ih objasni.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- proljev, mučnina, bol u truhu
- vrućica, osjećaj umora
- infekcija gornjih dišnih puteva
- obična prehlada (nazofaringitis)
- bol u leđima, bol u zglobovima (artralgija)
- infekcija mokraćnog sustava.

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- povraćanje, nelagoda u želucu nakon obroka (dispepsija)
- koprivnjača, osip, svrbež kože (pruritus)
- bol u mišićima (mialgija) i grčevi u mišićima
- bolest slična gripi, zimica, opća slabost (astenija)
- reakcija povezana s infuzijom
- alergijska reakcija (preosjetljivost).

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):

- meningokokna infekcija
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaktička reakcija)
- diseminirana gonokokna infekcija.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ultomiris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, lijek treba primijeniti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku, ili u roku od 6 sati ako se čuva na sobnoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ultomiris sadrži

- Djelatna tvar je ravulizumab. Jedna bočica otopine sadrži 300 mg ravulizumaba.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, natrijev klorid, polisorbat 80, voda za injekcije.

Ovaj lijek sadrži natrij (pogledajte dio 2 „Ultomiris sadrži natrij“).

Kako Ultomiris izgleda i sadržaj pakiranja

Ultomiris je koncentrat za otopinu za infuziju (30 ml u bočici – veličina pakiranja: 1).

Ultomiris je bistra do prozirno bjelkasta otopina, zapravo bez prisutnih čestica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Alexion Pharma International Operations Limited
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15, D15 R 925
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Norge

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za zdravstvene radnike
koji rukuju lijekom Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju**

1 - Kako se Ultomiris isporučuje?

Jedna bočica lijeka Ultomiris sadrži 300 mg djelatne tvari u 30 ml otopine lijeka.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

2 - Prije primjene

Razrjeđivanje treba provoditi prema pravilima dobre prakse, osobito u pogledu asepse.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se miješati s Ultomirisom 300 mg/3 ml ili 1100 mg/11 ml koncentratima za otopinu za infuziju.

Ultomiris treba za primjenu pripremiti osposobljeni zdravstveni radnik služeći se aseptičkom tehnikom.

- Vizualno pregledajte jesu li u otopini lijeka Ultomiris prisutne čestice i je li otopina promijenila boju.
- Sterilnom štrcaljkom izvucite iz bočice/bočica potrebnu količinu lijeka Ultomiris.
- Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.
- Razrijedite Ultomiris do konačne koncentracije od 5 mg/ml (početna koncentracija podijeljena s 2) dodavanjem odgovarajuće količine 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju u infuzijsku vrećicu prema uputama navedenim u tablici u nastavku.

Tablica 1: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene udarnih doza

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Udarna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 do < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 do < 40 ^c	1200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 do < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 do < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

^c Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 2: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene doza održavanja

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Doza održavanja (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 do < 30 ^c	2100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 do < 40 ^c	2700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 do < 60	3000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 do < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

^c Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 3: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene dodatne doze

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Dodatna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 40 do < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1200	120	120	240	60 (1,0)
	1500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 do < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1500	150	150	300	60 (1,0)
	1800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1500	150	150	300	60 (1,0)
	1800	180	180	360	65 (1,1)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

- Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris kako bi se sadržaj lijeka temeljito pomiješao s otapalom. Ultomiris se ne smije protresati.
- Prije primjene razrijeđenu je otopinu potrebno ostaviti da se zagrije na sobnu temperaturu (18 °C – 25 °C) izlaganjem zraku okoline otprilike 30 minuta.
- Razrijeđenu se otopinu ne smije zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili pomoću nekog drugog izvora topline, osim ostavljanjem na sobnoj temperaturi.
- Bacite sav neiskorišteni dio lijeka iz bočice.
- Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme. Infuzija se mora primjenjivati kroz filter veličine pora od 0,2 µm.
- Ako se lijek ne upotrijebi odmah nakon razrjeđivanja, vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 6 sati na sobnoj temperaturi, uzimajući u obzir i očekivano trajanje infuzije.

3 - Primjena

- Ultomiris nemojte primjenjivati kao brzu intravensku ili bolus injekciju.
- Ultomiris se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom.
- Razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris treba primijeniti intravenskom infuzijom tijekom približno 2 sata pomoću pumpe sa štrcaljkom ili infuzijske pumpe. Tijekom primjene bolesniku, razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris nije potrebno zaštititi od svjetlosti.

Bolesnika je potrebno nadzirati jedan sat nakon infuzije. U slučaju da tijekom primjene lijeka Ultomiris nastupi štetni događaj, infuzija se može usporiti ili prekinuti prema odluci liječnika.

4 - Posebne mjere pri rukovanju i čuvanju

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju ravulizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ultomiris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ultomiris
3. Kako primjenjivati Ultomiris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ultomiris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ultomiris i za što se koristi

Što je Ultomiris

Ultomiris je lijek koji sadrži djelatnu tvar ravulizumab i pripada skupini lijekova pod nazivom monoklonska protutijela, koja se vežu za specifično ciljno mjesto u tijelu. Ravulizumab je namijenjen da se veže na komponentu komplementa C5, protein koji je sastavni dio tjelesnog obrambenog sustava pod nazivom „sustav komplementa“.

Za što se Ultomiris koristi

Ultomiris se koristi za liječenje bolesti pod nazivom paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 10 kg i više, uključujući bolesnike koji nisu liječeni inhibitorom komplementa i bolesnike koji su primali ekulizumab tijekom najmanje proteklih 6 mjeseci. U bolesnika s PNH-om, sustav komplementa pretjerano je aktivan i napada crvene krvne stanice, što može dovesti do smanjenog broja tih stanica (anemija), umora, teškoća u funkcioniranju, bolova, bola u trbuhu, tamne boje mokraće, nedostatka zraka, otežanog gutanja, erektilne disfunkcije i nastanka krvnih ugrušaka. Time što se veže na protein C5 komplementa i blokira ga, ovaj lijek može spriječiti proteine sustava komplementa da napadaju crvene krvne stanice i time staviti pod kontrolu simptome bolesti.

Ultomiris se također koristi za liječenje odraslih bolesnika i djece tjelesne težine 10 kg ili više s bolesti koja zahvaća krv i bubrege, a naziva se atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS), uključujući bolesnike koji nisu liječeni inhibitorom komplementa i bolesnike koji su primali ekulizumab tijekom najmanje 3 mjeseca. U bolesnika s aHUS-om, upala može zahvatiti bubrege i krvne žile, uključujući krvne pločice, što može dovesti do sniženog broja krvnih stanica (trombocitopenije i anemije), smanjenja ili gubitka bubrežne funkcije, krvnih ugrušaka, umora i poteškoća u funkcioniranju. Ultomiris može blokirati upalni odgovor i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite osjetljive krvne žile i tako kontrolirati simptome bolesti uključujući oštećenje bubrega.

Ultomiris se također koristi za liječenje odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća mišiće, a naziva se generalizirana mijastenija gravis (gMG). U bolesnika s generaliziranom mijastenijom gravis imunosni sustav može napasti i oštetiti mišiće, što može dovesti do izrazite mišićne slabosti, poremećaja vida i smanjene pokretljivosti, nedostatka zraka, iznimno jakog umora,

rizika od apspiracije (udisanja stranog sadržaja u dišne puteve) i značajno narušene sposobnosti za svakodnevne aktivnosti. Ultomiris može blokirati upalni odgovor i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite mišiće. Na taj se način poboljšava mišićna kontrakcija te se time smanjuju simptomi bolesti i utjecaj bolesti na svakodnevne aktivnosti. Ultomiris je specifično namijenjen za bolesnike koji imaju simptome unatoč liječenju drugim lijekovima.

Ultomiris se također primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s bolešću središnjeg živčanog sustava koja pretežno zahvaća očne (vidne) živce i kralježničnu moždinu, a naziva se poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD). U bolesnika s tom bolešću, poremećeni imunološki sustav pogrešno napada i oštećuje očne živce i kralježničnu moždinu, što može dovesti do gubitka vida u jednom ili oba oka, slabosti ili nemogućnosti pokretanja nogu ili ruku, bolnih grčeva, gubitka osjeta, problema s funkcijom mokraćnog mjehura i crijeva i značajno narušenih svakodnevnih aktivnosti. Ultomiris može blokirati poremećenu imunološku reakciju i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite očne živce i kralježničnu moždinu, te tako smanjuje rizik od recidiva poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa ili napadaja te bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ultomiris

Nemojte primati Ultomiris

- ako ste alergični na ravulizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije
- ako imate meningokoknu infekciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Ultomiris.

Simptomi meningokokne i drugih infekcija prouzročenih bakterijom *Neisseria*

Budući da lijek blokira sustav komplementa, a on je dio tjelesnog obrambenog sustava protiv infekcija, primjena lijeka Ultomiris povećava rizik od meningokokne infekcije koju uzrokuje bakterija *Neisseria meningitidis*. To su teške infekcije koje zahvate moždane ovojnice, što može uzrokovati upalu mozga (encefalitis), i mogu se proširiti u krv i na cijelo tijelo (sepsa).

Prije nego što počnete primati Ultomiris obratite se liječniku kako biste bili sigurni da ćete biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* najmanje 2 tjedna prije početka terapije. Ako se ne možete cijepliti 2 tjedna prije terapije, liječnik će Vam propisati antibiotike koji smanjuju rizik od infekcije, a uzimat ćete ih do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni. Provjerite traje li Vam još uvijek zaštita nakon cijepljenja protiv meningokoka. Također morate znati da cijepljenje možda neće uvijek spriječiti ovu vrstu infekcije. U skladu s nacionalnim preporukama, liječnik može smatrati da je u Vas potrebno spriječiti infekciju dodatnim mjerama.

Simptomi meningokokne infekcije

Budući da je važno da se u bolesnika koji primaju Ultomiris brzo ustanovi i počne liječiti meningokokna infekcija, dobit ćete „karticu za bolesnika“ koju morate stalno nositi sa sobom, a na kojoj su navedeni svi važni znakovi i simptomi meningokokne infekcije/sepse/encefalitisa.

Ako Vam se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma, odmah o tome obavijestite liječnika:

- glavobolja s mučninom ili povraćanjem
- glavobolja i vrućica
- glavobolja s ukočenim vratom ili ukočenim leđima
- vrućica
- vrućica i osip
- smetenost
- bol u mišićima sa simptomima sličnim gripi
- osjetljivost na svjetlo.

Liječenje meningokokne infekcije za vrijeme putovanja

Ako putujete u područja gdje nećete moći stupiti u kontakt sa svojim liječnikom ili Vam privremeno neće biti dostupna medicinska pomoć, liječnik Vam može propisati recept za antibiotik protiv bakterije *Neisseria meningitidis* koji ćete ponijeti sa sobom. Osjetite li bilo koji od prethodno navedenih simptoma, morate uzeti kuru antibiotika kako Vam je propisano. Upamtite da ipak morate otići liječniku čim to bude moguće, čak i ako se osjećate bolje nakon što ste uzeli antibiotike.

Infekcije

Prije nego što počnete primati Ultomiris obavijestite liječnika ako imate bilo kakvu infekciju.

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom primjene lijeka Ultomiris možete osjetiti reakcije na infuziju (drip) kao što su glavobolja, bol u donjem dijelu leđa i bol povezan s infuzijom. Neki bolesnici mogu imati alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, ozbiljnu alergijsku reakciju koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu).

Djeca i adolescenti

Bolesnici mlađi od 18 godina moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija.

Starije osobe

Iako je iskustvo s primjenom lijeka Ultomiris u bolesnika starije dobi s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom, atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom ili poremećajem iz spektra optičkog neuromijelitisa u kliničkim ispitivanjima ograničeno, pri liječenju bolesnika u dobi od 65 i više godina nisu potrebne posebne mjera opreza.

Drugi lijekovi i Ultomiris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Žene reproduktivne dobi

Nisu poznati učinci lijeka na nerođeno dijete. Stoga žene koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 8 mjeseci nakon toga.

Trudnoća/dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ultomiris se ne preporučuje tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ultomiris sadrži natrij

Kada je razrijeđen 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, ovaj lijek sadrži 0,18 g natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 72 ml pri najvišoj dozi. To odgovara 9,1 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

O tome trebate voditi računa ako ste na prehrani s ograničenim unosom natrija.

Ultomiris sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 5,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Recite liječniku ako imate ikakve alergije.

3. Kako primjenjivati Ultomiris

Najmanje 2 tjedna prije nego što počnete primati Ultomiris liječnik će Vas cijepiti protiv meningokoknih infekcija ako prethodno niste bili cijepljeni, ili ako je od cijepljenja proteklo previše vremena. Ako se ne možete cijepiti najmanje 2 tjedna prije nego što počnete primati Ultomiris, liječnik će Vam propisati antibiotike koje ćete uzimati dok ne prođu 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni kako bi se smanjio rizik od infekcije.

Ako je Vaše dijete mlađe od 18 godina, liječnik će ga cijepiti (ako već nije) protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija sukladno nacionalnim preporukama za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Upute za pravilnu primjenu

Dozu lijeka Ultomiris izračunat će Vam liječnik na temelju tjelesne težine, kako je prikazano u tablici 1. Prva doza koju ćete primiti naziva se udarna doza. Dva tjedna nakon primljene udarne doze početak ćete primati doze održavanja lijeka Ultomiris i to će se potom ponavljati jednom svakih 8 tjedana u bolesnika tjelesne težine veće od 20 kg te svaka 4 tjedna u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg.

Ako ste prije primali drugi lijek protiv paroksizmalne noćne hemoglobinurije, atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma, generalizirane mijastenije gravis ili poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa pod nazivom ekulizumab, udarnu dozu trebate primiti 2 tjedna nakon posljednje infuzije ekulizumaba.

Tablica 1: Režim doziranja lijeka Ultomiris na temelju tjelesne težine

Raspon tjelesne težine (kg)	Udarna doza (mg)	Doza održavanja (mg)
od 10 do ispod 20 ^a	600	600
od 20 do ispod 30 ^a	900	2100
od 30 do ispod 40 ^a	1200	2700
od 40 do ispod 60	2400	3000
od 60 do ispod 100	2700	3300
iznad 100	3000	3600

^a Samo za bolesnike s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom.

Ultomiris se daje putem infuzije (drip) u venu. Infuzija će trajati otprilike 45 minuta.

Ako primite više lijeka Ultomiris nego što ste trebali

Ako sumnjate da Vam je slučajno dana veća doza lijeka Ultomiris nego što je propisano, obratite se liječniku za savjet.

Ako zaboravite otići primiti Ultomiris

Ako ste u zakazano vrijeme zaboravili otići primiti lijek, odmah se obratite liječniku za savjet i pogledajte sljedeći odlomak pod naslovom „Ako prestanete primati Ultomiris“.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje PNH-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može prouzročiti vraćanje simptoma paroksizmalne noćne hemoglobinurije u još težem obliku. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno pratiti najmanje 16 tjedana.

Rizici od prestanka terapije lijekom Ultomiris uključuju povećano razaranje crvenih krvnih stanica što može prouzročiti:

- povišenje razine laktat dehidrogenaze (LDH), laboratorijskog biljega razaranja crvenih krvnih stanica
- značajno smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)
- tamnu boju mokraće
- umor
- bol u trbuhu

- nedostatak zraka
- otežano gutanje
- erektilnu disfunkciju (impotenciju)
- smetenost ili promjenu u razini budnosti
- bol u prsnom košu ili anginu pectoris
- porast razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima) ili
- trombozu (stvaranje krvnih ugrušaka).

Imate li bilo koji od tih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje aHUS-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može prouzročiti vraćanje simptoma atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

Rizici od prestanka terapije lijekom Ultomiris uključuju pojačano oštećenje malih krvnih žila što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija)
- značajno pojačano razaranje crvenih krvnih stanica
- povišenje razine laktat dehidrogenaze (LDH), laboratorijskog biljega razaranja crvenih krvnih stanica
- smanjeno mokrenje (tegobe s bubrežima)
- povišenje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima)
- smetenost ili promjenu u razini budnosti
- promjene vida
- bol u prsnom košu ili anginu pectoris
- nedostatak zraka
- bol u trbuhu, proljev ili
- trombozu (stvaranje krvnih ugrušaka).

Imate li bilo koji od tih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje gMG-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može uzrokovati pojavu simptoma generalizirane mijastenije gravis. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prestanete primati Ultomiris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Također, liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje NMOSD-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može uzrokovati pojavu recidiva poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prestanete primati Ultomiris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Također, liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike i koristi lijeka Ultomiris prije liječenja.

Ozbiljne nuspojave

Najozbiljnija je nuspojava meningokokna infekcija uključujući meningokoknu sepsu i meningokokni encefalitis.

Ako Vam se pojavi bilo koji simptom meningokokne infekcije (pogledajte dio 2, Simptomi meningokokne infekcije), morate o tome odmah obavijestiti liječnika.

Ostale nuspojave

Ako niste sigurni na što se odnose nuspojave navedene u nastavku, zamolite liječnika da Vam ih objasni.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- proljev, mučnina, bol u truhu
- vrućica, osjećaj umora
- infekcija gornjih dišnih puteva
- obična prehlada (nazofaringitis)
- bol u leđima, bol u zglobovima (artralgija)
- infekcija mokraćnog sustava.

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- povraćanje, nelagoda u želucu nakon obroka (dispepsija)
- koprivnjača, osip, svrbež kože (pruritus)
- bol u mišićima (mialgija) i grčevi u mišićima
- bolest slična gripi, zimica, opća slabost (astenija)
- reakcija povezana s infuzijom
- alergijska reakcija (preosjetljivost).

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):

- meningokokna infekcija
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaktička reakcija)
- diseminirana gonokokna infekcija.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ultomiris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, lijek treba primijeniti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku, ili u roku od 4 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ultomiris sadrži

- Djelatna tvar je ravulizumab. Jedna bočica otopine sadrži 1100 mg ravulizumaba.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, polisorbit 80, arginin, saharoza, voda za injekcije.

Ovaj lijek sadrži natrij (pogledajte dio 2 „Ultomiris sadrži natrij“).

Kako Ultomiris izgleda i sadržaj pakiranja

Ultomiris je koncentrat za otopinu za infuziju (11 ml u bočici – veličina pakiranja: 1).

Ultomiris je prozirna, bistra do žućkasta otopina, zapravo bez prisutnih čestica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za zdravstvene radnike
koji rukuju lijekom Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju**

1 - Kako se Ultomiris isporučuje?

Jedna bočica lijeka Ultomiris sadrži 1100 mg djelatne tvari u 11 ml otopine lijeka.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

2 - Prije primjene

Razrjeđivanje treba provoditi prema pravilima dobre prakse, osobito u pogledu asepse.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se miješati s Ultomirisom 300 mg/30 ml koncentratom za otopinu za infuziju.

Ultomiris treba za primjenu pripremiti osposobljeni zdravstveni radnik služeći se aseptičkom tehnikom.

- Vizualno pregledajte jesu li u otopini lijeka Ultomiris prisutne čestice i je li otopina promijenila boju.
- Sterilnom štrcaljkom izvucite iz bočice/bočica potrebnu količinu lijeka Ultomiris.
- Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.
- Razrijedite Ultomiris do konačne koncentracije od 50 mg/ml (početna koncentracija podijeljena s 2) dodavanjem odgovarajuće količine 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju u infuzijsku vrećicu prema uputama navedenim u tablici u nastavku.

Tablica 1: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene udarnih doza

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Udarna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 do < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 do < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 do < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

^c Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 2: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene doza održavanja

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Doza održavanja (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen NaCl otopala ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 do < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 do < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 do < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

^c Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 3: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene dodatnih doza

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Dodatna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 40 do < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 do < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %- tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

- Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris kako bi se sadržaj lijeka temeljito pomiješao s otapalom. Ultomiris se ne smije protresati.
- Prije primjene razrijeđenu je otopinu potrebno ostaviti da se zagrije na sobnu temperaturu (18 °C – 25 °C) izlaganjem zraku okoline otprilike 30 minuta.
- Razrijeđenu se otopinu ne smije zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili pomoću nekog drugog izvora topline, osim ostavljanjem na sobnoj temperaturi.
- Bacite sav neiskorišteni dio lijeka iz bočice.
- Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme. Infuzija se mora primjenjivati kroz filter veličine pora od 0,2 µm.
- Ako se lijek ne upotrijebi odmah nakon razrjeđivanja, vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 4 sata na sobnoj temperaturi, uzimajući u obzir i očekivano trajanje infuzije.

3 - Primjena

- Ultomiris nemojte primjenjivati kao brzu intravensku ili bolus injekciju.
- Ultomiris se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom.
- Razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris treba primijeniti intravenskom infuzijom tijekom približno 45 minuta pomoću pumpe sa štrcaljkom ili infuzijske pumpe. Tijekom primjene bolesniku, razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris nije potrebno zaštititi od svjetlosti.

Bolesnika je potrebno nadzirati jedan sat nakon infuzije. U slučaju da tijekom primjene lijeka Ultomiris nastupi štetni događaj, infuzija se može usporiti ili prekinuti prema odluci liječnika.

4 - Posebne mjere pri rukovanju i čuvanju

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za otopinu za infuziju ravulizumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ultomiris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ultomiris
3. Kako primjenjivati Ultomiris
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ultomiris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ultomiris i za što se koristi

Što je Ultomiris

Ultomiris je lijek koji sadrži djelatnu tvar ravulizumab i pripada skupini lijekova pod nazivom monoklonska protutijela, koja se vežu za specifično ciljno mjesto u tijelu. Ravulizumab je namijenjen da se veže na komponentu komplementa C5, protein koji je sastavni dio tjelesnog obrambenog sustava pod nazivom „sustav komplementa“.

Za što se Ultomiris koristi

Ultomiris se koristi za liječenje bolesti pod nazivom paroksizmalna noćna hemoglobinurija (PNH) u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine 10 kg i više, uključujući bolesnike koji nisu liječeni inhibitorom komplementa i bolesnike koji su primali ekulizumab tijekom najmanje proteklih 6 mjeseci. U bolesnika s PNH-om, sustav komplementa pretjerano je aktivan i napada crvene krvne stanice, što može dovesti do smanjenog broja tih stanica (anemija), umora, teškoća u funkcioniranju, bolova, bola u trbuhu, tamne boje mokraće, nedostatka zraka, otežanog gutanja, erektilne disfunkcije i nastanka krvnih ugrušaka. Time što se veže na protein C5 komplementa i blokira ga, ovaj lijek može spriječiti proteine sustava komplementa da napadaju crvene krvne stanice i time staviti pod kontrolu simptome bolesti.

Ultomiris se također koristi za liječenje odraslih bolesnika i djece tjelesne težine 10 kg ili više s bolesti koja zahvaća krv i bubrege, a naziva se atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS), uključujući bolesnike koji nisu liječeni inhibitorom komplementa i bolesnike koji su primali ekulizumab tijekom najmanje 3 mjeseca. U bolesnika s aHUS-om, upala može zahvatiti bubrege i krvne žile, uključujući krvne pločice, što može dovesti do sniženog broja krvnih stanica (trombocitopenije i anemije), smanjenja ili gubitka bubrežne funkcije, krvnih ugrušaka, umora i poteškoća u funkcioniranju. Ultomiris može blokirati upalni odgovor i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite osjetljive krvne žile i tako kontrolirati simptome bolesti uključujući oštećenje bubrega.

Ultomiris se također koristi za liječenje odraslih bolesnika s određenom vrstom bolesti koja zahvaća mišiće, a naziva se generalizirana mijastenija gravis (gMG). U bolesnika s generaliziranom mijastenijom gravis imunosni sustav može napasti i oštetiti mišiće, što može dovesti do izrazite mišićne slabosti, poremećaja vida i smanjene pokretljivosti, nedostatka zraka, iznimno jakog umora,

rizika od aspiracije (udisanja stranog sadržaja u dišne puteve) i značajno narušene sposobnosti za svakodnevne aktivnosti. Ultomiris može blokirati upalni odgovor i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite mišiće. Na taj se način poboljšava mišićna kontrakcija te se time smanjuju simptomi bolesti i utjecaj bolesti na svakodnevne aktivnosti. Ultomiris je specifično namijenjen za bolesnike koji imaju simptome unatoč liječenju drugim lijekovima.

Ultomiris se također primjenjuje za liječenje odraslih bolesnika s bolešću središnjeg živčanog sustava koja pretežno zahvaća očne (vidne) živce i kralježničnu moždinu, a naziva se poremećaj iz spektra optičkog neuromijelitisa (NMOSD). U bolesnika s tom bolešću, poremećeni imunološki sustav pogrešno napada i oštećuje očne živce i kralježničnu moždinu, što može dovesti do gubitka vida u jednom ili oba oka, slabosti ili nemogućnosti pokretanja nogu ili ruku, bolnih grčeva, gubitka osjeta, problema s funkcijom mokraćnog mjehura i crijeva i značajno narušenih svakodnevnih aktivnosti. Ultomiris može blokirati poremećenu imunološku reakciju i sposobnost tijela da napada i uništava vlastite očne živce i kralježničnu moždinu, te tako smanjuje rizik od recidiva poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa ili napadaja te bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Ultomiris

Nemojte primati Ultomiris

- ako ste alergični na ravulizumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako niste cijepljeni protiv meningokokne infekcije
- ako imate meningokoknu infekciju.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primite Ultomiris.

Simptomi meningokokne i drugih infekcija prouzročenih bakterijom *Neisseria*

Budući da lijek blokira sustav komplementa, a on je dio tjelesnog obrambenog sustava protiv infekcija, primjena lijeka Ultomiris povećava rizik od meningokokne infekcije koju uzrokuje bakterija *Neisseria meningitidis*. To su teške infekcije koje zahvate moždane ovojnice, što može uzrokovati upalu mozga (encefalitis), i mogu se proširiti u krv i na cijelo tijelo (sepsa).

Prije nego što počnete primati Ultomiris obratite se liječniku kako biste bili sigurni da ćete biti cijepljeni protiv bakterije *Neisseria meningitidis* najmanje 2 tjedna prije početka terapije. Ako se ne možete cijepiti 2 tjedna prije terapije, liječnik će Vam propisati antibiotike koji smanjuju rizik od infekcije, a uzimat ćete ih do 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni. Provjerite traje li Vam još uvijek zaštita nakon cijepjenja protiv meningokoka. Također morate znati da cijepljenje možda neće uvijek spriječiti ovu vrstu infekcije. U skladu s nacionalnim preporukama, liječnik može smatrati da je u Vas potrebno spriječiti infekciju dodatnim mjerama.

Simptomi meningokokne infekcije

Budući da je važno da se u bolesnika koji primaju Ultomiris brzo ustanovi i počne liječiti meningokokna infekcija, dobit ćete „karticu za bolesnika“ koju morate stalno nositi sa sobom, a na kojoj su navedeni svi važni znakovi i simptomi meningokokne infekcije/sepse/encefalitisa.

Ako Vam se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma, odmah o tome obavijestite liječnika:

- glavobolja s mučninom ili povraćanjem
- glavobolja i vrućica
- glavobolja s ukočenim vratom ili ukočenim leđima
- vrućica
- vrućica i osip
- smetenost
- bol u mišićima sa simptomima sličnim gripi
- osjetljivost na svjetlo.

Liječenje meningokokne infekcije za vrijeme putovanja

Ako putujete u područja gdje nećete moći stupiti u kontakt sa svojim liječnikom ili Vam privremeno neće biti dostupna medicinska pomoć, liječnik Vam može propisati recept za antibiotik protiv bakterije *Neisseria meningitidis* koji ćete ponijeti sa sobom. Osjetite li bilo koji od prethodno navedenih simptoma, morate uzeti kuru antibiotika kako Vam je propisano. Upamtite da ipak morate otići liječniku čim to bude moguće, čak i ako se osjećate bolje nakon što ste uzeli antibiotike.

Infekcije

Prije nego što počnete primati Ultomiris obavijestite liječnika ako imate bilo kakvu infekciju.

Reakcije povezane s infuzijom

Tijekom primjene lijeka Ultomiris možete osjetiti reakcije na infuziju (drip) kao što su glavobolja, bol u donjem dijelu leđa i bol povezan s infuzijom. Neki bolesnici mogu imati alergijske reakcije ili reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, ozbiljnu alergijsku reakciju koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu).

Djeca i adolescenti

Bolesnici mlađi od 18 godina moraju biti cijepljeni protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija.

Starije osobe

Iako je iskustvo s primjenom lijeka Ultomiris u bolesnika starije dobi s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom, atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom, generaliziranom mijastenijom gravis i poremećajem iz spektra optičkog neuromijelitisa u kliničkim ispitivanjima ograničeno, pri liječenju bolesnika u dobi od 65 i više godina nisu potrebne posebne mjera opreza.

Drugi lijekovi i Ultomiris

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Žene reproduktivne dobi

Nisu poznati učinci lijeka na nerođeno dijete. Stoga žene koje mogu zatrudnjeti moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 8 mjeseci nakon toga.

Trudnoća/dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego primite ovaj lijek.

Ultomiris se ne preporučuje tijekom trudnoće ili u žena reproduktivne dobi koje ne primjenjuju kontracepciju.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Ultomiris sadrži natrij

Kada je razrijeđen 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, ovaj lijek sadrži 0,18 g natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u 72 ml pri najvišoj dozi. To odgovara 9,1 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

O tome trebate voditi računa ako ste na prehrani s ograničenim unosom natrija.

Ultomiris sadrži polisorbata

Ovaj lijek sadrži 1,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici, što odgovara 0,5 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Recite liječniku ako imate ikakve alergije.

3. Kako primjenjivati Ultomiris

Najmanje 2 tjedna prije nego što počnete primati Ultomiris liječnik će Vas cijepiti protiv meningokoknih infekcija ako prethodno niste bili cijepljeni, ili ako je od cijepljenja proteklo previše vremena. Ako se ne možete cijepiti najmanje 2 tjedna prije nego što počnete primati Ultomiris, liječnik će Vam propisati antibiotike koje ćete uzimati dok ne prođu 2 tjedna nakon što ste bili cijepljeni kako bi se smanjio rizik od infekcije.

Ako je Vaše dijete mlađe od 18 godina, liječnik će ga cijepiti (ako već nije) protiv bakterije *Haemophilus influenzae* i pneumokoknih infekcija sukladno nacionalnim preporukama za cijepljenje pojedine dobne skupine.

Upute za pravilnu primjenu

Dozu lijeka Ultomiris izračunat će Vam liječnik na temelju tjelesne težine, kako je prikazano u tablici 1. Prva doza koju ćete primiti naziva se udarna doza. Dva tjedna nakon primljene udarne doze počete ćete primati doze održavanja lijeka Ultomiris i to će se potom ponavljati jednom svakih 8 tjedana u bolesnika tjelesne težine veće od 20 kg te svaka 4 tjedna u bolesnika tjelesne težine manje od 20 kg.

Ako ste prije primali drugi lijek protiv paroksizmalne noćne hemoglobinurije, atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma, generalizirane mijastenije gravis ili poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa pod nazivom ekulizumab, udarnu dozu trebate primiti 2 tjedna nakon posljednje infuzije ekulizumaba.

Tablica 1: Režim doziranja lijeka Ultomiris na temelju tjelesne težine

Raspon tjelesne težine (kg)	Udarna doza (mg)	Doza održavanja (mg)
od 10 do ispod 20 ^a	600	600
od 20 do ispod 30 ^a	900	2100
od 30 do ispod 40 ^a	1200	2700
od 40 do ispod 60	2400	3000
od 60 do ispod 100	2700	3300
iznad 100	3000	3600

^a Samo za bolesnike s paroksizmalnom noćnom hemoglobinurijom i atipičnim hemolitičko-uremijskim sindromom.

Ultomiris se daje putem infuzije (drip) u venu. Infuzija će trajati otprilike 45 minuta.

Ako primite više lijeka Ultomiris nego što ste trebali

Ako sumnjate da Vam je slučajno dana veća doza lijeka Ultomiris nego što je propisano, obratite se liječniku za savjet.

Ako zaboravite otići primiti Ultomiris

Ako ste u zakazano vrijeme zaboravili otići primiti lijek, odmah se obratite liječniku za savjet i pogledajte sljedeći odlomak pod naslovom „Ako prestanete primati Ultomiris“.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje PNH-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može prouzročiti vraćanje simptoma paroksizmalne noćne hemoglobinurije u još težem obliku. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno pratiti najmanje 16 tjedana.

Rizici od prestanka terapije lijekom Ultomiris uključuju povećano razaranje crvenih krvnih stanica što može prouzročiti:

- povišenje razine laktat dehidrogenaze (LDH), laboratorijskog biljega razaranja crvenih krvnih stanica
- značajno smanjenje broja crvenih krvnih stanica (anemija)

- tamnu boju mokraće
- umor
- bol u trbuhu
- nedostatak zraka
- otežano gutanje
- erektilnu disfunkciju (impotenciju)
- smetenost ili promjenu u razini budnosti
- bol u prsnom košu ili anginu pektoris
- porast razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima) ili
- trombozu (stvaranje krvnih ugrušaka).

Imate li bilo koji od tih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje aHUS-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može prouzročiti vraćanje simptoma atipičnog hemolitičko-uremijskog sindroma. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

Rizici od prestanka terapije lijekom Ultomiris uključuju pojačano oštećenje malih krvnih žila što može prouzročiti:

- značajno smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija)
- značajno pojačano razaranje crvenih krvnih stanica
- povišenje razine laktat dehidrogenaze (LDH), laboratorijskog biljega razaranja crvenih krvnih stanica
- smanjeno mokrenje (tegobe s bubrežima)
- povišenje razine kreatinina u serumu (tegobe s bubrežima)
- smetenost ili promjenu u razini budnosti
- promjene vida
- bol u prsnom košu ili anginu pektoris
- nedostatak zraka
- bol u trbuhu, proljev ili
- trombozu (stvaranje krvnih ugrušaka).

Imate li bilo koji od tih simptoma, obratite se liječniku.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje gMG-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može uzrokovati pojavu simptoma generalizirane mijastenije gravis. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prestanete primati Ultomiris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Također, liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

Ako prestanete primati Ultomiris za liječenje NMOSD-a

Privremeni prekid ili prestanak terapije lijekom Ultomiris može uzrokovati pojavu recidiva poremećaja iz spektra optičkog neuromijelitisa. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što prestanete primati Ultomiris. Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike. Također, liječnik će Vas htjeti pomno pratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Liječnik će Vas upoznati s mogućim nuspojavama i objasniti rizike i koristi lijeka Ultomiris prije liječenja.

Ozbiljne nuspojave

Najozbiljnija je nuspojava meningokokna infekcija uključujući meningokoknu sepsu i meningokokni encefalitis.

Ako Vam se pojavi bilo koji simptom meningokokne infekcije (pogledajte dio 2, Simptomi meningokokne infekcije), morate o tome odmah obavijestiti liječnika.

Ostale nuspojave

Ako niste sigurni na što se odnose nuspojave navedene u nastavku, zamolite liječnika da Vam ih objasni.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- omaglica
- proljev, mučnina, bol u truhu
- vrućica, osjećaj umora
- infekcija gornjih dišnih puteva
- obična prehlada (nazofaringitis)
- bol u leđima, bol u zglobovima (artralgija)
- infekcija mokraćnog sustava.

Često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 10 osoba):

- povraćanje, nelagoda u želucu nakon obroka (dispepsija)
- koprivnjača, osip, svrbež kože (pruritus)
- bol u mišićima (mialgija) i grčevi u mišićima
- bolest slična gripi, zimica, opća slabost (astenija)
- reakcija povezana s infuzijom
- alergijska reakcija (preosjetljivost).

Manje često (mogu se pojaviti u manje od 1 na 100 osoba):

- meningokokna infekcija
- ozbiljna alergijska reakcija koja uzrokuje otežano disanje ili omaglicu (anafilaktička reakcija)
- diseminirana gonokokna infekcija.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ultomiris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon razrjeđivanja 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, lijek treba primijeniti odmah ili u roku od 24 sata ako se čuva u hladnjaku, ili u roku od 4 sata ako se čuva na sobnoj temperaturi.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ultomiris sadrži

- Djelatna tvar je ravulizumab. Jedna bočica otopine sadrži 300 mg ravulizumaba.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, natrijev dihidrogenfosfat hidrat, polisorbit 80, arginin, saharoza, voda za injekcije.

Ovaj lijek sadrži natrij (pogledajte dio 2 „Ultomiris sadrži natrij“).

Kako Ultomiris izgleda i sadržaj pakiranja

Ultomiris je koncentrat za otopinu za infuziju (3 ml u bočici – veličina pakiranja: 1).
Ultomiris je prozirna, bistra do žućkasta otopina, zapravo bez prisutnih čestica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Upute za zdravstvene radnike
koji rukuju lijekom Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za otopinu za infuziju**

1 - Kako se Ultomiris isporučuje?

Jedna bočica lijeka Ultomiris sadrži 300 mg djelatne tvari u 3 ml otopine lijeka.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

2 - Prije primjene

Razrjeđivanje treba provoditi prema pravilima dobre prakse, osobito u pogledu asepse.

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za otopinu za infuziju ne smije se miješati s Ultomirisom 300 mg/30 ml koncentratom za otopinu za infuziju.

Ultomiris treba za primjenu pripremiti osposobljeni zdravstveni radnik služeći se aseptičkom tehnikom.

- Vizualno pregledajte jesu li u otopini lijeka Ultomiris prisutne čestice i je li otopina promijenila boju.
- Sterilnom štrcaljkom izvucite iz bočice/bočica potrebnu količinu lijeka Ultomiris.
- Prenesite preporučenu dozu u infuzijsku vrećicu.
- Razrijedite Ultomiris do konačne koncentracije od 50 mg/ml (početna koncentracija podijeljena s 2) dodavanjem odgovarajuće količine 0,9 %-tne (9 mg/ml) otopine natrijeva klorida za injekciju u infuzijsku vrećicu prema uputama navedenim u tablici u nastavku.

Tablica 1: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene udarnih doza

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Udarna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 do < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 do < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 do < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

^c Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 2: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene doza održavanja

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Doza održavanja (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 do < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 do < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 do < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

^c Indicirano samo kod PNH-a i aHUS-a.

Tablica 3: Tablica referentnih vrijednosti kod primjene dodatnih doza

Raspon tjelesne težine (kg) ^a	Dodatna doza (mg)	Volumen lijeka Ultomiris (ml)	Volumen otopine NaCl za razrjeđivanje ^b (ml)	Ukupni volumen (ml)	Minimalno trajanje infuzije, minute (sati)
≥ 40 do < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 do < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Tjelesna težina u vrijeme liječenja.

^b Ultomiris se smije razrjeđivati samo 0,9 %-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju.

- Lagano protresite infuzijsku vrećicu koja sadrži razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris kako bi se sadržaj lijeka temeljito pomiješao s otapalom. Ultomiris se ne smije protresati.
- Prije primjene razrijeđenu je otopinu potrebno ostaviti da se zagrije na sobnu temperaturu (18 °C – 25 °C) izlaganjem zraku okoline otprilike 30 minuta.
- Razrijeđenu se otopinu ne smije zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili pomoću nekog drugog izvora topline, osim ostavljanjem na sobnoj temperaturi.
- Bacite sav neiskorišteni dio lijeka iz bočice.
- Pripremljenu otopinu treba primijeniti odmah nakon pripreme. Infuzija se mora primjenjivati kroz filter veličine pora od 0,2 µm.
- Ako se lijek ne upotrijebi odmah nakon razrjeđivanja, vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od 24 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili 4 sata na sobnoj temperaturi, uzimajući u obzir i očekivano trajanje infuzije.

3 - Primjena

- Ultomiris nemojte primjenjivati kao brzu intravensku ili bolus injekciju.
- Ultomiris se smije primijeniti samo intravenskom infuzijom.
- Razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris treba primijeniti intravenskom infuzijom tijekom približno 45 minuta pomoću pumpe sa štrcaljkom ili infuzijske pumpe. Tijekom primjene bolesniku, razrijeđenu otopinu lijeka Ultomiris nije potrebno zaštititi od svjetlosti.

Bolesnika je potrebno nadzirati jedan sat nakon infuzije. U slučaju da tijekom primjene lijeka Ultomiris nastupi štetni događaj, infuzija se može usporiti ili prekinuti prema odluci liječnika.

4 - Posebne mjere pri rukovanju i čuvanju

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.