I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az Ultomiris ravulizumabot tartalmaz, amelyet kínaihörcsög-ovarium- (Chinese hamster ovary, CHO) sejttenyészeten, rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

300 mg ravulizumabot tartalmaz (100 mg/ml) 3 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
Hígítást követően az infúzióban beadandó oldat végkoncentrációja 50 mg/ml.

Ismert hatású segédanyag(ok):
4,6 mg nátriumot tartalmaz 3 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

1100 mg ravulizumabot tartalmaz (100 mg/ml) 11 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
Hígítást követően az infúzióban beadandó oldat végkoncentrációja 50 mg/ml.

Ismert hatású segédanyag(ok):
16,8 mg nátriumot tartalmaz 11 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

300 mg ravulizumabot tartalmaz (10 mg/ml) 30 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
Hígítást követően az infúzióban beadandó oldat végkoncentrációja 5 mg/ml.

Ismert hatású segédanyag(ok):
115 mg nátriumot tartalmaz 30 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Áttetsző, tiszta vagy enyhén sárgás színű oldat, pH-értéke 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Tiszta, áttetsző, enyhén fehéres színű oldat, pH-értéke 7,0.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH)

Az Ultomiris PNH-ban szenvedő felnőtt betegek, illetve legalább 10 kg testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére javallott:
- betegek, akiknél magas betegségaktivitást jelző, klinikai tünettel (tünetekkel) társuló haemolysis áll fenn,
- betegek, akiknek a klinikai állapota stabil, az előző, legalább 6 hónapon át tartó ekulizumabbal történt kezelés után.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS)

Az Ultomiris aHUS-ban szenvedő, legalább 10 kg testtömegű, olyan felnőtt, gyermek vagy serdülőkorú betegek kezelésére javallott, akik még nem részesültek komplementinhibitor-kezelésben, vagy legalább 3 hónapig kaptak ekulizumabot és az ekulizumabra adott válaszuk bizonyított.

Generalizált myasthenia gravis (gMG)

Az Ultomiris olyan gMG-ben szenvedő felnőttek kezelésére javallott a szokásos terápia kiegészítéseként, akik anti-acetilkolin-receptor- (AChR) antitestpozitív betegek.

Neuromyelitis optica spektrumbetegség (NMOSD)

Az Ultomiris olyan, NMOSD-ben szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik anti-aquaporin-4- (AQP4) antitestpozitív betegek (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A ravulizumabot csak egészségügyi szakember adhatja be, hematológiai, vese-, neuromuscularis vagy neurológiai-gyulladásos betegségek kezelésében kellő tapasztalattal rendelkező szakorvos felügyelete alatt.

Adagolás

PNH-ban, aHUS-ban, gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegek
Az ajánlott adagolási rend egy telítő dózisból, majd az azt követő fenntartó dózisokból áll, amelyeket intravénás infúzió formájában kell beadni. Az alkalmazandó dózisokat a beteg testtömege alapján kell meghatározni, az 1. táblázatban leírtak szerint. Felnőtt betegeknél (≥ 18 éves) a fenntartó dózisokat a telítő dózis beadása után 2 héttel kell megkezdeni, és nyolchetente egyszer kell alkalmazni.

Az adagolási rend az infúzió tervezett napjához képest alkalmanként ± 7 nappal módosítható (kivéve a ravulizumab első fenntartó dózisát), de a következő dózist az eredeti adagolási rendnek megfelelően kell beadni.

1. táblázat: A ravulizumab testtömeg alapú adagolási rendje legalább 40 kg testtömegű felnőtt betegek esetén

Testtömegtartomány (kg)	Telítő dózis (mg)	Fenntartó dózis (mg)*	Adagolási intervallum
≥ 40 – < 60	2400	3000	8 hetente
≥ 60 – < 100	2700	3300	8 hetente
≥ 100	3000	3600	8 hetente

*Az első fenntartó dózist a telítő dózis után 2 héttel kell beadni.

A komplementinhibitor-kezelésben nem részesült, vagy ekulizumabbal végzett kezelésről váltó betegekre vonatkozó kezelésindítási utasítások a 2. táblázatban találhatóak.

2. táblázat: A ravulizumab-kezelés megkezdésére vonatkozó utasítások

Betegpopuláció	Testtömeg alapú ravulizumab telítő dózis	Az első testtömeg alapú ravulizumab fenntartó dózis időpontja
Jelenleg nem kap ravulizumab- vagy ekulizumab-kezelést	A kezelés kezdetekor	2 héttel a ravulizumab fenntartó dózisa után
Jelenleg ekulizumab-kezelést kap	A következő beütemezett ekulizumab-dózis időpontjában	2 héttel a ravulizumab fenntartó dózisa után

PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő gyermekek és serdülők

≥ 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők

Ezeket a betegeket a felnőttekre vonatkozó adagolási ajánlásoknak megfelelően kell kezelni (lásd 1. táblázat).

≥ 10 kg és < 40 kg *testtömegű gyermekek és serdülők*

A ≥ 10 kg és < 40 kg testtömegű betegekre vonatkozó testtömeg alapján történő adagolás és adagolási intervallumok a 3. táblázatban vannak feltüntetve.
Az ekulizumabról ravulizumabra váltó betegek esetében a ravulizumab telítő adagját az utolsó ekulizumab infúzió után 2 héttel kell beadni, majd a fenntartó adagokat a 3. táblázatban feltüntetett, testtömeg alapján történő adagolási séma szerint kell beadni, a telítő adag beadása után 2 héttel kezdődően.

3. táblázat: A ravulizumab testtömeg szerinti adagolási rendje 40 kg-nál kisebb testtömegű, PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegeknél

Testtömegtartomány (kg)	Telítő dózis (mg)	Fenntartó dózis (mg)*	Adagolási intervallum
≥ 10 — < 20	600	600	4 hetente
≥ 20 — < 30	900	2100	8 hetente
≥ 30 — < 40	1200	2700	8 hetente

*Az első fenntartó dózist a telítő dózis után 2 héttel kell beadni.

A ravulizumabot 30 kg-nál kisebb testtömegű, PNH-ban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegeknél nem vizsgálták. Ezeknél a betegeknél az ajánlott adagolás az aHUS-ban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegek esetében alkalmazott adagolási renden alapul, a ravulizumabbal kezelt, aHUS-ban és PNH-ban szenvedő betegek esetében rendelkezésre álló farmakokinetikai/farmakodinamikai (PK/PD) adatok alapján.

A PNH egy krónikus betegség, és a beteg ravulizumab-kezelését élethosszig javasolt folytatni, kivéve, ha a ravulizumab-kezelés abbahagyása klinikailag indokolt (lásd 4.4 pont).

Az aHUS-ban a thromboticus microangiopathia (TMA) manifesztációk enyhítésére alkalmazott ravulizumab-kezelést legalább 6 hónapig kell folytatni, ezt követően a kezelés időtartamát minden betegnél egyénileg kell meghatározni. A kezelést végző egészségügyi szakember által TMA-kiújulás szempontjából magasabb kockázatú csoportba sorolt betegeknél (vagy klinikailag indokolt esetben) krónikus terápiára lehet szükség (lásd 4.4 pont).

A gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegeknél a ravulizumab-kezelést csak krónikus alkalmazás keretében vizsgálták (lásd 4.4 pont).

A ravulizumabot nem vizsgálták MGFA V. osztályba tartozó gMG-ben szenvedő betegeknél.

Kiegészítő adagolás plazmacserével (PE), plasmapheresissel (PP) vagy intravénás immunglobulinnal (IVIg) végzett kezelést követően
A plazmacsere (PE), a plasmapheresis (PP) és az intravénás immunglobulin (IVIg) bizonyítottan csökkenti a ravulizumab szérumszintjét. PE, PP vagy IVIg alkalmazása mellett kiegészítő ravulizumab-dózis adására van szükség (4. táblázat).

4. táblázat: A ravulizumab kiegészítő dózisa PP, PE vagy IVIg alkalmazását követően

Testtömegtartomány (kg)	A legutóbbi ravulizumab-dózis (mg)	Kiegészítő dózis (mg) az egyes PE- vagy PP-beavatkozásokat követően	Kiegészítő dózis (mg) IVIg-ciklus befejezését követően
≥ 40 – < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 – < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
A ravulizumab kiegészítő dózis időzítése		Az egyes PE- vagy PP-beavatkozások után 4 órán belül	Az IVIg-ciklus befejezését követő 4 órán belül

Rövidítések: IVIg = intravénás immunglobulin, kg = kilogramm, PE = plazmacsere, PP = plasmapheresis

Különleges betegcsoportok

Idősek
A 65 éves és ennél idősebb, PNH-ban, aHUS-ban, gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nincsenek arra vonatkozó adatok, hogy az idősebb betegek kezelésekor bármilyen különleges óvintézkedésre lenne szükség, jóllehet a ravulizumab alkalmazásával kapcsolatos klinikai vizsgálati tapasztalatok a PNH-ban, aHUS-ban vagy NMOSD-ben szenvedő idős betegcsoportnál korlátozottak.

Vesekárosodás
Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás
A ravulizumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, a farmakokinetikai adatok azonban arra utalnak, hogy májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges.

Gyermekek és serdülők

A ravulizumab biztonságosságát és hatásosságát PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő, 10 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg elérhető adatok a 4.8 pontban kerülnek ismertetésre, de adagolásra vonatkozó ajánlások nem tehetők.

A ravulizumab biztonságosságát és hatásosságát gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás infúzióban alkalmazható.
Ezt a gyógyszert 0,2 µm pórusméretű szűrőn keresztül kell beadni, és nem szabad intravénás lökés vagy bólus injekció formájában beadni.

Az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény nem keverhető az Ultomiris 300 mg/3 ml vagy 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményekkel.

Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

A 3 ml-es és 11 ml-es injekciós üveges kiszerelésben elérhető Ultomiris koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt (100 mg/ml) 50 mg/ml-es végkoncentrációra kell hígítani. Hígítást követően az Ultomiris-t intravénás infúzióban, fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával kell beadni minimum 0,17–1,3 óra (10–75 perc) alatt a testtömegtől függően (lásd az alábbi 5. és 6. táblázatot).

5. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz dózisának beadási sebessége

Testtömegtar-tomány (kg)[a]	Telítő dózis(mg)	Az infúzió minimális időtartama percben (óra)	Fenntartó dózis (mg)	Az infúzió minimális időtartama percben (óra)
≥ 10 — < 20[b]	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 — < 30[b]	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 — < 40[b]	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 — < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 — < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

a. Testtömeg a kezelés időpontjában.
b Kizárólag PNH és aHUS indikációkban.

6. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kiegészítő dózisának beadási sebessége

Testtömegtartomány (kg)[a]	Kiegészítő dózis[b] (mg)	Az infúzió minimális időtartama percben (óra
≥ 40 – < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
≥ 60 – < 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. Testtömeg a kezelés időpontjában.
b A kiegészítő ravulizumab-dózis kiválasztásához lásd a 4. táblázatot.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

A 30 ml-es injekciós üveges kiszerelésben elérhető Ultomiris koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt (10 mg/ml) 5 mg/ml-es végkoncentrációra kell hígítani. Hígítást követően az Ultomiris-t intravénás infúzióban, fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával kell beadni minimum 0,4–3,3 óra (22–194 perc) alatt a testtömegtől függően (lásd az alábbi 7. és 8. táblázatot).

7. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz dózisának beadási sebessége

Testtömegtartomány (kg)[a]	Telítő dózis (mg)	Az infúzió minimális időtartama percben (óra)	Fenntartó dózis (mg)	Az infúzió minimális időtartama percben (óra)
≥ 10 — < 20[b]	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 — < 30[b]	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
≥ 30 — < 40[b]	1200	77 (1,3)	2700	167 (2,8)
≥ 40 — < 60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,3)

≥ 60 — < 100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥ 100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

[a.] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] Kizárólag PNH és aHUS indikációkban.

8. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kiegészítő dózisának beadási sebessége

Testtömegtartomány (kg)[a]	Kiegészítő dózis[b] (mg)	Az infúzió minimális időtartama percben (óra
≥ 40 – < 60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
≥ 60 – < 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.] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] A kiegészítő ravulizumab-dózis kiválasztásához lásd a 4. táblázatot.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A kezelés megkezdésekor nem gyógyult *Neisseria meningitidis*-fertőzésben szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).
- Olyan betegek, akik jelenleg nincsenek beoltva *Neisseria meningitidis* ellen, kivéve, ha megfelelő antibiotikummal végzett profilaktikus kezelésben részesülnek a vakcinációt követő 2 héten át (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Súlyos meningococcus-fertőzés

Hatásmechanizmusából adódóan a ravulizumab hatására fokozódik a beteg érzékenysége a meningococcus- (*Neisseria meningitidis*) fertőzésre/sepsisre. Meningococcus-betegséget bármilyen szerocsoport okozhat (lásd 4.8 pont). A fertőzés kockázatának csökkentése érdekében a ravulizumab alkalmazásának megkezdése előtt legalább két héttel minden beteget be kell oltani meningococcus-fertőzések ellen, kivéve, ha a ravulizumab-terápia elhalasztásának kockázata felülmúlja a meningococcus-fertőzés kialakulásának kockázatát. Azoknak a betegeknek, akik kevesebb, mint 2 héttel a meningococcus elleni védőoltás beadása után kezdik meg a ravulizumab-kezelést, az oltást követő 2 hétig megfelelő profilaktikus antibiotikum-kezelést kell kapniuk. A meningococcus gyakori patogén szerotípusai által okozott fertőzések megelőzésére az A, C, Y, W135 és B szerotípusok elleni vakcinák ajánlottak, amennyiben rendelkezésre állnak. A betegek oltását, illetve újraoltását az aktuálisan érvényes nemzeti vakcinálási irányelveknek megfelelően kell végezni. Amennyiben a beteget ekulizumab-kezelésről állítják át, az orvosnak igazolnia kell, hogy a vakcinák alkalmazására vonatkozó nemzeti irányelveknek megfelelően a meningococcus elleni oltás érvényes.

A vakcináció nem feltétlenül elegendő a meningococcus-fertőzés megelőzéséhez. Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek megfelelő alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket. Ravulizumabbal és egyéb terminális komplementinhibitorokkal kezelt betegeknél súlyos vagy végzetes kimenetelű meningococcus-fertőzésekről/sepsisről számoltak be. Minden betegnél figyelni kell a meningococcus-fertőzés és a sepsis korai jeleit, és fertőzés gyanúja esetén azt azonnal ki kell vizsgálni és megfelelő antibiotikumokkal kell kezelni. A betegeket tájékoztatni kell ezekről a jelekről és tünetekről, és arról, hogy lépésekre van szükség az azonnali orvosi ellátásuk érdekében. A kezelőorvosnak át kell adnia egy betegtájékoztató füzetet és egy betegkártyát a betegeknek.

Immunizálás

A ravulizumab-terápia megkezdése előtt ajánlott, hogy a betegeknek kezdjék meg a védőoltások beadását az aktuális immunizálási iránymutatásoknak megfelelően.

A vakcináció tovább fokozhatja a komplementaktivációt. Ennek következtében a komplement-mediált betegségekben az alapbetegség okozta jelek és tünetek fokozódását tapasztalhatják. Ezért a védőoltás után a betegeknél szorosan monitorozni kell a betegség tüneteinek előfordulását.

A 18 évesnél fiatalabb betegeket be kell oltani *Haemophilus influenzae*- és pneumococcus-fertőzések ellen, és minden korcsoportra vonatkozóan szigorúan be kell tartani a nemzeti védőoltási ajánlásokat.

Egyéb szisztémás fertőzések

A ravulizumab-terápiát aktív szisztémás fertőzésekben szenvedő betegeknél körültekintően kell alkalmazni. A ravulizumab gátolja a terminális komplementaktivációt, ezért a betegek hajlamosabbak lehetnek a *Neisseria* fajok és a tokos baktériumok által okozott fertőzésekre. Neisseria-fajok (*Neisseria meningitidistől* eltérő) által okozott súlyos fertőzésekről, köztük disszeminált gonococcus-fertőzésekről számoltak be.
A betegeket tájékoztatni kell a betegtájékoztató alapján, hogy tudatában legyenek a lehetséges súlyos fertőzések lehetőségének, valamint ismerjék azok jeleit és tüneteit. Az orvosoknak fel kell hívniuk a betegek figyelmét a gonorrhoea megelőzésének szükségességére.

Infúzióval kapcsolatos reakciók

A ravulizumab beadása szisztémás, infúzióval kapcsolatos reakciókat, valamint allergiás vagy túlérzékenységi reakciókat, az anaphylaxiát is ideértve, válthat ki (lásd 4.8 pont).

Szisztémás, infúzióval kapcsolatos reakció esetén, ha cardiovascularis instabilitás jelei jelentkeznek vagy légzőrendszeri elégtelenség lép fel, a ravulizumab infúzió adását meg kell szakítani, és a beteget megfelelő orvosi kezelésben kell részesíteni.

A kezelés megszakítása PNH-ban

Ha a PNH-ban szenvedő betegek abbahagyják a ravulizumab-kezelést, szorosan monitorozni kell a súlyos intravascularis haemolysis jeleinek és tüneteinek előfordulását, amelyek az emelkedett LDH-szint (laktát-dehidrogenáz) mellett a hirtelen lecsökkenő PNH klónméret vagy hemoglobinszint, illetve olyan tünetek ismételt megjelenése alapján azonosíthatók, mint a fáradékonyság, haemoglobinuria, hasi fájdalom, légszomj (dyspnoe), jelentős vascularis típusú nemkívánatos esemény (a thrombosist is beleértve), dysphagia vagy erectilis dysfunctio. Azokat a betegeket, akik abbahagyják a ravulizumab-kezelést, legalább 16 héten át monitorozni kell a haemolysis és egyéb reakciók észlelése érdekében. Ha a kezelés abbahagyása után haemolysisre utaló jelek és tünetek jelentkeznek, beleértve az emelkedett LDH-szintet is, a ravulizumab-kezelés újrakezdése megfontolandó.

A kezelés megszakítása aHUS-ban

A ravulizumab-kezelés megszakításával kapcsolatban nem állnak rendelkezésre konkrét adatok. Egy hosszú távú, prospektív, megfigyeléses vizsgálatban a C5-komplement-gátló (ekulizumab) kezelés megszakítása, a kezelést folytató betegekkel összehasonlítva, 13,5-szeres TMA kiújulási ráta emelkedést eredményezett, valamint a vesefunkció csökkenésének irányába mutató trendet jelzett.
Ha a ravulizumab-kezelést abba kell hagyni, akkor a betegeknél a TMA jeleit és tüneteit folyamatosan, szorosan monitorozni kell. Ugyanakkor a beteg monitorozása nem feltétlenül elégséges a súlyos TMA-szövődmények előrejelzésére vagy megelőzésére.
A kezelés megszakítása után kialakuló TMA-szövődmények az alábbiak szerint határozhatók meg:

- Az alábbi laboreredmények közül legalább 2 egyidejű fennállása: a thrombocytaszám legalább 25%-os vagy nagyobb mértékű csökkenése a ravulizumab-kezelés kezdetén fennálló vagy a kezelés során észlelt maximális thrombocytaszámhoz képest; a szérum kreatinin szint legalább 25%-os emelkedése a kiindulási szinthez vagy a ravulizumab-kezelés alatti nadírhoz viszonyítva, vagy a szérum LDH-szint 25%-os vagy nagyobb mértékű emelkedése a kiindulási szinthez vagy a ravulizumab-kezelés alatti nadírhoz viszonyítva (az eredményeket egy második méréssel meg kell erősíteni).

Vagy

- a TMA alábbi tünetei közül bármelyik: a mentális állapotban bekövetkező változás vagy görcsrohamok vagy egyéb extrarenális TMA-manifesztáció, beleértve a kardiovaszkuláris rendellenességeket, a pericarditist, gasztrointesztinális tüneteket/hasmenést vagy trombózist.

Ha a ravulizumab-kezelés megszakítása után TMA-szövődmények alakulnak ki, akkor meg kell fontolni a ravulizumab-kezelés újraindítását, kezdve a telítő adaggal és fenntartó adaggal (lásd 4.2 pont).

A kezelés megszakítása gMG-ben

Mivel a gMG krónikus betegség, a kezelést abbahagyó azon betegeket, akiknek előnyére válik a ravulizumab-kezelés, ellenőrizni kell az alapbetegség tünetei szempontjából. Ha a kezelés abbahagyása után a gMG tünetei megjelennek, fontolóra kell venni a ravulizumab-kezelés újraindítását.

A kezelés megszakítása NMOSD-ben

Mivel az NMOSD krónikus betegség, a kezelést abbahagyó azon betegeket, akiknek előnyére válik a ravulizumab-kezelés, ellenőrizni kell az NMOSD relapszus tünetei szempontjából. Ha a kezelés abbahagyása után az NMOSD relapszus tünetei megjelennek, fontolóra kell venni a ravulizumab-kezelés újraindítását.

Váltás ekulizumabról ravulizumabra

Azoknál a gMG-ben szenvedő betegeknél, akik nem reagálnak az ekulizumab jóváhagyott adagolási rendjére, a ravulizumab-kezelés nem ajánlott.

Nátriumtartalom

Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

A 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval hígított gyógyszer 0,18 g nátriumot tartalmaz 72 ml-enként a maximális adag esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 9,1%-ának felnőtteknél.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

A 9 mg/ml (0,9%-os) nátriumklorid-oldatos injekcióval hígított gyógyszer 2,65 g nátriumot tartalmaz 720 ml-enként a maximális adag esetén, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 133%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A rituximab komplementfüggő citotoxicitására kifejtett lehetséges gátló hatása alapján a ravulizumab csökkentheti a rituximab várt farmakodinámiás hatásait.

A hosszan tartó, intravénás humán immunoglobulin- (IVIg) kezelés befolyásolhatja az endoszomális neonatális Fc-receptor (FcRn) monoklonális antitestek– amilyen a ravulizumab is - újrahasznosító mechanizmusát, és ez által csökkentheti a ravulizumab koncentrációit.

Egyidejűleg alkalmazott PE-, PP- vagy IVIg-kezelés esetén útmutatásért lásd a 4.2 pontot.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 8 hónapig a kezelés befejezése után.

Terhesség

Nincsenek klinikai adatok a ravulizumab terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan.
A ravulizumabbal nem klinikai reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.3 pont). Egereken reproduktív toxikológiai vizsgálatokat végeztek helyettesítő markerként a murin BB5.1 molekulát alkalmazva, melynek során a C5-gátlás reproduktív rendszerre kifejtett hatását értékelték. A vizsgálati készítménnyel összefüggő konkrét reproduktív toxicitást nem észleltek ezekben a vizsgálatokban. Ismert, hogy a humán immunglobulin G (IgG) átjut a humán placenta-gáton, ezért a ravulizumab potenciálisan terminális komplement gátlást okozhat a magzati keringésben.
Az állatkísérletek nem elegendőek a reproduktív toxicitás megítélésére (lásd 5.3 pont).

Terhes nőknél a ravulizumab alkalmazása az előny és a kockázat értékelése után megfontolható.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a ravulizumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Helyettesítő markerként a murin BB5.1 molekula alkalmazásával, egerekkel végzett nem-klinikai reproduktív toxikológiai vizsgálatok során a kezelt anyaállat tejének fogyasztásából eredően az utódoknál fellépő mellékhatást nem észleltek.

A csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.
Mivel számos gyógyszer és immunglobulin kiválasztódik a humán anyatejbe, és a szoptatott csecsemőnél fennáll a súlyos mellékhatások lehetősége, a ravulizumab-kezelés ideje alatt és a kezelés befejezése után legalább 8 hónapig a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

A ravulizumab termékenységre gyakorolt hatásának értékelésére specifikus nem klinikai vizsgálatot nem végeztek.
Helyettesítő markerként egy murin molekula (BB5.1) alkalmazásával, egerekkel végzett nem klinikai reproduktív toxikológiai vizsgálatok során a kezelt nőstények vagy hímek termékenységére gyakorolt mellékhatást nem észleltek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ultomiris nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A ravulizumab leggyakoribb mellékhatásai a fejfájás (30%), a felső légúti fertőzés (21,1%), a nasopharyngitis (20,1%), a diarrhoea (18,1%), a láz (17,6%), a nausea (14,6%), az arthralgia (14,1%), a hátfájás (13,5%), a fáradtság (13,1%), a hasi fájdalom (12,3%), szédülés (10,5%) és a húgyúti fertőzés (10,2%). A legsúlyosabb mellékhatás a meningococcus-fertőzés (0,7%), ideértve a meningococcus sepsist, a meningococcus encephalitist, a meningococcus fertőzést (lásd 4.4 pont), és a disszeminált gonococcus fertőzést (0,2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokban megfigyelt és a forgalomba hozatal után tapasztalt mellékhatásokat a 9. táblázat ismerteti.
A mellékhatások felsorolása a MedDRA szervrendszeri osztályok és a gyakoriság alapján, a következő meghatározások szerint történt: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1 000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1 000); nagyon ritka (< 1/10 000); és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

9. táblázat: Klinikai vizsgálatokban megfigyelt és a forgalomba hozatal után tapasztalt gyógyszermellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	**Nagyon gyakori (≥ 1/10)**	**Gyakori (≥ 1/100 – < 1/10)**	**Nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100)**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	húgyúti fertőzés[a] felső légúti fertőzés, nasopharyngitis		meningococcus-fertőzés[b], disszeminált gonococcus-fertőzés[c]
Immunrendszeri betegségek és tünetek		túlérzékenység[e]	anaphylaxiás reakció[d]
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás, szédülés		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	diarrhoea, nausea, hasi fájdalom	hányás, dyspepsia	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		urticaria, viszketés, bőrkiütés	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	arthralgia, hátfájás	myalgia, izomgörcsök	
Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	láz, fáradtság	influenzaszerű tünetek, hidegrázás, gyengeség	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		infúzióval kapcsolatos reakció	

[a] A húgyúti fertőzés egy csoportos kifejezés, amely magában foglalja a következő preferált kifejezéseket: húgyúti fertőzés, húgyúti bacterialis fertőzés, húgyúti enterococcus fertőzés és húgyúti Escherichia fertőzés.
[b] A meningococcus-fertőzés magában foglalja a meningococcus-fertőzés, a megingococcus sepsis és a meningococcus encephalitis preferált kifejezéseket is.
[c] A disszeminált gonococcus-fertőzés magában foglalja a disszeminált gonococcus-fertőzés és a gonococcus-fertőzés preferált kifejezéseket is.
[d] A forgalomba hozatalt követő tapasztalatokon alapuló becslés.
[e] A túlérzékenyég egy összefoglaló kifejezés az ok-okozati kapcsolatú gyógyszer-túlérzékenység preferált kifejezésre és a hypersensitivitás preferált kifejezésre.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Meningococcus-fertőzés/sepsis/encephalitis
Az oltás csökkenti, de nem küszöböli ki teljes mértékben a meningococcus-fertőzések kockázatát. Klinikai vizsgálatokban a betegek < 1%-ánál alakult ki súlyos meningococcus-fertőzés a ravulizumab-kezelés alatt; mindannyian PNH-ban vagy NMOSD-ben szenvedő felnőtt, oltott betegek voltak.
A feltételezett meningococcus-fertőzés megelőzésére és kezelésére vonatkozó információkért olvassa el a 4.4 pontot. A ravulizumabbal kezelt betegeknél előfordult meningococcus-fertőzések meningococcus sepsis és meningococcus encephalitis formájában jelentkeztek. A betegeket tájékoztatni kell a meningococcus fertőzésre jellemző jelekről és tünetekről, valamint fel kell hívni a figyelmüket, hogy azonnal forduljanak orvoshoz.

Infúzióval kapcsolatos reakciók
Klinikai vizsgálatokban az infúzióval kapcsolatos reakciók gyakoriak voltak (≥1%). Ezek a súlyosságukat tekintve enyhe-középsúlyos és átmeneti jellegű események magukban foglalták a hátfájást, a hasi fájdalmat, az izomgörcsöket, a vérnyomáscsökkenést, a vérnyomásemelkedést, a borzongást, a végtagokban fellépő diszkomfortérzést, a túlérzékenységet (allergiás reakció), a dysgeusiát (ízérzés-zavar) és az álmosságot. Ezek a reakciók nem tették szükségessé a ravulizumab megszakítását.

Immunogenitás
PNH-ban szenvedő felnőtt betegek (n = 475), PNH-ban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegek (n = 13), aHUS-ban (n = 89), gMG-ben (n = 86) és NMOSD-ben (n = 58) szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatokban 2 esetben (0,3%) számoltak be a kezelésből eredő gyógyszer elleni antitestképződéséről a ravulizumab alkalmazása során (1 PNH-ban szenvedő felnőtt betegnél és 1 aHUS-ban szenvedő felnőtt betegnél). Ezeknek a gyógyszer elleni antitesteknek a megjelenése átmeneti jellegű és alacsony titerű volt, továbbá nem mutatott összefüggést a klinikai válasszal vagy a nemkívánatos eseményekkel.

Gyermekek és serdülők

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH)
Az ALXN1210-PNH-304 vizsgálatba bevont, PNH-ban szenvedő gyermekek és serdülők (n=13, 9–17 évesek) esetében a biztonságossági profil hasonló volt a PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél megfigyelthez. A gyermek és serdülőkorú PNH-betegeknél jelentett leggyakoribb mellékhatások a hasi fájdalom, a nausea, a nasopharyngitis és a fejfájás voltak, amelyek 3 betegnél (23,1%) fordultak elő.

Atípusos hemolitikus urémiás szindróma (aHUS)
Az ALXN1210-aHUS-312 vizsgálatba bevont (n=34, 10 hónapos és < 18 éves kor közötti) bizonyítottan aHUS-ban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél a ravulizumab biztonságossági profilja hasonló volt a felnőtt, bizonyítottan aHUS-betegeknél megfigyelthez. A különböző gyermekgyógyászati alcsoportokban a biztonságossági profil hasonló volt. A 2 évesnél fiatalabb betegekre vonatkozó biztonságossági adatok négy betegre korlátozódnak. Gyermekeknél és serdülőknél a leggyakoribb mellékhatások (>20%) a pyrexia, a hányás, a diarrhoea, a fejfájás, a nasopharyngitis, a felső légúti fertőzés és a hasi fájdalom voltak.

Generalizált myasthenia gravis (gMG)
A ravulizumabot nem vizsgálták gMG-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Neuromyelitis optica spektrumbetegség (NMOSD)
A ravulizumabot nem vizsgálták NMOSD-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Azoknál a betegeknél, akiknél túladagolás fordul elő, azonnal meg kell szakítani az infúzió adását, szorosan monitorozni kell a mellékhatások jeleit és tüneteit, és megfelelő tüneti kezelést kell alkalmazni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszív szerek, komplement inhibitorok, ATC-kód: L04AJ02

Hatásmechanizmus

A ravulizumab egy monoklonális $IgG_{2/4K}$ antitest, ami specifikusan kötődik a C5 komplementfehérjéhez, ezáltal meggátolja, hogy az C5a-ra (a proinflammatorikus anafilatoxin) és C5b-re (a membránkárosító komplex első alegysége [membrane attack complex MAC vagy C5b-9]) hasadjon, és megakadályozza a C5b-9 képződését. A ravulizumab megőrzi a komplementaktiváció korai komponenseit, amelyek elengedhetetlenül szükségesek a mikroorganizmusok opszonizációjához és az immunkomplexek clearance-éhez.

Farmakodinámiás hatások

A III. fázisú vizsgálatokban a komplementinhibitorral korábban nem kezelt, illetve a korábban ekulizumabbal kezelt, PNH-ban szenvedő felnőtt, illetve gyermek és serdülőkorú betegek ravulizumab-kezelése után egyaránt megfigyelték a szérum szabad C5 azonnali, teljes és tartós gátlását (0,5 µg/ml alatti koncentráció), amely az első infúzió végére alakult ki, és a 26 hetes kezelési időszak alatt mindvégig fennmaradt az összes betegnél. A szérum szabad C5 szintjének azonnali és teljes gátlását figyelték meg az aHUS-ban szenvedő felnőtt, illetve gyermek és serdülő betegeknél, gMG-ben szenvedő felnőtt, valamint NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegeknél is, ami az első infúzió végére alakult ki és fennmaradt az elsődleges kezelési szakasz alatt.
PNH-ban, aHUS-ban, gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő betegeknél a farmakodinámiás válasz mértéke és időtartama a ravulizumab-expozíció függvénye volt. A 0,5 µg/ml-nél kisebb szabad C5-szintek korreláltak az intravascularis haemolysis maximális kontrolljával és a teljes terminális komplement-gátlással. gMG-ben a terminális komplement aktiválódása a neuromuscularis junctióban MAC-lerakódáshoz, illetve a neuromuscularis ingerületátvitel károsodásához vezet. NMOSD-ben a terminális komplement aktiválódása MAC-képződéshez és C5a-függő gyulladáshoz, astrocyták nekrózisához, illetve a környező gliasejtek és neuronok károsodásához vezet.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH)
PNH-ban szenvedő felnőtt betegeknél a ravulizumab biztonságosságát és hatásosságát két III. fázisú, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos vizsgálatban értékelték:

- komplementinhibitor-naiv vizsgálat, a korábban komplementinhibitor-kezelésben nem részesült, PNH-ban szenvedő felnőtt betegeken,
- vizsgálat az ekulizumab-tapasztalattal rendelkezőkön, olyan, PNH-ban szenvedő felnőtt betegek bevonásával végzett vizsgálat, akik az előzetesen legalább 6 hónapon át tartó ekulizumab-kezelést követően klinikailag stabil állapotban voltak.

A ravulizumabot a 4.2 pontban ismertetett ajánlott adagolás szerint (4 ravulizumab infúzió 26 hét alatt), míg az ekulizumabot az ekulizumab jóváhagyott adagolási rendje szerint alkalmazták, az első 4 hétben hetente 600 mg-ot, majd kéthetente 900 mg-ot adtak (15 infúzió 26 hét alatt).
A betegeket a ravulizumab-, illetve az ekulizumab-kezelés előtt vagy annak megkezdésekor beoltották meningococcus-fertőzés ellen, illetve az oltást követő 2 héten át megfelelő antibiotikummal végzett profilaktikus kezelésben részesítették.
A demográfiai jellemzők vagy a kiindulási jellemzők tekintetében egyik III. fázisú vizsgálatban sem voltak érdemleges különbségek a ravulizumab és az ekulizumab kezelési csoportok között. A 12 hónapos transzfúziós kórelőzmény mindegyik III. fázisú vizsgálatban hasonló volt a ravulizumab és az ekulizumab kezelési csoportokban.

Komplementinhibitorral korábban nem kezelt, PNH-ban szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálat (ALXN1210-PNH-301)

A komplementinhibitor-naiv vizsgálat egy 26 hetes, multicentrikus, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos III. fázisú vizsgálat volt, amelyet 246, a vizsgálatban történő részvételt megelőzően komplementinhibitorral nem kezelt beteg bevonásával végeztek, és amelyet egy hosszú távú kiterjesztett szakasz követett, ahol minden beteg kapott ravulizumabot. A beteget vizsgálatba való belépésének feltétele volt az igazolt magas betegségaktivitás, amelyet a következőképpen határoztak meg: szűréskor, a normálérték felső határának (ULN) 1,5-szeresét elérő vagy meghaladó LDH-szint mellett a PNH okozta panaszok vagy tünetek közül egy vagy több előfordulása a szűrést megelőző 3 hónapon belül: fáradékonyság, haemoglobinuria, hasi fájdalom, légszomj (dyspnoe), anaemia (10 g/dl alatti hemoglobinszint), a kórelőzményben szereplő jelentős vascularis nemkívánatos esemény (a thrombosist is beleértve), dysphagia vagy erectilis dysfunctio, illetve PNH miatt történt vörösvértest-koncentrátum transzfúzió előfordulása a kórelőzményben.

Mindkét kezelési csoportban a betegek több mint 80%-ánál előfordult transzfúzió a vizsgálatba való belépést megelőző 12 hónapban. A komplementinhibitor-naiv vizsgálati populáció többségénél a vizsgálat kezdetén erős haemolysis volt tapasztalható, a bevont betegek 86,2%-ának volt emelkedett, a normálérték felső határának 3-szorosát elérő vagy meghaladó LDH-szintje, ami PHN esetében az intravascularis haemolysis közvetlen mutatójának tekinthető.

A vizsgálatba bevont, komplementinhibitor-naiv, PNH-ban szenvedő betegek kiindulási jellemzőit a 10. táblázat mutatja be. A kezelési karok között nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget.

10. táblázat: Kiindulási jellemzők a komplementinhibitor-naiv betegekkel végzett vizsgálatban

Paraméter	**Statisztika**	**Ravulizumab (n = 125)**	**Ekulizumab (n = 121)**
Életkor (évek) a PNH diagnózisának felállításakor	Átlag (SD) Medián Minimum, maximum	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Életkor (évek) a vizsgálatban adott első infúzió időpontjában	Átlag (SD) Medián Minimum, maximum	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Nem (n, %)	Férfi Nő	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)

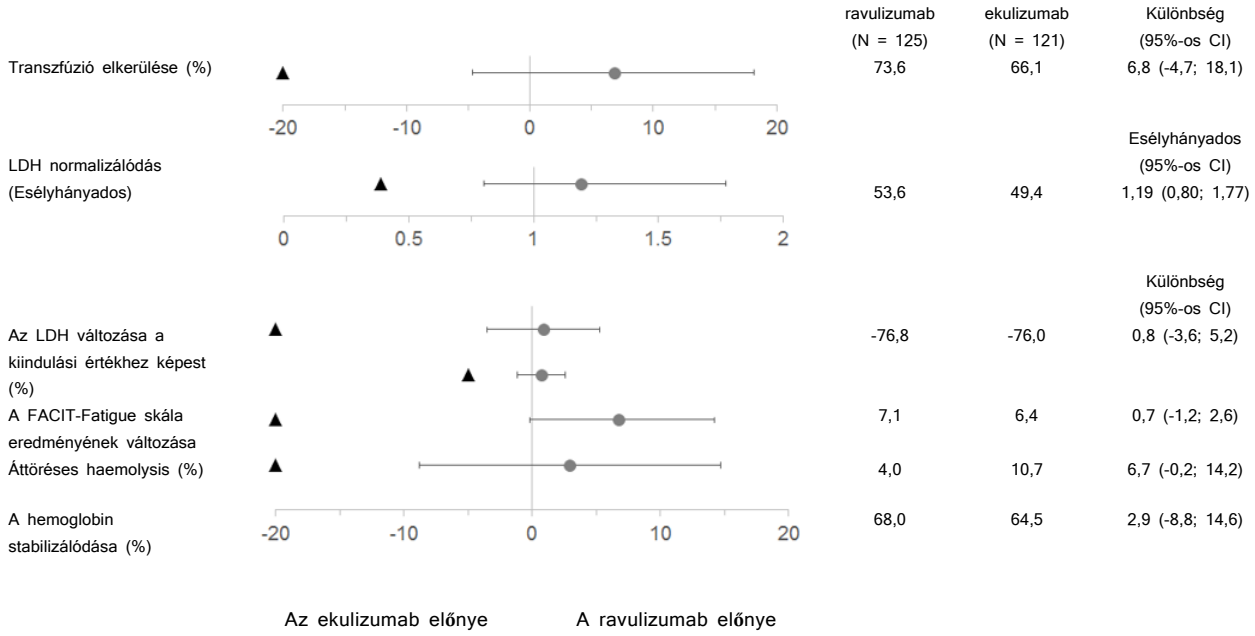
Paraméter	Statisztika	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
A kezelés előtti LDH-szintek	Átlag (SD) Medián	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Azoknak a betegeknek a száma, akik az első adag időpontját megelőző 12 hónapon belül vörösvértest-koncentrátum transzfúziót kaptak	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Az első adag időpontját megelőző 12 hónapon belül transzfundált vörösvértest-koncentrátum egységek	Összesen Átlag (SD) Medián	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Teljes PNH vörösvértest klónméret	Medián	33,6	34,2
Teljes PNH granulocyta klónméret	Medián	93,8	92,4
Betegek, akiknél a PNH-val összefüggő bármilyen kórállapot[a] állt fenn a beleegyező nyilatkozat aláírása előtt	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anaemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Haematuria vagy haemoglobinuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplasticus anaemia		41 (32,8)	38 (31,4)
Veseelégtelenség		19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplasiás szindróma		7 (5,6)	6 (5,0)
Terhességi szövődmény		3 (2,4)	4 (3,3)
Egyéb[b]		27 (21,6)	13 (10,7)

[a] A kórelőzményi adatok alapján.
[b] Az egyéni adatlapokon megadott „egyéb” kórállapotok közé a következők tartoztak: thrombocytopenia, krónikus vesebetegség és pancytopenia, valamint számos egyéb kórállapot.

Az elsődleges végpontok a transzfúzió elkerülése, valamint a haemolysis volt, amelyet közvetlenül az LDH-szintek normalizálódása (LDH szintek ≤ 1×ULN; az LDH normál értékének felső határa 246 NE/l) alapján mértek. A főbb másodlagos végpontok közé tartozott az LDH-szintben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett százalékos változás, az életminőség változása (a fáradékonyságot mérő FACIT-Fatigue skála alapján), az áttöréses haemolysist mutató betegek aránya, valamint azoknak a betegeknek az aránya, akiknél stabilizálódott a haemoglobinszint.

A ravulizumab-kezelés nem volt rosszabb, mint az ekulizumab-kezelés a két elsődleges végpont, vagyis a vörösvértest-koncentrátum transzfúzió vizsgálati tervben rögzített irányelvek szerinti elkerülése és az LDH-szint 29. naptól 183. napig történő normalizálódása, valamint a 4 fő másodlagos végpont tekintetében (1. ábra).

1. ábra: Az elsődleges és a másodlagos végpontok elemzése – teljes analízis (a komplementinhibitor-naiv betegek vizsgálata)



Megjegyzés: A fekete háromszögek a non-inferioritási küszöböket, míg a szürke pontok a pontbecsléseket jelölik.
Megjegyzés: LDH = laktát-dehidrogenáz, CI = konfidenciaintervallum. FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy) = krónikus betegségek terápiájának funkcionális értékelése.

A vizsgálat végső hatásossági elemzése minden olyan betegre (n=244) kiterjedt, akit valaha ravulizumabbal kezeltek, és a kezelés medián időtartama 1423 nap volt. A végső elemzés igazolta, hogy az elsődleges elemzési szakaszban megfigyelt, ravulizumab által kiváltott kezelési válaszok a vizsgálat teljes ideje alatt fennmaradtak.

Korábban ekulizumabbal kezelt, PNH-ban szenvedő felnőtt betegek bevonásával végzett vizsgálat (ALXN1210-PNH-302)

Az ekulizumab-tapasztalattal rendelkezőkkel végzett vizsgálat egy 26 hetes, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálat volt, amelyet olyan 195 PNH-ban szenvedő beteg bevonásával végeztek, akik legalább az elmúlt 6 hónapban végzett ekulizumab-kezelést követően klinikailag stabil állapotban (LDH ≤ 1,5 x ULN) voltak, és amelyet egy hosszú távú kiterjesztett szakasz követett, ahol minden beteg kapott ravulizumabot.

A PNH-ra vonatkozó kórelőzményi adatok a ravulizumab és az ekulizumab kezelési csoportokban hasonlóak voltak. A 12 hónapos transzfúziós kórelőzmény hasonló volt a ravulizumab és az ekulizumab kezelési csoportokban, és mindkét csoportban a betegek több mint 87%-a vizsgálatba való belépésüket megelőzően 12 hónapon belül nem kapott transzfúziót. Az átlagos teljes PNH vörösvértest klón méret 60,05%, az átlagos teljes PNH granulocyta klón méret 83,30%, az átlagos teljes PNH monocyta klón méret pedig 85,86% volt.

Az ekulizumab-tapasztalattal rendelkező, PNH-ban szenvedők vizsgálatába bevont betegek kiindulási jellemzőit a 11. táblázat mutatja be. A kezelési karok között nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget.

11. táblázat: Kiindulási jellemzők az ekulizumab-tapasztalattal rendelkező betegekkel végzett vizsgálatban

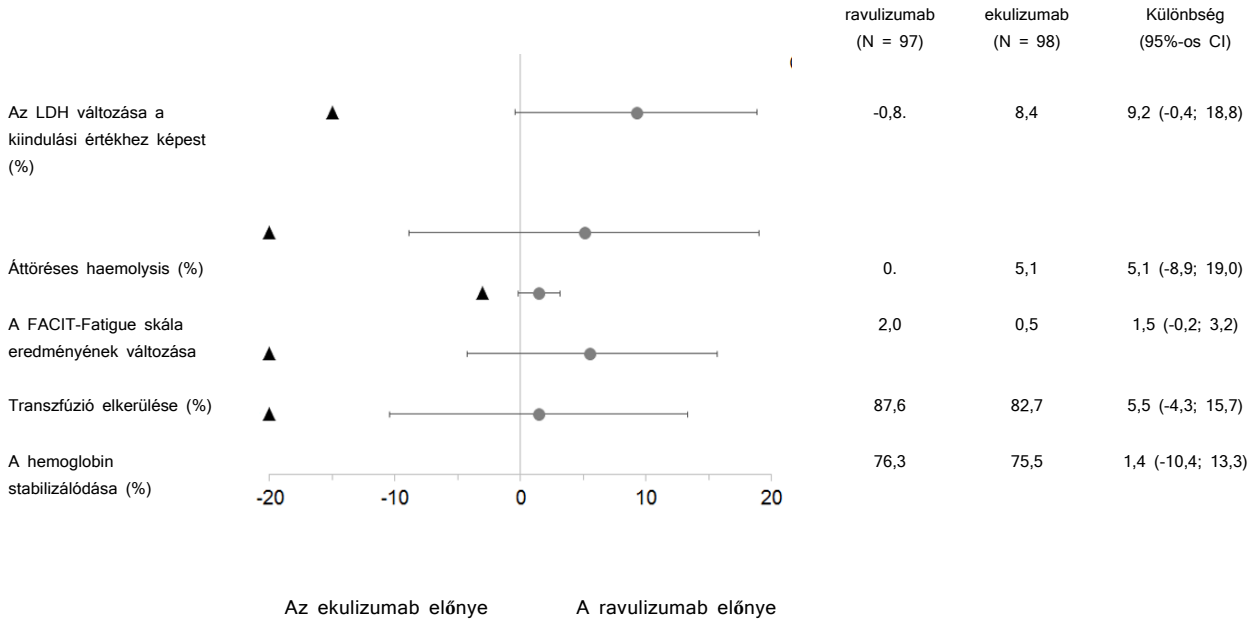
Paraméter	Statisztika	Ravulizumab (n = 97)	Ekulizumab (n = 98)
Életkor (évek) a PNH diagnózisának felállításakor	Átlag (SD) Medián Minimum, maximum	34,1 (14,41) 32,0 6;73	36,8 (14,14) 35,0 11;74
Életkor (évek) a vizsgálatban adott első infúzió időpontjában	Átlag (SD) Medián Minimum, maximum	46,6 (14,41) 45,0 18;79	48,8 (13,97) 49,0 23;77
Nem (n, %)	Férfi Nő	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
A kezelés előtti LDH-szintek	Átlag (SD) Medián	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Azoknak a betegeknek a száma, akik az első adag időpontját megelőző 12 hónapon belül vörösvértest-koncentrátum/teljes vér transzfúziót kaptak	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Az első adag időpontját megelőző 12 hónapon belül transzfundált vörösvértest-koncentrátum/teljes vér egységek	Összesen Átlag (SD) Medián	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Betegek, akiknél a PNH-val összefüggő bármilyen kórállapot[a] állt fenn a beleegyező nyilatkozat aláírása előtt	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anaemia		64 (66,0)	67 (68,4)
Haematuria vagy haemoglobinuria		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplasticus anaemia		34 (35,1)	39 (39,8)
Veseelégtelenség		11 (11,3)	7 (7,1)
Myelodysplasiás szindróma		3 (3,1)	6 (6,1)
Terhességi szövődmény		4 (4,1)	9 (9,2)
Egyéb[b]		14 (14,4)	14 (14,3)

[a] A kórelőzményi adatok alapján.
[b] Az „Egyéb” kategóriába a következők tartoztak: neutropenia, veseműködési zavar és thrombopenia, valamint számos egyéb kórállapot.

Az elsődleges végpont a haemolysis volt, amelyet az LDH-szintben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett százalékos változás alapján mértek. A másodlagos végpontok közé a következők tartoztak: az áttöréses haemolysist mutató betegek aránya, az életminőség (a fáradékonyságot értékelő FACIT-Fatigue skála alapján), a transzfúzió elkerülése (transfusion avoidance, TA), valamint azoknak a betegeknek az aránya, akiknél stabilizálódott a haemoglobinszint.

A ravulizumab-kezelés nem volt rosszabb, mint az ekulizumab-kezelés az elsődleges végpontban, az LDH-szint kiindulási értékhez képest a 183. napig bekövetkező százalékos változása, illetve a négy fő másodlagos végpontban sem (2. ábra).

2. ábra: Az elsődleges és a másodlagos végpontok elemzése – teljes analízis (ekulizumab-tapasztalattal rendelkező betegek vizsgálata)



Megjegyzés: A fekete háromszög a non-inferioritási küszöböket, míg a szürke pont a pontbecsléseket jelöli.
Megjegyzés: LDH = laktát-dehidrogenáz; CI = konfidenciaintervallum.

A vizsgálat végső hatásossági elemzése minden olyan betegre (n = 192) kiterjedt, akit valaha ravulizumabbal kezeltek, és a kezelés medián időtartama 968 nap volt. A végső elemzés igazolta, hogy az elsődleges elemzési szakaszban megfigyelt, ravulizumab által kiváltott kezelési válaszok a vizsgálat teljes ideje alatt fennmaradtak.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS)

aHUS-ban szenvedő felnőtt betegeknél végzett vizsgálat (ALXN1210-aHUS-311)

A felnőtteknél végzett vizsgálat egy multicentrikus, egykaros, III. fázisú vizsgálat volt, amelyet dokumentáltan aHUS-ban szenvedő betegek részvételével végeztek, akik a vizsgálatba való belépés előtt komplementinhibitor-kezelés-naivok voltak és a thrombotikus microangiopathia (TMA) fennállása bizonyított volt. A vizsgálat egy 26 hetes kezdeti értékelési szakaszból állt, és a betegeknek lehetőségük volt egy legfeljebb 4,5 évig tartó kiterjesztésre.
A vizsgálatba összesen 58, dokumentáltan aHUS-ban szenvedő beteget vontak be. A bevonási kritériumok kizárták a TMA-ban, 1-es típusú thrombospondin-motívummal rendelkező disintegrin és metalloproteáz, 13. tag (ADAMTS13) hiányban, az *Escherichia coli* Shiga toxinnal összefüggő haemolyticus uraemiás szindrómában (STEC-HUS) és a kobalamin-C metabolizmusának genetikai hibájában szenvedő betegeket. Igazolt STEC-HUS diagnózis miatt két beteget zártak ki a teljes analízisből. A betegek 93%-ának extrarenális (kardiovaszkuláris, pulmonális, központi idegrendszeri, gasztrointesztinális, bőr, csont-izomrendszeri) vagy aHUS tünetei voltak a vizsgálat indulásakor.

A 12. táblázat összefoglalja az ALXN1210-aHUS-311 vizsgálatba bevont, a teljes vizsgálati csoportot alkotó 56 felnőtt beteg demográfiai és kiindulási jellemzőit.

12. táblázat: A felnőttek körében végzett vizsgálat kiindulási jellemzői

Paraméter	**Statisztika**	**Ravulizumab (N = 56)**
Életkor az első infúzió időpontjában (évek)	Átlag (SD) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Nem Férfi	 n (%)	 19 (33,9)

Rassz Ázsiai Fehér Nem ismert/egyéb	n (%)	 15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Transzplantációs kórelőzmény	n (%)	8 (14,3)
Vérlemezkeszám (10^9/l) vér	n Medián (min, max)	56 95,25 (18; 473)
Hemoglobin (g/l) vér	n Medián (min, max)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) szérum	n Medián (min, max)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m^2)	n (%) Medián (min, max)	55 10,00 (4; 80)
Dializált betegek	n (%)	29 (51,8)
Postpartum betegek	n (%)	8 (14,3)

Megjegyzés: a százalékos arányok alapja az összbetegszám.
Rövidítések:eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; LDH = laktát-dehidrogenáz; max = maximum; min = minimum.

Az elsődleges végpont a 26 hetes kezdeti értékelési szakasz során mért teljes TMA-válasz volt, amelyet a haematológiai paraméterek normalizálódása (vérlemezkeszám ≥ 150 x 10^9/l és LDH ≤ 246 U/l), és a szérum kreatinin szint kiinduláskor mért értékének legalább 25%-os javulása igazolt. A betegeknek az összes teljes TMA-válasz kritériumnak meg kellett felelnie 2 külön értékeléskor, amelyeket legalább 4 hét (28 nap) eltéréssel végeztek, és minden méréskor ezen időpontok között.

A 26 hetes kezdeti értékelési szakasz során teljes TMA-választ az 56 beteg közül 30 betegnél (53,6%) figyeltek meg, amit a 13. táblázat mutat.

13. táblázat: Teljes TMA-válasz és a teljes TMA-válasz komponenseinek elemzése a 26 hetes kezdeti értékelési szakaszra vonatkozóan (ALXN1210-aHUS-311)

	Összes	**Válaszadó**	
		n	**Arány (95%-os CI)[a]**
Teljes TMA-válasz	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
A teljes TMA-válasz komponensei Vérlemezkeszám normalizáció LDH normalizáció A szérum kreatinin szint legalább 25%-os javulása a kiindulástól számítva	 56 56 56	 47 43 33	 0,839 (0,734; 0,944) 0,768 (0,648; 0,887) 0,589 (0,452; 0,727)
Hematológiai normalizáció	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

[a] A 95%-os CI-ok arányai az aszimptotikus Gauss-közelítés módszeren alapulnak, folytonossági korrekcióval.
Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; LDH = laktát-dehidrogenáz; TMA = thromboticus microangiopathia.

A kiterjesztett szakasz alatt további hat betegnél igazoltak teljes TMA-választ (a 169., a 302., a 401., a 407., az 1247. és az 1359. napon), ennek eredményeként összesítve az 56 beteg közül 36-nak volt teljes TMA-válasza (64,3%; 95%-os CI: 50,8%; 77,7%) a vizsgálat végéig. A válasz egyes komponensei javultak: 48 betegnél vérlemezkeszám normalizáció (85,7%; 95%-os CI: 75,7%; 95,8%), 49 betegnél LDH normalizáció (87,5%; 95%-os CI: 77,9%; 97,1%) és 37 betegnél vesefunkció javulás (66,1%; 95%-os CI: 52,8%; 79,4%).

A teljes TMA-válaszig eltelt idő medián időtartama 86 nap (7-1359 nap) volt. A ravulizumab-kezelés elkezdése után az átlagos vérlemezkeszám gyors emelkedése megfigyelhető volt, a 8. napon a kiindulási 118,52 × 10^9/l-ről 243,54 × 10^9/l értékre emelkedett, majd minden későbbi vizit során 227 × 10^9/l felett maradt a kezdeti értékelési szakaszban (26 hét). Hasonlóképpen, az átlagos LDH-érték a kiinduláshoz képest csökkent a kezelés első 2 hónapja alatt, és ez fennmaradt a kezdeti értékelési szakasz alatt (26 hét).

A kiinduláskor főként CKD 4. vagy 5. stádiumban levő betegpopuláció több mint kétharmadának az állapota 1 vagy több CKD stádiummal javult a vizsgálat 743. napjáig. Az eGFR-rel mért vesefunkció javulása a vizsgálat végéig stabil maradt. A krónikus vesebetegség stádiuma a teljes TMA-válasz elérése után sok betegnél (19/30) tovább javult a 26 hetes kezdeti értékelési szakaszban.

A vizsgálatba való belépéskor dialízisre nem szoruló 27 beteg közül 19 beteg hagyta abba a dialízist a teljes vizsgálati időszak alatt, és 8 beteg kezdte meg a dialízist a vizsgálat során, közülük 2 beteg hagyta abba a dialízist a vizsgálat során. Az egyik beteg, aki abbahagyta a dialízist a kiterjesztett vizsgálati időszak alatt, újrakezdte a dialízist, és folytatta a vizsgálat befejezéséig.

14. táblázat: Az ALXN1210-aHUS-311 vizsgálat másodlagos hatásossági végpontjai a 26 hetes kezdeti értékelési szakaszra vonatkozóan

Paraméterek	**ALXN1210-aHUS-311 vizsgálat (n = 56)**	
Hematológiai TMA-paraméterek, 183. nap	megfigyelt érték (n = 48)	kiindulástól mért változás (n = 48)
Vérlemezkeszám (10^9/l) vér		
Átlag (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Medián	232,00	125,00
LDH (U/l) szérum		
Átlag (SD)	194,46 (58,099)	–519,83 (572,467)
Medián	176,50	–310,75
Haemoglobin ≥ 20 g/l emelkedése a kiindulástól a kezdeti értékelési szakasz eredményével alátámasztva		
n/m	40/56	
Arány (95%-os CI)*	0,714 (0,587; 0,842)	
CKD stádiumváltozás a kiindulástól, 183. nap		
Javult[a]		
n/m	32/47	
Arány (95%-os CI)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Rosszabbodott[b]		
n/m	2/13	
Arány (95%-os CI)*	0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m^2), 183. nap	megfigyelt érték (n = 48)	kiindulástól mért változás (n = 47)
Átlag (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Medián	40,00	29,00

Megjegyzés: n: az adott értékeléshez elérhető adatokkal rendelkező betegek száma a 183. napi viziten. m: az adott kritériumoknak megfelelő betegek száma. A krónikus vesebetegség (CKD) stádiumainak meghatározása a (National Kidney Foundation) Nemzeti Veseszövetség krónikus vesebetegség stádiumbeosztása alapján történt. Az 5. stádium a legrosszabb kategória, az 1. stádium pedig a legjobb. A kiindulást a kezelés előtti utolsó rendelkezésre álló eGFR értékből származtatták. Javult/rosszabbodott: a kiindulási CKD stádiumhoz viszonyítva. *A 95%-os konfidenciaintervallumok (95%-os CI-k) a Clopper–Pearson-módszerrel meghatározott pontos konfidenciahatárokon alapulnak. [a]Kizárták a kiinduláskor CKD 1. stádiumú betegeket, mivel állapotuk nem javulhat. [b]Kizárták a kiinduláskor CKD 5. stádiumú betegeket, mivel állapotuk nem rosszabbodhat. Rövidítések: eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; LDH = laktát-dehidrogenáz; TMA = thromboticus microangiopathia.

A 130,36 hetes medián kezelési időtartam alatt az összes ravulizumabbal kezelt beteg vizsgálatának végső hatásossági elemzése megerősítette, hogy az elsődleges értékelési időszakban megfigyelt ravulizumab-kezelésre adott válaszok a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradtak.

Generalizált myasthenia gravis (gMG)

gMG-ben szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálat

A ravulizumab hatásosságát és biztonságosságát gMG-ben szenvedő felnőtt betegeknél egy III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban (ALXN1210-MG-306)

értékelték. A vizsgálatban részt vevő betegek ezt követően beléphettek egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakaszba, amelynek során valamennyi beteg ravulizumabot kapott.

Azok a (legalább 6 hónapja diagnosztizált) gMG-ben szenvedő betegek, akiknél pozitív volt a szerológiai vizsgálat anti-acetilkolin-receptor (AChR) antitestekre, az MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America, Amerikai Myasthenia Gravis Alapítvány) klinikai osztályozása szerinti II–IV. osztályba tartoztak és a Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL, Myasthenia Gravis – Mindennapi tevékenységek) ≥ 6 összpontszámmal igazoltan fennmaradó tüneteket mutattak randomizálásra kerültek vagy ravulizumab (N = 86) vagy placebo (N = 89) alkalmazására. Az immunszuppresszáns kezelést (kortikoszteroidokat, azatioprint, ciklofoszfamidot, ciklosporint, metotrexátot, mikofenolát-mofetilt vagy takrolimuszt) kapó betegek folytathatták a terápiát a vizsgálat folyamán mindvégig. Emellett megengedett volt a mentő (rescue) terápia (ideértve a nagy dózisú kortikoszteroidot, PE-t/PP-t vagy IVIg-et), ha a beteg a vizsgálati tervben meghatározott klinikai állapotromlást tapasztalt.

Összesen 162 (92,6%) beteg fejezte be az ALXN1210-MG-306 vizsgálat 26 hetes randomizált, kontrollos szakaszát. A betegek kiindulási jellemzőit a 15. táblázat mutatja be. A vizsgálatba bevont betegek többsége (97%) a bevonást megelőző utolsó két évben legalább egy immunmoduláns terápiát kapott, ideértve az immunszuppresszáns kezeléseket, a PE-t/PP-t vagy az IVIg-t.

15. táblázat: Kiindulási betegségjellemzők az ALXN1210-MG-306 vizsgálatban

Paraméter	Statisztika	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Nem	n (%)		
Férfi		44 (49,4)	42 (48,8)
Nő		45 (50,6)	44 (51,2)
Életkor a vizsgálati készítmény első dózisának beadásakor (év)	Átlag (SD) (min, max)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Idősek (≥ 65 éves életkor) a vizsgálatba való belépéskor	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Az MG fennállásának időtartama a diagnózis felállítása óta (év)	Átlag (SD) (min, max) Medián	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Kiindulási MG-ADL-pontszám	Átlag (SD) (min, max) Medián	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9;0
Kiindulási QMG-pontszám	Átlag (SD) (min, max) Medián	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA-osztályozás a kiinduláskor	n (%)		
II. osztály (enyhe gyengeség)		39 (44)	39 (45)
III. osztály (közepesen súlyos gyengeség)		45 (51)	41 (48)
IV. osztály (súlyos gyengeség)		5 (6)	6 (7)
Bármilyen korábbi intubáció a diagnózis felállítása óta (MGFA V. osztály)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Azon betegek száma, akiknél MG-krízis lépett fel a diagnózis felállítása óta[a]	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Stabil immunszuppresszáns terápia[b] száma a vizsgálatba való belépéskor	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥2		47 (52,8)	36 (41,9)

[a] A korábbi MG-krízisre vonatkozó információkat a kórtörténet részeként gyűjtötték, és nem a klinikai vizsgálati terv meghatározása szerint értékelték.
[b] Az immunszuppresszáns kezelések közé tartoznak a kortikoszteroidok, az azatioprin, a ciklofoszfamid, a ciklosporin, a metotrexát, a mikofenolát-mofetil és a takrolimusz.
Rövidítések: max = maximum; min = minimum; MG = myasthenia gravis, MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Myasthenia Gravis – Mindennapi tevékenységek); MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America (Amerikai Myasthenia Gravis Alapítvány); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (Kvantitatív myasthenia gravis); SD = standard deviáció

Az elsődleges végpont az MG-ADL-összpontszám változása volt a kiindulástól a 26. hétig.

A kiindulástól a 26. hétig tapasztalható változásokat értékelő másodlagos végpontok közé tartozott a kvantitatív myasthenia gravis- (Quantitative Myasthenia Gravis, QMG) összpontszám, azon betegek aránya, akiknél a QMG-összpontszám legalább 5, és az MG-ADL összpontszám legalább 3 ponttal javult, illetve az életminőségi értékelésekben tapasztalt változások.

A ravulizumab statisztikailag szignifikáns változást eredményezett az MG-ADL-összpontszámban placebóval összehasonlítva. Az elsődleges és másodlagos végpontok eredményeit a 16. táblázat mutatja be.

16. táblázat Az elsődleges és másodlagos hatásossági végpontok elemzése

Hatásossági végpontok a 26. héten	**Placebo (n = 89) LS átlag (SEM)**	**Ravulizumab (n = 86) LS átlag (SEM)**	**Statisztika az összehasonlításhoz**	**A kezelés hatása (95%-os CI)**	**p-érték (ismételt méréses kevert hatású modell segítségével)**
MG-ADL	–1,4 (0,37)	–3,1 (0,38)	A kiinduláshoz viszonyított változás különbsége	–1,6 (–2,6; -0,7)	0,0009
QMG	–0,8 (0,45)	–2,8 (0,46)	A kiinduláshoz viszonyított változás különbsége	–2,0 (–3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	–1,6 (0,70)	–3,3 (0,71)	A kiinduláshoz viszonyított változás különbsége	–1,7 (–3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	–4,8 (1,87)	–7,0 (1,92)	A kiinduláshoz viszonyított változás különbsége	–2,2 (–6,9; 2,6)	0,3734[a]

[a] A végpontot nem vizsgálták formálisan statisztikai szignifikancia szempontjából; névleges p-értéket közöltek.
Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; LS = legkisebb négyzetek; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Myasthenia Gravis – Mindennapi tevékenységek); MG-QoL15r = Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale (Átdolgozott Myasthenia Gravis 15 tételes életminőség-skála); Neuro-QoL-fatigue = Neurological Quality of Life Fatigue (Neurológiai életminőség – Kimerültség); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (Kvantitatív myasthenia gravis); SEM = az átlag szórása (standard error of mean).

Az ALXN1210-MG-306 vizsgálatban az MG-ADL-összpontszám tekintetében a legalább 3 pontos javulást elérőket tekintették klinikailag reszpondernek. A klinikai választ elérő betegek aránya a 26. héten 56,7% volt ravulizumab alkalmazása mellett, míg a placebo esetében 34,1% volt (névleges p = 0,0049). A QMG-összpontszám tekintetében a legalább 5 pontos javulást elérőket tekintették klinikailag reszpondernek. A klinikai választ elérő betegek aránya a 26. héten 30,0% volt ravulizumab alkalmazása mellett, míg a placebo esetében11,3% volt (p = 0,0052).

A 17. táblázat mutatja be a klinikai állapot romlásáról beszámoló betegek és a mentő (rescue) kezelést igénylő betegek áttekintését a 26 hetes randomizált, kontrollos szakaszban.

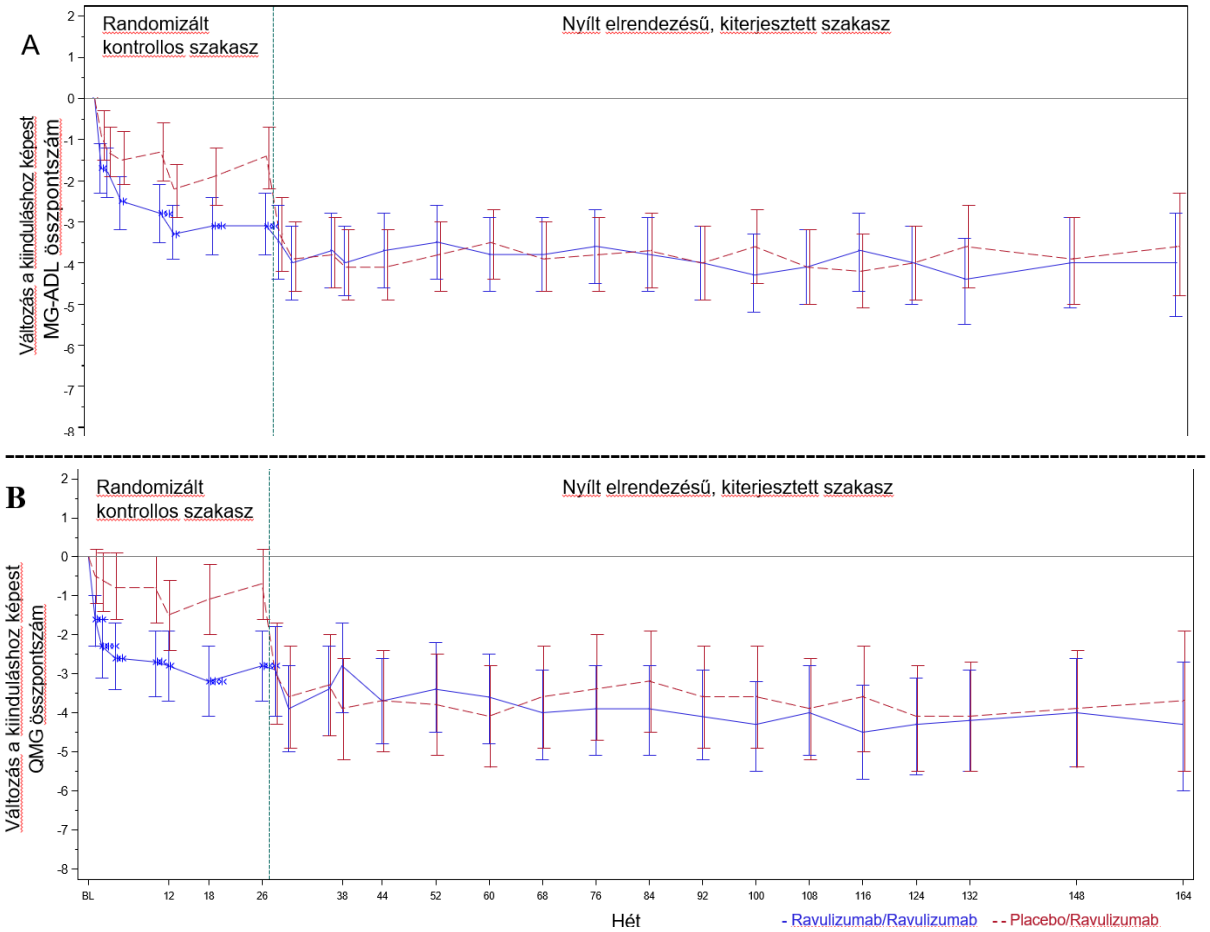
17. táblázat A klinikai állapot romlása és a mentő (rescue) kezelés

Változó	**Statisztika**	**Placebo (N = 89)**	**Ravulizumab (N = 86)**
A klinikai állapot romlásáról beszámoló betegek száma összesen	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Mentő (rescue) kezelést igénylő betegek száma összesen[a]	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

[a]A mentő (rescue) kezelésbe beletartozott: nagy dózisú kortikoszteroid, plazmacsere/plasmapheresis, illetve intravénás immunglobulin.

Azoknál a betegeknél, akik kezdetben ULTOMIRIS-t kaptak a randomizált, kontrollos szakasz során, és a nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakasz 164. hétig továbbra is ULTOMIRIS-t kaptak, a kezelés hatása továbbra is fennmaradt (3. ábra). Azoknál a betegeknél, akik kezdetben placebót kaptak a 26 hetes randomizált, kontrollos szakasz során, és a nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakaszban kezdték meg az ULTOMIRIS-kezelést, gyors és tartós kezelésre adott választ az összes végpontra vonatkozóan, beleértve az MG-ADL-t és a QMG-t (3. ábra) figyeltek meg körülbelül 2 éves medián kezelési időtartam alatt.

3. ábra: Az MG-ADL-összpontszám (A) és a QMG-összpontszám (B) változása a randomizált, kontrollos szakasz kiindulási értékéhez képest a 164. hétig (átlag és 95%-os CI)



Megjegyzés: A randomizált, kontrollos szakasz adatai 175 beteg adatain alapulnak. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakasz adatai 161 beteg adatain alapulnak.
Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (Myasthenia Gravis – Mindennapi tevékenységek); QMG = Quantitative Myasthenia Gravis (Kvantitatív myasthenia gravis

A vizsgálat nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakaszában az orvosoknak lehetőségük volt az immunszuppresszív terápia módosítására. A nyílt elrendezésű, kiterjesztett szakasz (az ULTOMIRIS-kezelés medián időtartama mind a randomizált, kontrollos szakasz, mind a nyílt elrendezésű kiterjesztés alatt 759 nap volt) végén a betegek 30,1%-a csökkentette a kortikoszteroid-kezelés napi dózisát, a betegek 12,4%-a abbahagyta a kortikoszteroid-kezelést. A kortikoszteroid-kezelés módosításának leggyakoribb oka az MG tüneteinek javulása volt a ravulizumab-kezelés alatt.

Neuromyelitis optica spektrumbetegség (NMOSD)

NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegekkel végzett vizsgálat

A ravulizumab hatásosságát olyan felnőtt betegeknél, akik anti-AQP4 antitestekre pozitív NMOSD-ben szenvedtek, egy globális, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (ALXN1210-NMO-307) értékelték.

Az ALXN1210-NMO-307 vizsgálatba 58 olyan felnőtt, NMOSD-ben szenvedő felnőtt beteget vontak be, akik szerológiai vizsgálati eredménye anti-AQP4 antitestekre pozitív volt, a szűrési időszakot megelőző 12 hónapban legalább 1 relapszusuk volt, valamint az EDSS (Expanded Disability Status Scale - kiterjesztett rokkantságfelmérő skála) pontszámuk ≤ 7 volt. A bevonáshoz nem volt szükség immunszuppresszáns terápiákkal végzett korábbi kezelésre, és a betegek 51,7%-a ravulizumab monoterápiában részesült. Kiválasztott immunszuppresszáns terápiában (kortikoszteroidok, azatioprin, mikofenolát-mofetil, takrolimusz) részesülő betegek folytathatták terápiájukat a ravulizumabbal együtt, azzal, hogy stabil dózist kellett kapniuk a vizsgálat 106. hetének eléréséig. Emellett relapszus kezelésére akut terápia (ideértve a nagy dózisú kortikoszteroidokat, a PE/PP-t és az IVIg-kezelést) megengedett volt, ha a beteg relapszuson esett át a vizsgálat során.

A vizsgálatba bevont betegek átlag életkora 47,4 év volt (tartomány: 18–74 év), többségük nő (90%) volt. Az NMOSD első klinikai megjelenésekor a medián életkor 42,5 év volt, 16 és 73 éves életkor között terjedően. A betegség kiindulási jellemzőit a 18. táblázat mutatja be.

18. táblázat: A betegek kórtörténete és kiindulási jellemzői az ALXN1210-NMO-307 vizsgálatban

Változó	**Statisztikai paraméter**	**ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (n = 58)**
Az NMOSD első klinikai tüneteinek jelentkezésétől a vizsgálati készítmény első adagjának alkalmazásáig eltelt idő (év)	Átlag (SD)	5,2 (6,38)
	Medián	2,0
	Min., max.	0,19, 24,49
Éves relapszusráta a szűrést megelőző 24 hónapon belüli időszakra visszatekintve	Átlag (SD)	1,87 (1,59)
	Medián	1,44
	Min., max.	0,5, 6,9
Kiindulási HAI-pontszám	Átlag (SD)	1,2 (1,42)
	Medián	1,0
	Min., max.	0, 7
Kiindulási EDSS-pontszám	Átlag (SD)	3,30 (1,58)
	Medián	3,25
	Min., max.	0,0; 7,0
Rituximab bármilyen alkalmazása az előzményben	n (%)	21 (36,2)
Csak a vizsgálatba belépéskor stabil kortikoszteroid dózist kapó betegek száma	n (%)	12 (20,7)
A vizsgálatba belépéskor immunszuppresszáns terápiában nem részesülő betegek száma	n (%)	30 (51,7)

Rövidítések: ARR = éves relapszusarány (annualized relapse rate); EDSS = kiterjesztett rokkantságfelmérő skála (Expanded Disability Status Scale); HAI = Hauser ambuláns index; IST = immunszuppresszív terápia; Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica spektrumbetegség; SD = standard deviáció.

Az ALXN1210-NMO-307 vizsgálat elsődleges végpontja a vizsgálat alatt az első relapszusnak minősített eseményig eltelt idő volt, amelyet egy független bírálóbizottság értékelt. Nem figyeltek meg a vizsgálat alatt relapszusnak minősített eseményt a ravulizumabbal kezelt betegek körében az elsődleges kezelési időszakban. A ravulizumabbal kezelt összes beteg relapszusmentes maradt a 90,93 hetes medián utánkövetés során. A ravulizumabbal kezelt betegek IST-kezelés mellett és anélkül is következetes relapszusmentes elsődleges végpontot tapasztaltak.

A ravulizumabot nem vizsgálták relapszusok akut kezelésére NMOSD-ben szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH)

PNH-ban szenvedő gyermek és serdülőkorú betegekkel végzett vizsgálat (ALXN1210-PNH-304)

A gyermek és serdülőkorúak vizsgálata (ALXN1210-PNH-304) egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat, amelyet korábban már ekulizumabbal kezelt, illetve komplementgátlóval még nem kezelt gyermek és serdülőkorú PNH-s betegek bevonásával végeztek. Az időközi eredmények alapján az ALXN1210-PNH-304 vizsgálat elsődleges értékelési időszakában (26 hét) összesen 13, PNH-s gyermek és serdülőkorú beteg kapott ravulizumab-kezelést. A 13 beteg közül öt korábban még soha nem kapott komplementgátló-kezelést, 8 beteg pedig a vizsgálatba való belépést megelőzően ekulizumab-kezelésben részesült.

A betegek többsége az első infúzió idején 12 év és 17 év közötti volt (átlag életkor: 14,4 év), 2 beteg 12 év alatti volt (11 és 9 évesek). A 13 beteg közül nyolc nő volt. A kiindulási testtömeg átlagosan 56 kg volt, 37 és 72 kg között. A 19. táblázat az ALXN1210-PNH-304 vizsgálatba bevont gyermek és serdülőkorú betegek kiindulási kórtörténetét és jellemzőit mutatja be.

19. táblázat: Kiindulási kórtörténet és jellemzők (teljes analízis)

Paraméter	**Komplementinhibitor-kezelést nem kapott betegek** (n = 5)	**Ekulizumab-kezelést kapott betegek** (n= 8)
Teljes PNH vörösvértest klónméret (%) Medián (min, max)	(n = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(n= 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Teljes PNH granulocyta klónméret (%) Medián (min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Azon betegek száma, akik az első adag időpontját megelőző 12 hónapon belül pRBC/teljes vér transzfúziót kaptak, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Az első adag időpontját megelőző 12 hónapon belül pRBC/teljes vér transzfúziók száma Összesen Medián (min, max)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Az első adagot megelőző 12 hónapon belül transzfundált pRBC/teljes vér egységek száma Összesen Medián (min, max)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Betegek, akiknél a PNH-val összefüggő bármilyen kórállapot állt fenn a beleegyező nyilatkozat aláírása előtt, n (%) Anaemia Haematuria vagy haemoglobinuria Aplasztikus anaemia Veseelégtelenség Egyéb[a]	5 (100) 2 (40,0) 2 (40,0) 3 (60,0) 2 (40,0) 0	8 (100) 5 (62,5) 5 (62,5) 1 (12,5) 2 (25,0) 1 (12,5)
Kezelés előtti LDH-szintek (U/L) Medián (min, max)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

[a] A PNH-val összefüggő egyéb állapotok, melyeket jelentettek: „vese- és lépinfarktus” és „embóliás folyamatra utaló többszörös elváltozások”.
Megjegyzés: A százalékos értékek az egyes kohorszokban levő összes betegszámon alapulnak.
Rövidítések: LDH = laktát-dehidrogenáz; max = maximum; min = minimum; PNH = paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria; pRBC = vörösvérsejt-koncentrátum.

A betegek az első napon a ravulizumab testtömeg alapján meghatározott telítő adagját kapták, amit a 15. napon fenntartó kezelés követett, majd ezt követően nyolchetente egyszer (q8w) kapták a kezelést a ≥ 20 kg-os betegek, illetve 4 hetente egyszer a < 20 kg-os betegek. Azon betegeknél, akik a vizsgálatot megelőzően már ekulizumab-kezelésben részesültek, a vizsgálati kezelés első napját úgy tervezték, hogy az a beteg utolsó ekulizumab-adagjától számított 2 hét múlva következzen be.

A ravulizumab testtömeg-alapú adagolási módja a terminalis komplement azonnali, teljes és tartós gátlását eredményezte a 26 hetes elsődleges értékelési időszak alatt, a korábbi ekulizumab-kezeléstől függetlenül. A ravulizumab-kezelés megkezdését követően a ravulizumab egyensúlyi terápiás szérumkoncentrációja az első adagot követően azonnal kialakult, és a 26 hetes elsődleges értékelési időszak folyamán mindkét kohorszban fennmaradt. A vizsgálatban nem volt áttöréses hemolízisesemény, és egyetlen betegnél sem volt a kiindulás utáni szabad C5 szint 0,5 µg/ml fölött.

Az LDH átlagosan 47,91%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest a vizsgálat 183. napján a komplementinhibitor-kezelést korábban nem kapott kohorszban, és stabil maradt a 26 hetes elsődleges értékelési időszak alatt a korábban ekulizumab-kezelést kapott kohorszban. A komplementinhibitor-kezelést korábban nem kapott betegek 60%-a (3/5), illetve a korábban ekulizumab-kezelést kapott betegek 75%-a (6/8) érte el a hemoglobin stabilizálódását a 26. hétre. A 26 hetes elsődleges értékelési időszak alatt a betegek 84,6%-a (11/13) érte el a transzfúzió elkerülését.

Ezeket az időközi hatásossági eredményeket az alábbi 20. táblázat mutatja be.

20. táblázat: A gyermek és serdülőkorú PNH-s betegekkel végzett vizsgálat (ALXN1210-PNH-304) hatásossági eredményei – 26 hetes elsődleges értékelési időszak

Végpont	**Ravulizumab (naiv, n = 5)**	**Ravulizumab (váltás, n = 8)**
LDH százalékos változása a kiindulási átlaghoz képest (SD)	–47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Transzfúzió elkerülése Százalék (95%-os CI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Hemoglobin stabilizáció Százalék (95%-os CI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Áttöréses hemolízis (%)	0	0

Rövidítések: LDH = laktát-dehidrogenáz

A 915 napos medián kezelési időtartamra vonatkozó, a vizsgálat végéig gyűjtött adatokra épülő hosszú távú hatásossági eredmények tartós terápiás választ mutattak ki PNH-ban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél.

Ezen időközi eredmények adatai alapján úgy tűnik, hogy a ravulizumab hatékonysága a gyermek- és serdülőkorú PNH-betegeknél hasonlít a felnőttkori PNH-betegeknél megfigyelthez.

Atípusos haemolyticus uraemiás szindróma (aHUS)
Az Ultomiris alkalmazását gyermek és serdülő betegek aHUS kezelésére egy gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálat eredményei támasztják alá (összesen 31, dokumentáltan aHUS-ban szenvedő beteget vontak be. A teljes analízisbe 10 hónapostól 17 éves korig, 28 beteget vontak be).

aHUS-ban szenvedő gyermek és serdülő betegekkel végzett vizsgálat (ALXN1210 aHUS 312)

A gyermek és serdülő betegekkel végzett vizsgálat egy 26 hétig tartó, multicentrikus, egykaros, III. fázisú vizsgálat volt, amelyet gyermekgyógyászati betegeken végeztek és a betegek beléphettek egy legfeljebb 4,5 éves kiterjesztett szakaszba.

A vizsgálatba összesen 24 ekulizumab-naiv, dokumentáltan aHUS-ban szenvedő és igazoltan TMA-s beteget vontak be, akik közül 20-at vontak be a teljes analízisbe. A bevonási kritériumok kizárták a TTP és a STEC-HUS következtében kialakult TMA-s betegeket. Négy beteg kapott 1 vagy 2 dózist, de ezt követően abbahagyták a kezelést, és kizárták őket a teljes analízisből, mivel esetükben az aHUS-alkalmasság nem lett megerősítve. A kiinduláskor az összesített átlagos testtömeg 21,2 kg volt, a betegek többsége a ≥ 10 – < 20 kg kiindulási testtömeg kategóriába tartozott. A betegek többsége (70,0%) kapott korábbi kezelést az extra renális (kardiovaszkuláris, pulmonális, központi

idegrendszeri, gasztrointesztinális, bőr, csont-izomrendszeri) vagy az aHUS tünetei miatt a vizsgálat indulásakor. A kiinduláskor a betegek 35,0%-a (n = 7) szenvedett 5. stádiumú CKD-ben.

A vizsgálatba összesen 10 olyan beteget vontak be, akik ekulizumabról ravulizumabra váltottak és dokumentáltan aHUS-ban szenvedtek és bizonyított TMA-juk volt. A bevonás előtt a betegeknél az ekulizumab által kiváltott klinikai válasznak (LDH < 1,5 × ULN és thrombocytaszám ≥ 150 000/µl, valamint eGFR > 30 ml/min/1,73 m^2) kellett fennállnia. Következésképpen nincs információ a ravulizumabnak az ekulizumabra nem reagáló betegeknél történő alkalmazásáról.

A 21. táblázat bemutatja az ALXN1210-aHUS-312 vizsgálatba bevont gyermekek és serdülők kiindulási jellemzőit.

21. táblázat: Demográfiai mutatók és kiindulási jellemzők az ALXN1210-aHUS-312 vizsgálatban

Paraméter	Statisztika	Ravulizumab (naiv, n = 20)	Ravulizumab (váltás, n = 10)
Életkor az első infúzió időpontjában (évek) kategória	n (%)		
Születéstől < 2 év		4 (20,0)	1 (10,0)
2 — < 6 év		9 (45,0)	1 (10,0)
6 — < 12 év		5 (25,0)	1 (10,0)
12 — < 18 év		2 (10,0)	7 (70,0)
Nem	n (%)		
Férfi		8 (40,0)	9 (90,0)
Rassz[a]	n (%)		
Amerikai indián vagy alaszkai őslakos		1 (5,0)	0 (0,0)
Ázsiai		5 (25,0)	4 (40,0)
Fekete vagy afroamerikai		3 (15,0)	1 (10,0)
Fehér		11 (55,0)	5 (50,0)
Nem ismert		1 (5,0)	0 (0,0)
Transzplantációs kórelőzmény	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Vérlemezkeszám (10^9/l) vér	Medián (min, max)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Haemoglobin (g/l)	Medián (min, max)	74,25 (32; 106)	132,0(114,5; 148)
LDH (U/l)	Medián (min, max)	1963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m^2)	Medián (min, max)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Kiinduláskor szükséges dialízis	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Megjegyzés: a százalékos arányok alapja az összbetegszám.
[a]A betegek több rasszt is kiválaszthattak.
Rövidítések: eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta.
LDH = laktát-dehidrogenáz, max = maximum; min = minimum.

Az elsődleges végpont a 26 hetes kezdeti értékelési szakasz során mért teljes TMA-válasz volt, amelyet a haematológiai paraméterek normalizálódása (vérlemezkeszám ≥ 150 × 10^9/l és LDH ≤ 246 U/l), és a szérum kreatininszint kiinduláskor mért értékének legalább 25%-os javulása igazolt ekulizumab-naiv betegeknél. A betegeknek minden egyes teljes TMA-válasz kritériumnak meg kellett felelnie 2 külön értékeléskor, amelyeket legalább 4 hét (28 nap) eltéréssel végeztek, és minden méréskor ezen időpontok között.

A 26 hetes kezdeti értékelési szakasz során teljes TMA-választ a 20 naiv beteg közül 15-nél (75,0%) figyeltek meg, amit a 22. táblázat mutat.

22. táblázat: Teljes TMA-válasz és a teljes TMA-válasz komponenseinek elemzése a 26 hetes kezdeti értékelési szakasz során (ALXN1210-aHUS-312)

	Összes	Válaszadó	
		n	Arány (95%-os CI)[a]
Teljes TMA-válasz	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
A teljes TMA-válasz komponensei			
Vérlemezkeszám normalizáció	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
LDH normalizáció	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
A szérum kreatininszint legalább 25%-os javulása a kiindulástól számítva	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Hematológiai normalizáció	20	18	0,900 (0,683; 0.988)

[a] Az arányra vonatkozó 95%-os CI-k az aszimptotikus Gauss-közelítés módszeren alapulnak folytonossági korrekcióval.
Rövidítések: CI = konfidenciaintervallum; LDH = laktát-dehidrogenáz; TMA = thromboticus microangiopathia.

A teljes TMA-válasz mediánját 30 nap (15–99 nap) alatt érték el a kezdeti értékelési szakaszban. A kezdeti értékelési szakasz alatt a teljes TMA-válasz az azt elérő betegek mindegyikénél fennmaradt a vesefunkció folyamatos javulásával. A ravulizumab-kezelés elkezdése után az átlagos vérlemezkeszám emelkedése gyorsan megfigyelhető volt, a 8. napon a kiindulási $71{,}70\times10^9$/l-ről $302{,}41\times10^9$/l értékre emelkedett, majd a 22. nap utáni összes további vizsgálat során 304×10^9/l érték felett maradt a kezdeti értékelési szakaszban (26 hét).

A kiterjesztett szakasz alatt további három betegnél figyeltek meg teljes TMA-választ (a 295. napon 2 beteg esetében és a 351. napon 1 beteg esetében), ami teljes TMA-válasz elérését eredményezte a 20 gyermekgyógyászati beteg közül 18-nál (90%, 95%-os CI: 68,3%, 98,8%) a vizsgálat végéig. A válasz egyes komponensei javultak 20 beteg közül 19-nél (95,0%; 95%-os CI: 75,1%, 99,9%) a vérlemezkeszám normalizáció, 20 beteg közül 19-nél (95,0%; 95%-os CI: 75,1%, 99,9%) az LDH-normalizáció és 20 beteg közül 18-nál (90,0%; 95%-os CI: 68,3%, 98,8%) a vesefunkció javulás tekintetében.

A vizsgálatba lépéskor dialízist igénylő mind a 7 beteg abba tudta hagyni a dialízist, közülük 6-an már a 36. napig. A vizsgálat alatt egy betegnél sem kezdtek el vagy kezdtek újra dialízist. A rendelkezésre álló kiindulási és 52. heti (351. nap) adatokkal rendelkező 16 beteg közül, 16 betegnél javult a krónikus vesebetegség (CKD) stádiuma a kiindulás állapothoz képest. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat végéig rendelkezésre álltak adatok, továbbra is javult vagy nem változott a krónikus vesebetegség stádiuma. Az eGFR-rel mért vesefunkció javulása a vizsgálat végéig stabil maradt.
A 23. táblázat összefoglalja az ALXN1210-aHUS-312 vizsgálat másodlagos hatásossági végpontjait.

23. táblázat: Az ALXN1210-aHUS-312 vizsgálat másodlagos hatásossági végpontjai a 26 hetes kezdeti értékelési szakaszra vonatkozóan

Paraméterek	ALXN1210-aHUS-312 vizsgálat (n = 20)	
Hematológiai TMA-paraméterek, 183. nap	megfigyelt érték (n = 17)	kiindulástól mért változás (n = 17)
Vérlemezkeszám (10^9/l) vér		
Átlag (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Medián	318,00	247,00
LDH (U/l) szérum		
Átlag (SD)	262,41 (59,995)	–2044,13 (1328,059)
Medián	247,00	-1851,50
Haemoglobin ≥ 20 g/l-es emelkedése a kiindulástól, a kezdeti értékelési szakasz eredményével alátámasztva		
n/m	17/20	
Arány (95%-os CI)**	0,850 (0,621; 0;968)	
CKD stádiumváltozás a kiindulástól, 183. nap		
Javult[a]		
n/m	15/17	

Paraméterek	ALXN1210-aHUS-312 vizsgálat (n = 20)	
Arány (95%-os CI)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Rosszabbodott[b]		
n/m	0/11	
Arány (95%-os CI)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m^2), 183. nap	megfigyelt érték (n = 17)	kiindulástól mért változás (n = 17)
Átlag (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Medián	108,0	80,0

Megjegyzés: n: az adott értékeléshez elérhető adatokkal rendelkező betegek száma a 183. napi viziten. m: az adott kritériumoknak megfelelő betegek száma. A krónikus vesebetegség (CKD) stádiumainak meghatározása a (National Kidney Foundation) Nemzeti Veseszövetség krónikus vesebetegség stádiumbeosztása alapján történt. Az 1. stádium a legjobb kategória, az 5. stádium pedig a legrosszabb. A kiindulást a kezelés előtti utolsó rendelkezésre álló eGFR értékből származtatták. Javult/rosszabbodott: a kiindulási CKD stádiumhoz viszonyítva.
*A 95%-os konfidenciaintervallumok (95%-os CI-k) a Clopper-Pearson módszerrel meghatározott pontos konfidenciahatárokon alapulnak.
[a]Kizárták a „javult" kategóriából a kiinduláskor CKD 1. stádiumú betegeket, mivel állapotuk nem javulhat.
[b]Kizárták a „rosszabbodott" kategóriából a kiinduláskor CKD 5. stádiumú betegeket, mivel állapotuk nem rosszabbodhat.
Rövidítések: eGFR = becsült glomerulusfiltrációs ráta; LDH = laktát-dehidrogenáz; TMA = thromboticus microangiopathia.

Korábbi ekulizumab-kezelésben részesült betegeknél a ravulizumab-kezelésre történő váltás fenntartotta a betegség kontrollját, amit a stabil hematológiai és renalis paraméterek igazoltak, és a váltás nem volt nyilvánvaló hatással a biztonságosságra.

A ravulizumab hatásossága az aHUS kezelésében gyermek, serdülő, illetve felnőtt betegeknél hasonlónak bizonyult. A 130,60 hetes medián kezelési időtartam alatt az összes ravulizumabbal kezelt gyermek és serdülő korú beteg vizsgálatának végső hatásossági elemzése megerősítette, hogy az elsődleges értékelési időszakban megfigyelt ravulizumab-kezelésre adott válaszok a vizsgálat teljes időtartama alatt fennmaradtak.

Generalizált myasthenia gravis (gMG)

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Ultomiris vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a myasthenia gravis kezelésében. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

Neuromyelitis optica spektrumbetegség (NMOSD)

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Ultomiris vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően NMOSD kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Mivel a ravulizumabot intravénás infúzióban alkalmazzák és a gyógyszerformája oldat, a beadott adag 100%-a biohasznosul. A megfigyelt maximális koncentráció eléréséhez szükséges idő (t_{max}) várhatóan az infúzió végén vagy röviddel azután következik be. A gyógyszer az első adag beadása után éri el a terápiás dinamikus egyensúlyi koncentrációját.

Eloszlás

A PNH-ban vagy aHUS-ban szenvedő felnőtt, illetve gyermek- és serdülőkorú, valamint a gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegeknél az átlagos (standard deviáció [SD]) központi térfogatot és eloszlási térfogatot dinamikus egyensúlyi állapotban a 24. táblázat mutatja be.

Biotranszformáció és elimináció

Gamma-immunglobulin (IgG) típusú monoklonális antitest lévén a ravulizumab várhatóan ugyanúgy metabolizálódik, mint bármely endogén IgG (kis peptidekké és aminosavakká bomlik le a katabolikus anyagcsereutakon), és eliminációja is hasonló. A ravulizumab kizárólag természetesen előforduló aminosavakat tartalmaz, és ismert aktív metabolitjai nincsenek. PNH-ban szenvedő felnőtt, illetve gyermek- és serdülőkorú, aHUS-ban szenvedő felnőtt, illetve gyermek- és serdülőkorú, valamint gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegeknél a ravulizumab terminális eliminációs felezési idejének és clearance-ének átlag (SD) értékeit a 24. táblázat mutatja be.

24. táblázat: A becsült központi térfogatra, az eloszlásra, a biotranszformációra és az eliminációra vonatkozó paraméterek ravulizumab alkalmazását követően

	PNH-ban szenvedő felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegek	**aHUS-ban szenvedő felnőtt, gyermek- és serdülőkorú betegek**	**gMG-ben szenvedő felnőtt betegek**	**NMOSD-ben szenvedő felnőtt betegek**
Becsült központi térfogat (liter) Átlag (SD)	Felnőttek: 3,44 (0,66) Gyermekek és serdülők: 2,87 (0,60)	Felnőttek: 3,25 (0,61) Gyermekek és serdülők: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban (liter) Átlag (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Terminális eliminációs felezési idő (nap) Átlag (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clearance (liter/nap) Átlag (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Rövidítések: aHUS = atípusos haemolyticus uraemiás szindróma; gMG = generalizált myasthenia gravis; NMOSD = neuromyelitis optica spektrumbetegség; PNH = paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria; SD = standard deviáció.

Linearitás/nonlinearitás

A ravulizumab a vizsgált dózisban és adagolási tartományban dózisarányos és időben lineáris farmakokinetikát (PK) mutatott.

Különleges betegcsoportok

Testtömeg
A PNH-ban, aHUS-ban, gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő betegeknél a testtömeg szignifikáns kovariáns, ami a nagyobb testtömegű betegeknél az expozíció csökkenését eredményezheti. A testtömeg alapú adagolásra vonatkozó ajánlások a 4.2 pontban, az 1., a 3. és a 4. táblázatban találhatók.

A nem, a rassz, az életkor (geriátriai betegek), valamint a máj-, illetve a vesekárosodás ravulizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatás értékelésére hivatalos vizsgálatot nem végeztek. Ugyanakkor populációs farmakokinetikai vizsgálat alapján a vizsgált egészséges önkénteseknél és a PNH-ban,

aHUS-ban, gMG-ben vagy NMOSD-ben szenvedő betegeknél a nem, az életkor, a rassz, valamint a máj-, illetve vesekárosodás ravulizumab farmakokinetikájára gyakorolt hatást nem észleltek, ezért az adagolás módosítása nem szükséges.

A ravulizumab farmakokinetikáját különböző mértékű vesekárosodásban szenvedő aHUS-ban szenvedő betegeknél vizsgálták, beleértve a dialízist igénylőket is. Nem figyeltek meg különbségeket a farmakokinetikai paraméterekben ezekben az alpopulációkban, beleértve a proteinuriás betegeket is.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A ravulizumabbal nem végeztek reprodukciós toxikológiai állatkísérleteket, de egerekkel elvégeztek egy vizsgálatot helyettesítő markerként a BB5.1 murin komplement inhibitor antitest alkalmazásával. Az egereknél helyettesítő markerrel végzett reprodukciós toxikológiai vizsgálatok során a kezeléssel összefüggő egyértelmű hatásokat vagy mellékhatásokat nem figyeltek meg. Amikor az anyaállat antitest-expozíciója az organogenezis során történt, két esetben retina dysplasiát, egy esetben pedig köldöksérvet figyeltek meg nagyobb antitest adagnak (a testtömegek összehasonlítása alapján kb. az ajánlott maximális humán ravulizumab dózis 4-szeresének) kitett anyaállatoktól született 230 utódnál, az expozíció azonban nem növelte a magzati veszteséget vagy a neonatális halálozást.

A ravulizumab genotoxikus és karcinogén potenciáljának vizsgálatára állatkísérleteket nem végeztek.

A BB5.1 murin helyettesítő marker egereknél végzett nem-klinikai vizsgálataiból származó nem-klinikai adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent speciális veszélyt az emberre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

<u>Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz</u>

Dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát
Monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát
Poliszorbát 80
Arginin
Szacharóz
Injekcióhoz való víz

<u>Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz</u>

Dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát
Monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát
Nátrium-klorid
Poliszorbát 80
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.
A hígításhoz, hígítószerként kizárólag 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekció használható.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

<u>Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz</u>

18 hónap.

Hígítás után a gyógyszert azonnal fel kell használni. Mindemellett igazolták, hogy a hígított készítmény 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át, szobahőmérsékleten pedig legfeljebb 4 órán át megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

30 hónap.

Hígítás után a gyógyszert azonnal fel kell használni. Mindemellett igazolták, hogy a hígított készítmény 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át, szobahőmérsékleten pedig legfeljebb 6 órán át megőrzi kémiai és fizikai stabilitását.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg a dobozában tárolandó.
A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egy darab injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

3 ml steril koncentrátum dugóval és kupakkal ellátott injekciós üvegben (I. típusú üveg).

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

11 ml steril koncentrátum dugóval és kupakkal ellátott injekciós üvegben (I. típusú üveg).

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

30 ml steril koncentrátum dugóval és kupakkal ellátott injekciós üvegben (I. típusú üveg).

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden egyes injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

A gyógyszert 50 mg/ml-es végkoncentrációra kell hígítani.

Aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Az Ultomiris koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt a következők szerint kell elkészíteni:
1. A hígítandó injekciós üvegek számát az adott beteg testtömege és az előírt adag alapján kell meghatározni, lásd 4.2 pont.
2. Hígítás előtt vizuálisan ellenőrizni kell az injekciós üvegekben levő oldatot. Az oldat nem tartalmazhat szemcsés vagy kicsapódott anyagot. Ne használja fel, ha szemcsés vagy kicsapódott anyag figyelhető meg benne.
3. A megfelelő számú injekciós üvegből fel kell szívni a gyógyszer kiszámított térfogatát, és egy infúziós zsákban hígítani kell, hígítószerként 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid

oldatos injekciót alkalmazva. Az alkalmazásra vonatkozó tájékoztató táblázatokat lásd alább. A készítményt gyengéden össze kell keverni. Nem szabad rázni.

4. Hígítást követően az infúzióban beadandó oldat végkoncentrációja 50 mg/ml.
5. Elkészítése után az oldatot azonnal be kell adni, kivéve, ha 2–8 °C-on tárolják. Ha 2–8 °C-on tárolták, beadás előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat szobahőmérsékletre melegedjen. Nem szabad intravénás lökés vagy bólus injekcióban beadni. Az infúzió minimális időtartamát illetően lásd az 5. és 6. táblázatot. Az infúziót 0,2 µm pórusméretű szűrőn keresztül kell beadni.
6. Amennyiben hígítás után nem használják fel azonnal, a gyógyszer tárolásának időtartama 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, szobahőmérsékleten pedig az 4 órát, az infúzió várható időtartamát is figyelembe véve.

25. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz telítő adag alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömegtartomány (kg)[a]	Telítő adag (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)
≥ 10 – < 20	600	6	6	12
≥ 20 – < 30	900	9	9	18
≥ 30 – < 40	1200	12	12	24
≥ 40 – < 60	2400	24	24	48
≥ 60 – < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátriumklorid-oldattal hígítható.

26. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz fenntartó adag alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Fenntartó adag (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)
≥ 10 – < 20	600	6	6	12
≥ 20 – < 30	2100	21	21	42
≥ 30 – < 40	2700	27	27	54
≥ 40 – < 60	3000	30	30	60
≥ 60 – < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátriumklorid-oldattal hígítható.

27. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/3 ml és 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kiegészítő dózisának alkalmazása – tájékoztató táblázat

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Kiegészítő dózis (mg)	Az ULTOMIRIS térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)
≥ 40 – < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
≥ 60 – < 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] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátriumklorid-oldattal hígítható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

Ezt a gyógyszert 5 mg/ml-es végkoncentrációra kell hígítani.

Aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Az Ultomiris koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt a következők szerint kell elkészíteni:

1. A hígítandó injekciós üvegek számát az adott beteg testtömege és az előírt adag alapján kell meghatározni, lásd 4.2 pont.
2. Hígítás előtt vizuálisan ellenőrizni kell az injekciós üvegekben levő oldatot. Az oldat nem tartalmazhat szemcsés vagy kicsapódott anyagot. Ne használja fel, ha szemcsés vagy kicsapódott anyag figyelhető meg benne.
3. A megfelelő számú injekciós üvegből fel kell szívni a gyógyszer kiszámított térfogatát, és egy infúziós zsákban hígítani kell, hígítószerként 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldatot alkalmazva. Az alkalmazásra vonatkozó tájékoztató táblázatokat lásd alább. A készítményt óvatosan össze kell keverni. Nem szabad rázni.
4. Hígítás után az infúzióban beadandó oldat végkoncentrációja 5 mg/ml.
5. Elkészítése után az oldatot azonnal be kell adni, kivéve, ha 2 °C–8 °C-on tárolják. Ha 2 °C–8 °C-on tárolták, beadás előtt hagyni kell, hogy a hígított oldat szobahőmérsékletre melegedjen. Nem szabad intravénás lökés vagy bólus injekcióban beadni. Az infúzió minimális időtartamát illetően lásd a 7. és 8. táblázatot. Az infúziót 0,2 µm pórusméretű szűrőn keresztül kell beadni.
6. Amennyiben hígítás után nem használják fel azonnal, a gyógyszer tárolásának időtartama 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, szobahőmérsékleten pedig a 6 órát, az infúzió várható időtartamát is figyelembe véve.

28. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz telítő dózis alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Telítő dózis (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)
≥ 10 – < 20	600	60	60	120
≥ 20 – < 30	900	90	90	180
≥ 30 – < 40	1200	120	120	240
≥ 40 – < 60	2400	240	240	480
≥ 60 – < 100	2700	270	270	540
≥ 100	3000	300	300	600

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátriumklorid-oldattal hígítható.

29. táblázat: Az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz fenntartó dózis alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Fenntartó dózis (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)
≥ 10 – < 20	600	60	60	120
≥ 20 – < 30	2100	210	210	420
≥ 30 – < 40	2700	270	270	540
≥ 40 – < 60	3000	300	300	600
≥ 60 – < 100	3300	330	330	660
≥ 100	3600	360	360	720

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátriumklorid-oldatos injekcióval hígítható.

30. táblázat Az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kiegészítő dózisának alkalmazása – tájékoztató táblázat

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Kiegészítő dózis (mg)	Az ULTOMIRIS térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)
≥ 40 – < 60	600	60	60	120
	1200	120	120	240
	1500	150	150	300
≥ 60 – < 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] Testtömeg a kezelés időpontjában.
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátriumklorid-oldattal hígítható.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. július 2.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. április 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
EGYESÜLT ÁLLAMOK

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
EGYESÜLT KIRÁLYSÁG

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.
A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az Ultomiris egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala/alkalmazása előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyetértésre kell jutnia a nemzeti illetékes hatósággal az oktatási és kontrollált disztribúciós program tartalmát és formátumát illetően, ideértve a kommunikációs eszközöket, az elosztási módokat és a program minden más aspektusát.

Az oktatási és kontrollált disztribúciós program célja, hogy tájékoztatást és útmutatót nyújtson az egészségügyi szakemberek/betegek számára az Ultomiris-szal kapcsolatos válogatott biztonságossági aggályok kimutatását, gondos monitorozását és/vagy megfelelő kezelését illetően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles biztosítani a következő oktatási csomaghoz való hozzáférést, illetve biztosítani a csomagot a szakmai testületek által történő terjesztés céljából azon egészségügyi szakemberek, illetve betegek számára, akik várhatóan fel fogják írni, ki fogják osztani, vagy alkalmazni fogják az Ultomiris-t minden olyan tagállamban, ahol az Ultomiris forgalomban van:
- Orvosoknak szóló oktatási anyag
- Betegtájékoztató csomag

Az orvosoknak szóló oktatási anyagnak a következőket kell tartalmaznia:
  - alkalmazási előírás;
  - egészségügyi szakembereknek szóló útmutató.
- **Az Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató** a következő kulcsfontosságú elemeket kell, hogy tartalmazza:
  - meningococcus-fertőzések, a PNH-ban szenvedő betegeknél történő kezelés abbahagyása után kialakuló súlyos hemolízis, az aHUS-ban szenvedő betegeknél a ravulizumab-kezelés

megszakítása utáni súlyos TMA-szövődmények, immunogenitás, súlyos fertőzések, malignus elváltozások és a PNH-ban szenvedő betegeknél kialakuló hematológiai rendellenességek kockázatának kezelése, a gyógyszer terhesség és szoptatás alatti alkalmazása;
  - a ravulizumabbal végzett kezelés fokozza a *N. meningitidis* fertőzések kockázatát;
  - minden betegnél ellenőrizni kell a meningitis jeleit;
  - a betegeknek *N. meningitidis* elleni oltást kell kapniuk a ravulizumab alkalmazása előtt két héttel és/vagy antibiotikum prophylaxisban kell részesülniük;
  - az immunogenitás kockázata, valamint tanácsok az infúzió utáni ellenőrzésre vonatkozóan;
  - a ravulizumab elleni antitestek kialakulásának kockázata;
  - expozíciónak kitett terhességre vonatkozóan nincsenek klinikai adatok. Ezért a ravulizumab kizárólag akkor alkalmazható terhes nőknél, ha arra egyértelműen szükség van. A hatékony fogamzásgátlás szükségessége fogamzóképes korban lévő nőknél a kezelés alatt és azt követően legalább nyolc hónapig. A kezelés ideje alatt és azt követően legalább nyolc hónapig a szoptatást fel kell függeszteni.
  - a ravulizumab abbahagyása és beadásának elhalasztása után a súlyos haemolysis kockázata, ennek kritériumai, valamint a szükséges kezelés utáni ellenőrzés és a javasolt kezelés (csak PNH esetében);
  - súlyos TMA-szövődmények kialakulásának kockázata a ravulizumab-kezelés megszakítása vagy a kezelés elhalasztása után, ezek jeleinek, tüneteinek, monitorozása és kezelése (csak aHUS esetében);
  - a következőket el kell magyarázni a betegeknek, és meg kell győződni róla, hogy megértették:
    - a ravulizumabbal végzett kezelés kockázata (ideértve a daganatos betegségek és hematológiai rendellenességek lehetséges kockázatát PNH-ban szenvedő betegeknél és a súlyos fertőzések lehetséges kockázatát);
    - a meningococcus-fertőzés jeleit és tünetei és a szükséges tennivalók;
    - a betegeknek/szülőknek szóló útmutatók és azok tartalma;
    - a betegnek mindig magával kell hordania a betegkártyát, és minden egészségügyi dolgozóval közölnie kell, hogy ravulizumab-kezelésben részesül;
    - oltás/antibiotikum prophylaxis szükségessége a kezelést megelőzően;
    - a PNH- és aHUS-nyilvántartásokba történő bevezetés;
  - A PNH-nyilvántartás és aHUS-nyilvántartás részletei, és hogy miként kell ezekbe betegeket bevinni.

A betegeknek/szülőknek szóló információs csomagnak a következőket kell tartalmaznia:
  - Betegtájékoztató;
  - Betegeknek szóló útmutató;
  - Szülőknek szóló útmutató;
  - Betegkártya.
- **A betegeknek szóló útmutató** az alábbi, fontos üzeneteket kell, hogy tartalmazza:
  - meningococcus-fertőzések, a PNH-ban szenvedő betegeknél történő kezelés abbahagyása után kialakuló súlyos hemolízis, az aHUS-ban szenvedő betegeknél a ravulizumab-kezelés megszakítása utáni súlyos TMA-szövődmények, az immunogenitás, súlyos fertőzések, malignus elváltozások és a PNH-ban szenvedő betegeknél kialakuló hematológiai rendellenességek kockázatának kezelése, a gyógyszer terhesség és szoptatás alatti alkalmazása;
  - a ravulizumabbal végzett kezelés fokozza a *N. meningitidis* fertőzések kockázatát;
  - a meningococcus-fertőzés jelei és tünetei és a sürgős orvoshoz fordulás szükségessége;
  - a betegkártya, valamint annak szükségessége, hogy ezt mindig maguknál hordják a betegek, és az őket kezelő valamennyi egészségügyi szakemberrel közöljék, hogy ravulizumab-kezelés alatt állnak;
  - a ravulizumab-kezelés előtt adott meningococcus elleni oltás és/vagy antibiotikum prophylaxis fontossága;
  - a ravulizumabbal járó immunogenitás – köztük az anaphylaxia – kockázata, valamint a klinikai ellenőrzés szükségessége az infúzió után;

- a hatékony fogamzásgátlás szükségessége fogamzóképes korban lévő nőknél a kezelés alatt és azt követően legalább nyolc hónapig, és hogy a kezelés ideje alatt és azt követően legalább nyolc hónapig a szoptatást fel kell függeszteni;
- a ravulizumab adagolásának abbahagyása és beadásának elhalasztása után a súlyos haemolysis kockázata, ennek jelei és tünetei, illetve, hogy a ravulizumab abbahagyása/beadásának elhalasztása esetén ajánlott konzultálni a gyógyszert felíró orvossal (csak PNH esetében);
- súlyos TMA-szövődmények kialakulásának kockázata a ravulizumab-kezelés megszakítása vagy a kezelés elhalasztása után, ezek jeleinek, tüneteinek, monitorozása és kezelése (csak aHUS esetében);
- súlyos nem neisseria eredetű fertőzések, malignus elváltozások és hematológiai rendellenességek lehetséges kockázata ravulizumabbal kezelt PNH-betegeknél;
- a PNH- és aHUS-nyilvántartásokba történő bevezetés.

A szülőnek szóló útmutatónak (betegnek szóló útmutatóval együtt átadott) a következő fő üzeneteket kell tartalmaznia:

- a meningococcus-fertőzés és súlyos fertőzések kockázatának kezelése csecsemőknél és gyermekeknél.

- **A betegkártyának** a következő fő üzeneteket kell tartalmaznia:
  - a meningococcus-fertőzés jelei és tünetei;
  - figyelmeztetés, miszerint azonnal orvoshoz kell fordulni, amennyiben a fentiek fennállnak;
  - annak közlése, hogy a beteg ravulizumabot kap;
  - elérhetőségi adatok, ahonnan az egészségügyi szakember további tájékoztatást kaphat;
  - a betegkártyát a ravulizumab utolsó adagját követően 8 hónapig meg kell őrizni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente küldenie kell egy emlékeztetőt azoknak az orvosoknak, illetve gyógyszerészeknek, akik ravulizumabot írnak fel/adnak ki, annak érdekében, hogy a gyógyszert felíró orvosok, illetve a gyógyszerészek ellenőrizhessék, szükséges-e a ravulizumab-kezelésben részesülő betegek *Neisseria meningitidis* elleni (újra)oltása.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni róla, hogy minden olyan tagállamban, ahol az Ultomiris forgalomban van, legyen egy – a rutin kockázatminimalizálási intézkedéseket meghaladó – rendszer az Ultomiris elosztásának szabályozására. A gyógyszer kiadása előtt a következő követelményeknek kell teljesülniük:

- Írásos igazolást kell kiállítani arról, hogy a beteg be lett oltva minden lehetségesen előforduló, meningococcus-fertőzést okozó *N. meningitidis* szerotípus ellen, és/vagy hogy profilaktikus antibiotikum-kezelést kapott, az országos oltási irányelveknek megfelelően.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dobozcímke, 300 mg/30 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ravulizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 30 ml-es injekciós üveg 300 mg ravulizumabot tartalmaz.
(10 mg/ml)

9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval végzett hígítás után az oldat végkoncentrációja 5 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát, monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80 és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Intravénás alkalmazás, hígítást követően.
Ne keverje össze az Ultomiris 1100 mg/11 ml (100 mg/ml) vagy Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml) készítménnyel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1371/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Egyszer használatos, I. típusú üvegből készült injekciós üveg 300 mg/30 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ultomiris 300 mg/30 ml steril koncentrátum
ravulizumab
(10 mg/ml)
Hígítás után iv. alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dobozcímke, 1100 mg/11 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ravulizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 11 ml-es injekciós üveg 1100 mg ravulizumabot tartalmaz.
(100 mg/ml)

9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval végzett hígítás után az oldat végkoncentrációja 50 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát, monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát, poliszorbát 80, arginin, szacharóz és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazás.
Ne keverje össze az Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml) készítménnyel.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1371/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Egyszer használatos, I. típusú üvegből készült injekciós üveg 1100 mg/11 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ultomiris 1100 mg/11 ml steril koncentrátum.
ravulizumab
(100 mg/ml)
Hígítás után iv. alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Dobozcímke, 300 mg/3 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ravulizumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 3 ml-es injekciós üveg 300 mg ravulizumabot tartalmaz.
(100 mg/ml)

9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval végzett hígítás után az oldat végkoncentrációja 50 mg/ml.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát, monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát, poliszorbát 80, arginin, szacharóz és injekcióhoz való víz.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Hígítás után intravénás alkalmazás.
Ne keverje össze az Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml) készítménnyel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1371/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Egyszer használatos, I. típusú üvegből készült injekciós üveg 300 mg/3 ml

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ultomiris 300 mg/3 ml steril koncentrátum.
ravulizumab
(100 mg/ml)
Hígítás után iv. alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ravulizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ultomiris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ultomiris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ultomiris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris?
Az Ultomiris a ravulizumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer, amely az úgynevezett monoklonális antitestek (ellenanyagok) gyógyszercsoportba tartozik, amelyek a szervezetben található speciális célfehérjéhez kötődnek. A ravulizumabot úgy tervezték, hogy a C5 komplementfehérjéhez kötődjön, amely része a szervezet védelmi rendszerének, az úgynevezett komplementrendszernek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ultomiris?
Az Ultomiris-t felnőtt betegeknél és legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél alkalmazzák az úgynevezett paroxizmális nokturnális hemoglobinuriában (PNH), ideértve a komplementgátlóval nem kezelt betegeket és azokat a betegeket is, akik ekulizumabot kaptak a megelőző legalább 6 hónapig. A PNH-ban szenvedő betegeknél a komplementrendszer fokozottan aktív, megtámadja a vörösvértesteket, ami alacsony vörösvértestszámhoz (vérszegénység), fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, hasi fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz, nyelési nehézséghez, merevedési zavarhoz és vérrögök kialakulásához vezethet. Azáltal, hogy a gyógyszer a C5 komplement-fehérjéhez kötődik és gátolja azt, megakadályozhatja, hogy a komplementfehérjék megtámadják a vörösvértesteket, ily módon kezelve a betegség tüneteit.

Az Ultomiris-t ezen kívül a vérképzőrendszert és a vesét érintő, úgynevezett atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt betegeknél és legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél is alkalmazzák, ideértve a komplementgátlóval nem kezelt betegeket és azokat a betegeket is, akik ekulizumabot kaptak a megelőző legalább 3 hónapig. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a vesét és a vérereket, beleértve a vérlemezkéket érintő gyulladásos folyamat jöhet létre, amely alacsony vérsejtszámhoz (trombocitopénia és vérszegénység), csökkent vagy megszűnő veseműködéshez, vérrögök képződéséhez, fáradtságérzéséhez és a mindennapi tevékenységek nehéz elvégzéséhez vezethet. Az Ultomiris megakadályozhatja a szervezet gyulladásos válaszát és annak képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a saját, sérülékeny vérereit, és így kontrollálja a betegség tüneteit, beleértve a vesék sérülését is.

Az Ultomiris-t ezen kívül az izmokat érintő betegségben, úgynevezett generalizált miaszténia gráviszban (gMG) szenvedő felnőttek kezelésére is alkalmazzák. A gMG-ben szenvedő betegek izmait megtámadhatja és károsíthatja az immunrendszer, ami jelentős izomgyengeséghez, látáskárosodáshoz és csökkent mozgásképességhez, légszomjhoz, extrém fáradtsághoz, félrenyelés kockázatához és a mindennapi élettevékenységek jelentős romlásához vezethet. Az Ultomiris az izom-összehúzódás javítása érdekében képes meggátolni a szervezet gyulladásos reakcióját és azt a képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a saját izmokat, ezáltal az Ultomiris csökkenti a betegség tüneteit és a betegségnek a mindennapi élettevékenységekre gyakorolt hatását. Az Ultomiris kifejezetten olyan betegeknek javallott, akik egyéb terápiákkal végzett kezelés ellenére tüneteket mutatnak.

Az Ultomiris-t felnőtt betegeknél a központi idegrendszer egy betegsége, az úgynevezett neuromielitisz optika spektrumbetegség (NMOSD) kezelésére is alkalmazzák, amely túlnyomórészt a szemidegeket és a gerincvelőt érinti. NMOSD-ben szenvedő betegeknél a nem megfelelően működő immunrendszer megtámadja és károsítja a szemideget és a gerincvelőt, ami az egyik vagy mindkét szemen kialakuló látásvesztéshez, illetve a láb vagy a kar gyengeségéhez vagy mozgásképességének elvesztéséhez, fájdalmas görcsökhöz, az érzékelés megszűnéséhez, a húgyhólyag és a bél működésének problémáihoz és a mindennapi tevékenységek során jelentős nehézségekhez vezethet. Az Ultomiris képes meggátolni a szervezet rendellenes immunválaszát és a folyamatot, amellyel megtámadja és elpusztítja a szemidegeket és a gerincvelőt, csökkentve ezáltal a visszaesés vagy az NMOSD-roham kockázatát.

2. Tudnivalók az Ultomiris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ultomiris-t:
- ha allergiás a ravulizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha nem részesült meningokokkusz fertőzés elleni védőoltásban;
- ha meningokokkusz fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Ultomiris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A meningokokkusz és egyéb *Neisseria*-fertőzések tünetei
Mivel a gyógyszer blokkolja a szervezet fertőzésekkel szembeni védelmét biztosító rendszer egy részét, a komplement rendszert, az Ultomiris alkalmazása növeli a *Neisseria meningitidis* által okozott meningokokkusz-fertőzés kockázatát. Ezek az agyhártyákat érintő súlyos fertőzések, amelyek az agyvelő gyulladását (enkefalitisz) okozhatják, és a vérkeringésen keresztül az egész szervezetre kiterjedhetnek (szepszis).

Az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt egyeztessen kezelőorvosával annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel megkapja a *Neisseria meningitidis* elleni védőoltást. Ha Ön nem kaphatja meg a védőoltást 2 héttel korábban, kezelőorvosa a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumokat rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át. Győződjön meg róla, hogy a meningokokkusz ellen kapott védőoltása még védettséget biztosít. Azzal is tisztában kell lennie, hogy a védőoltás nem mindig akadályozza meg az ilyen típusú fertőzés kialakulását. Kezelőorvosa az országos ajánlásokkal összhangban kiegészítő intézkedéseket vehet fontolóra a fertőzés megelőzése érdekében.

<u>A meningokokkusz-fertőzés tünetei</u>

Mivel nagyon fontos, hogy az Ultomiris-szel kezelt betegeknél gyorsan felismerjék és kezeljék a meningokokkusz-fertőzést, kapni fog egy „Betegkártyát”, amely tartalmazza a meningokokkusz-fertőzésre/szepszisre/enkefalitiszre jellemző jelek és tünetek felsorolását, és ezt a kártyát mindig magánál kell hordania.
Ha a következő tünetek bármelyikét észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:
- fejfájás hányingerrel vagy hányással;
- fejfájás és láz;

- fejfájás nyak- vagy hátmerevséggel;
- láz;
- láz és bőrkiütés;
- zavartság;
- izomfájdalmak, amelyekhez influenzaszerű tünetek társulnak;
- fényérzékenység.

A meningokokkusz-fertőzés kezelése utazás során

Ha olyan helyre utazik, ahol nem tudja kezelőorvosával felvenni a kapcsolatot, vagy átmenetileg nem tud orvosi kezeléshez jutni, kezelőorvosa felírhat Önnek egy antibiotikumot a *Neisseria meningitidis* ellen, hogy magával vigye. Ha a fent ismertetett tünetek bármelyikét tapasztalja, az előírásnak megfelelően antibiotikum-kúrát kell tartania. Ne feledje, hogy a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia, még akkor is, ha az antibiotikumok beszedése után jobban érzi magát!

Fertőzések
Az Ultomiris alkalmazásának megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzése van.

Infúzióval kapcsolatos reakciók
Az Ultomiris beadásakor infúzióval (cseppinfúzióval) szembeni reakciókat (infúziós reakciót) tapasztalhat, például fejfájást, derékfájdalmat és infúzióval összefüggő fájdalmat. Egyes betegeknél jelentkezhet allergiás vagy túlérzékenységi reakció (beleértve a nehézlégzést vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakciót, az anafilaxiát is).

Gyermekek és serdülők
A 18 évesnél fiatalabb betegeket *Haemophylus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések elleni védőoltásban kell részesíteni.

Idősek
Nincs szükség speciális óvintézkedésre a 65 éves és idősebb betegek kezelése során, bár az Ultomiris-szel PNH-ban, aHUS-ban vagy NMOSD-ben szenvedő idős betegekkel kapcsolatban korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalatok.

Egyéb gyógyszerek és az Ultomiris
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Fogamzóképes korban lévő nők

A gyógyszernek a születendő gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ezért azoknál a nőknél, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége, fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt, valamint a kezelés után legalább 8 hónapon át.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
Az Ultomiris alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes korú nők esetében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Ultomiris nátriumot tartalmaz
A 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígított gyógyszer 2,65 g nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a maximális adagot jelentő 720 ml-ben. Ez megfelel a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 133%-ának.
Ezt figyelembe kell vennie, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

Az Ultomiris poliszorbátot tartalmaz
Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 6,0 mg poliszorbát 80-at tartalmaz, ami 0,2 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ultomiris-t?

Kezelőorvosa legalább 2 héttel az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt meningokokkusz fertőzés elleni védőoltást fog Önnek adni, amennyiben előzőleg nem kapott ilyet, vagy a már korábbi védőoltásának a hatása elmúlt. Ha Ön nem kaphatja meg a védőoltást legalább 2 héttel az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt, a kezelőorvosa a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumokat rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át.
Kezelőorvosa (amennyiben erre eddig nem került sor) a 18 évnél fiatalabb gyermekének védőoltást fog adni a *Haemophylus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések ellen a különböző korcsoportokra vonatkozó országos védőoltási ajánlásoknak megfelelően.

A helyes használatra vonatkozó utasítások
Az Ultomiris adagját kezelőorvosa fogja kiszámítani az Ön testtömegétől függően, az 1. táblázatban foglaltak szerint. Az első adag az úgynevezett telítő adag. A telítő adag beadását követő két hét elteltével Ön fenntartó Ultomiris adagot kap, amit a 20 kg fölötti testtömegű betegeknél 8 hetente, a 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél pedig 4 hetente megismételnek.

Ha Önt korábban egy másik PNH, aHUS, gMG vagy NMOSD elleni gyógyszerrel, az ekulizumabbal kezelték, két héttel az utolsó ekulizumab infúzió után kell megkapnia a telítő adagot.

1. táblázat: Az Ultomiris testtömeg alapú adagolási rendje

Testtömegtartomány (kg)	Telítő adag (mg)	Fenntartó adag (mg)
10 és kevesebb mint 20 között[a]	600	600
20 és kevesebb mint 30 között[a]	900	2100
30 és kevesebb mint 40 között[a]	1200	2700
40 és kevesebb mint 60 között	2400	3000
60 és kevesebb mint 100 között	2700	3300
100 fölött	3000	3600

[a] Csak PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegek esetén.

Az Ultomiris-t infúzióban (cseppinfúzióban) adják be egy vénába. Az infúzió beadása körülbelül 2 órát vesz igénybe.

Ha az előírtnál több Ultomiris-t kapott
Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb Ultomiris adagot kapott, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha elmulasztja az Ultomiris beadásának időpontját
Ha elfelejt elmenni a kezelésre, kérjük, haladéktalanul kérjen tanácsot kezelőorvosától, és olvassa el a „Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását” című alábbi pontot.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását a PNH kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a PNH tüneteinek súlyosabb formában történő visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat,

és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kíséri az Ön állapotát legalább 16 héten keresztül.

Az Ultomiris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a vörösvértestek fokozott pusztulása, ami a következőket okozhatja:
- a vörösvértest-pusztulás egyik laboratóriumi markerének, a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének emelkedése,
- a vörösvértestszám jelentős mértékű esése (vérszegénység),
- sötét színű vizelet,
- fáradtság,
- hasi fájdalom,
- légszomj,
- nyelési nehézség,
- erektilis diszfunkció (impotencia)
- zavartság vagy az éberségben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- a szérum kreatininszint megemelkedése (veseprobléma) vagy
- vérrögképződés (trombózis).

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, forduljon kezelőorvosához.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását aHUS kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása az aHUS tüneteinek visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

Az Ultomiris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a kisebb erek fokozott mértékű károsodása, ami a következőket okozhatja:
- a vérlemezkék számának jelentős mértékű csökkenése (trombocitopénia),
- a vörösvértestek pusztulásának jelentős fokozódása,
- a vörösvértest-pusztulás egyik laboratóriumi markerének, a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének emelkedése,
- csökkent vizeletürítés (veseproblémák),
- az Ön szérum kreatininszintjének emelkedése (veseproblémák),
- zavartság vagy az éberségben bekövetkező változás,
- látászavar,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- légszomj,
- hasi fájdalom, hasmenés vagy
- vérrögképződés (trombózis).

Ha a fenti tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, forduljon kezelőorvosához.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását a gMG kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a gMG tüneteinek visszatérését eredményezheti. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

Ha abbahagyja az Ultomiris alkalmazását az NMOSD kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása az NMOSD rosszabbodását és visszaesést idézhet elő. Kérjük, az Ultomiris abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat és a kockázatokat. Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni kívánja majd az Ön állapotát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, valamint elmagyarázza az Ultomiris alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Súlyos mellékhatások

A legsúlyosabb mellékhatás a meningokokkusz fertőzés, ideértve a meningokokkusz szepszist és a meningokokkusz enkefalitiszt.
Ha a meningokokkusz fertőzés bármely tünetét tapasztalja (lásd 2. pont: A meningokokkusz fertőzés tünetei), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások

Ha nem biztos benne, mit jelentenek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés, hányinger, hasi fájdalom,
- láz, fáradtságérzés (kimerültség),
- felső légúti fertőzés,
- közönséges nátha (nazofaringitisz),
- hátfájás, ízületi fájdalom (artralgia),
- húgyúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- hányás, gyomorpanaszok étkezés után (diszpepszia),
- csalánkiütés, bőrkiütés, bőrviszketés (pruritusz),
- izomfájdalom (mialgia) és izomgörcsök,
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, gyengeség (aszténia),
- infúzióval kapcsolatos reakció,
- allergiás reakció (túlérzékenység).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- meningokokkusz fertőzés,
- nehézlégzést vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- disszeminált gonokokkusz-fertőzés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ultomiris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal végzett hígítás után a gyógyszert azonnal, ha hűtve tárolták, akkor 24 órán belül, ha pedig szobahőmérsékleten, akkor 6 órán belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ultomiris?

- A készítmény hatóanyaga a ravulizumab. Az oldat injekciós üvegenként 300 mg ravulizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát, monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát, nátrium-klorid, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

Ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz (lásd 2. pont: „Az Ultomiris nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Ultomiris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Ultomiris oldatos infúzióhoz való koncentrátum formájában kerül forgalomba (30 ml-es injekciós üvegben – 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés).
Az Ultomiris tiszta vagy áttetsző, kissé fehéres színű, szemcsés anyagoktól gyakorlatilag mentes oldat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Franciaország

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

Luxembourg/Luxemburg
Alexion Pharma Belgium

Тел.: +359 24455000

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

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

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

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

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

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

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

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

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

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

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

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

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

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

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

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

Portugal
Alexion 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

<----------->
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Egészségügyi szakembereknek szóló használati utasítás
Az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kezelése

1- Milyen kiszerelésben kerül forgalomba az Ultomiris?
Az Ultomiris injekciós üvegenként 300 mg hatóanyagot tartalmaz a készítmény 30 ml-es oldatában.

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

2- Beadás előtt
A hígítást a helyes gyakorlatra vonatkozó szabályoknak megfelelően kell végezni, különös tekintettel az aszepszis szabályainak betartására.

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény nem keverhető az Ultomiris 300 mg/3 ml vagy 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel.

Az Ultomiris-t képzett egészségügyi szakembernek, aszeptikus technika alkalmazásával kell előkészítenie a beadáshoz.
- Vizuálisan ellenőrizze az Ultomiris oldatot, hogy látható-e benne részecske vagy elszíneződés.
- Steril fecskendővel szívja fel a szükséges mennyiségű Ultomiris-t az injekciós üveg(ek)ből.
- Az ajánlott adagot egy infúziós zsákba fecskendezze.
- Hígítsa az Ultomiris-t 5 mg/ml-es végkoncentrációra (a kiindulási koncentráció felére), megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot adva az infúzióhoz, az alábbi táblázatban szereplő utasítások szerint.

1. táblázat: A telítő dózis beadásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Telítő dózis (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 10 – < 20[c]	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 – < 30[c]	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 – < 40[c]	1200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 – < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 – < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.
[c] Csak PNH és aHUS javallat esetén.

2. táblázat: A fenntartó dózisok alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Fenntartó dózis (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 10 – < 20[c]	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 – < 30[c]	2100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 – < 40[c]	2700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 – < 60	3000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 – < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.

[c] Csak PNH és aHUS javallat esetén.

3. táblázat: A kiegészítő dózisok alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Kiegészítő dózis (mg)	Az ULTOMIRIS térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 40 – < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1200	120	120	240	60 (1,0)
	1500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 – < 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] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.

- A hígított Ultomiris oldatot tartalmazó infúziós zsákot óvatosan rázza fel, hogy a gyógyszer és a hígítószer alaposan elegyedjen egymással. Az Ultomiris-t nem szabad rázni.
- Beadás előtt a hígított oldatot hagyni kell szobahőmérsékleten (18 °C–25 °C) felmelegedni, körülbelül 30 perc alatt.
- A hígított oldatot tilos mikrohullámú sütőben vagy szobahőmérsékleten kívül bármilyen egyéb hőforrással melegíteni.
- Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt részt ki kell dobni.
- Elkészítése után az oldatot azonnal be kell adni. Az infúziót 0,2 µm pórusméretű szűrőn keresztül kell beadni.
- Amennyiben hígítás után nem használják fel azonnal, a gyógyszer tárolásának időtartama 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, illetve szobahőmérsékleten a 6 órát, az infúzió várható időtartamát is figyelembe véve.

3- Beadás

- Az Ultomiris-t nem szabad intravénás lökés vagy bólus injekcióban beadni.
- Az Ultomiris kizárólag intravénás infúzió formájában adható be.
- Az Ultomiris hígított oldatát intravénás infúzióban, körülbelül 2 óra hossza alatt kell beadni fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során az Ultomiris hígított oldatát nem szükséges fénytől védeni.

A beteg állapotát az infúzió beadását követő egy órán át monitorozni kell. Amennyiben az Ultomiris beadása alatt nemkívánatos esemény lép fel, az infúzió lassítható vagy leállítható, az orvos megítélésétől függően.

4- Különleges kezelési és tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ravulizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ultomiris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ultomiris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ultomiris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris?
Az Ultomiris a ravulizumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer, amely az úgynevezett monoklonális antitestek (ellenanyagok) gyógyszercsoportba tartozik, amelyek a szervezetben található speciális célfehérjéhez kötődnek. A ravulizumabot úgy tervezték, hogy a C5 komplement fehérjéhez kötődjön, amely része a szervezet védelmi rendszerének, az úgynevezett komplementrendszernek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ultomiris?
Az Ultomiris-t felnőtt betegeknél és legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél alkalmazzák az úgynevezett paroxizmális nokturnális hemoglobinuriában (PNH), ideértve a komplementgátlóval nem kezelt betegeket és azokat a betegeket is, akik ekulizumabot kaptak a megelőző legalább 6 hónapig. A PNH-ban szenvedő betegeknél a komplementrendszer fokozottan aktív, megtámadja a vörösvértesteket, ami alacsony vörösvértestszámhoz (vérszegénység), fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, hasi fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz, nyelési nehézséghez, merevedési zavarhoz és vérrögök kialakulásához vezethet. Azáltal, hogy a gyógyszer a C5 komplement-fehérjéhez kötődik és gátolja azt, megakadályozhatja, hogy a komplementfehérjék megtámadják a vörösvértesteket, ily módon kezelve a betegség tüneteit.

Az Ultomiris-t ezen kívül a vérképzőrendszert és a vesét érintő, úgynevezett atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt betegeknél és legalább 10 kg-os testtömegű gyermekeknél is alkalmazzák, ideértve a komplementgátlóval nem kezelt betegeket és azokat a betegeket is, akik ekulizumabot kaptak a megelőző legalább 3 hónapig. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a vesét és a vérereket, beleértve a vérlemezkéket érintő gyulladásos folyamat jöhet létre, amely alacsony vérsejtszámhoz (trombocitopénia és vérszegénység), csökkent vagy megszűnő veseműködéshez, vérrögök képződéséhez, fáradtságérzéséhez és a mindennapi tevékenységek nehéz elvégzéséhez vezethet. Az Ultomiris megakadályozhatja a szervezet gyulladásos válaszát és annak képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a saját, sérülékeny vérereit, és így kontrollálja a betegség tüneteit, beleértve a vesék sérülését is.

Az Ultomiris-t ezen kívül az izmokat érintő betegségben, úgynevezett generalizált miaszténia gráviszban (gMG) szenvedő felnőttek kezelésére is alkalmazzák. A gMG-ben szenvedő betegek izmait megtámadhatja és károsíthatja az immunrendszer, ami jelentős izomgyengeséghez, látáskárosodáshoz és csökkent mozgásképességhez, légszomjhoz, extrém fáradtsághoz, félrenyelés kockázatához és a mindennapi élettevékenységek jelentős romlásához vezethet. Az Ultomiris az izom-összehúzódás javítása érdekében képes meggátolni a szervezet gyulladásos reakcióját és azt a képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a saját izmokat, ezáltal az Ultomiris csökkenti a betegség tüneteit és a betegségnek a mindennapi élettevékenységekre gyakorolt hatását. Az Ultomiris kifejezetten olyan betegeknek javallott, akik egyéb terápiákkal végzett kezelés ellenére tüneteket mutatnak.

Az Ultomiris-t felnőtt betegeknél a központi idegrendszer egy betegsége, az úgynevezett neuromielitisz optika spektrumbetegség (NMOSD) kezelésére is alkalmazzák, amely túlnyomórészt a szemidegeket és a gerincvelőt érinti. NMOSD-ben szenvedő betegeknél a nem megfelelően működő immunrendszer megtámadja és károsítja a szemideget és a gerincvelőt, ami az egyik vagy mindkét szemen kialakuló látásvesztéshez, illetve a láb vagy a kar gyengeségéhez vagy mozgásképességének elvesztéséhez, fájdalmas görcsökhöz, az érzékelés megszűnéséhez, a húgyhólyag és a bél működésének problémáihoz és a mindennapi tevékenységek során jelentős nehézségekhez vezethet. Az Ultomiris képes meggátolni a szervezet rendellenes immunválaszát és a folyamatot, amellyel megtámadja és elpusztítja a szemidegeket és a gerincvelőt, csökkentve ezáltal a visszaesés vagy az NMOSD-roham kockázatát.

2. Tudnivalók az Ultomiris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ultomiris-t:
- ha allergiás a ravulizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha nem részesült meningokokkusz fertőzés elleni védőoltásban;
- ha meningokokkusz fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Ultomiris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A meningokokkusz és egyéb *Neisseria*-fertőzések tünetei
Mivel a gyógyszer blokkolja a szervezet fertőzésekkel szembeni védelmét biztosító rendszer egy részét, a komplement rendszert, az Ultomiris alkalmazása növeli a *Neisseria meningitidis* által okozott meningokokkusz-fertőzés kockázatát. Ezek az agyhártyákat érintő súlyos fertőzések, amelyek az agyvelő gyulladását (enkefalitisz) okozzák, és a vérkeringésen keresztül az egész szervezetre kiterjedhetnek (szepszis).

Az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt egyeztessen kezelőorvosával annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel megkapja a *Neisseria meningitidis* elleni védőoltást. Ha Ön nem kaphatja meg a védőoltást 2 héttel korábban, kezelőorvosa a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumokat rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át. Győződjön meg róla, hogy a meningokokkusz ellen kapott védőoltása még védettséget biztosít. Azzal is tisztában kell lennie, hogy a védőoltás nem mindig akadályozza meg az ilyen típusú fertőzés kialakulását. Kezelőorvosa az országos ajánlásokkal összhangban kiegészítő intézkedéseket vehet fontolóra a fertőzés megelőzése érdekében.

<u>A meningokokkusz-fertőzés tünetei</u>

Mivel nagyon fontos, hogy az Ultomiris-szel kezelt betegeknél gyorsan felismerjék és kezeljék a meningokokkusz-fertőzést, kapni fog egy „Betegkártyát”, amely tartalmazza a meningokokkusz-fertőzésre/szepszisre/enkefalitiszre jellemző jelek és tünetek felsorolását, és ezt a kártyát mindig magánál kell hordania.
Ha a következő tünetek bármelyikét észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:
- fejfájás hányingerrel vagy hányással;
- fejfájás és láz;

- fejfájás nyak- vagy hátmerevséggel;
- láz;
- láz és bőrkiütés;
- zavartság;
- izomfájdalmak, amelyekhez influenzaszerű tünetek társulnak;
- fényérzékenység.

A meningokokkusz-fertőzés kezelése utazás során

Ha olyan helyre utazik, ahol nem tudja kezelőorvosával felvenni a kapcsolatot, vagy átmenetileg nem tud orvosi kezeléshez jutni, kezelőorvosa felírhat Önnek egy antibiotikumot a *Neisseria meningitidis* ellen, hogy magával vigye. Ha a fent ismertetett tünetek bármelyikét tapasztalja, az előírásnak megfelelően antibiotikum-kúrát kell tartania. Ne feledje, hogy a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia, még akkor is, ha az antibiotikumok beszedése után jobban érzi magát!

Fertőzések
Az Ultomiris alkalmazásának megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzése van.

Infúzióval kapcsolatos reakciók
Az Ultomiris beadásakor infúzióval (cseppinfúzióval) szembeni reakciókat (infúziós reakciót) tapasztalhat, például fejfájást, derékfájdalmat és infúzióval összefüggő fájdalmat. Egyes betegeknél jelentkezhet allergiás vagy túlérzékenységi reakció (beleértve a nehézlégzést vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakciót, az anafilaxiát is).

Gyermekek és serdülők
A 18 évesnél fiatalabb betegeket *Haemophylus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések elleni védőoltásban kell részesíteni.

Idősek
Nincs szükség speciális óvintézkedésre a 65 éves és idősebb betegek kezelése során, bár az Ultomiris-szel PNH-ban, aHUS-ban vagy NMOSD-ben szenvedő idős betegekkel kapcsolatban korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalatok.

Egyéb gyógyszerek és az Ultomiris
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Fogamzóképes korban lévő nők

A gyógyszernek a születendő gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ezért azoknál a nőknél, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége, fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt, valamint a kezelés után legalább 8 hónapon át.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
Az Ultomiris alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes korú nők esetében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Ultomiris nátriumot tartalmaz
A 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátriumklorid-oldattal hígított gyógyszer 0,18 g nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a maximális adagot jelentő 72 ml-ben. Ez megfelel a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 9,1%-ának.
Ezt figyelembe kell vennie, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

Az Ultomiris poliszorbátot tartalmaz
Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 5,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ultomiris-t?

Kezelőorvosa legalább 2 héttel az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt meningokokkusz fertőzés elleni védőoltást fog Önnek adni, amennyiben előzőleg nem kapott ilyet, vagy a már korábbi védőoltásának a hatása elmúlt. Ha Ön nem kaphatja meg a védőoltást legalább 2 héttel az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt, a kezelőorvosa a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumokat rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át.
Kezelőorvosa (amennyiben erre eddig nem került sor) a 18 évnél fiatalabb gyermekének védőoltást fog adni a *Haemophylus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések ellen a különböző korcsoportokra vonatkozó országos védőoltási ajánlásoknak megfelelően.

A helyes használatra vonatkozó utasítások
Az Ultomiris adagját kezelőorvosa fogja kiszámítani az Ön testtömegétől függően, az 1. táblázatban foglaltak szerint. Az első adag az úgynevezett telítő adag. A telítő adag beadását követő két hét elteltével Ön fenntartó Ultomiris adagot kap, amit a 20 kg fölötti testtömegű betegeknél 8 hetente, a 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél pedig 4 hetente megismételnek.

Ha Önt korábban egy másik PNH, aHUS, gMG vagy NMOSD elleni gyógyszerrel, az ekulizumabbal kezelték, két héttel az utolsó ekulizumab infúzió után kell megkapnia a telítő adagot.

1. táblázat: Az Ultomiris testtömeg alapú adagolási rendje

Testtömegtartomány (kg)	Telítő adag (mg)	Fenntartó adag (mg)
10 és kevesebb mint 20 között[a]	600	600
20 és kevesebb mint 30 között[a]	900	2100
30 és kevesebb mint 40 között[a]	1200	2700
40 és kevesebb mint 60 között	2400	3000
60 és kevesebb mint 100 között	2700	3300
100 fölött	3000	3600

[a] Csak PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegek esetén.

Az Ultomiris-t infúzióban (cseppinfúzióban) adják be egy vénába. Az infúzió beadása körülbelül 45 percet vesz igénybe.

Ha az előírtnál több Ultomiris-t kapott
Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb Ultomiris adagot kapott, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha elmulasztja az Ultomiris beadásának időpontját
Ha elfelejt elmenni a kezelésre, kérjük, haladéktalanul kérjen tanácsot kezelőorvosától, és olvassa el a „Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását” című alábbi pontot.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását a PNH kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a PNH tüneteinek súlyosabb formában történő visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat,

és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kíséri az Ön állapotát legalább 16 héten keresztül.

Az Ultomiris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a vörösvértestek fokozott pusztulása, ami a következőket okozhatja:
- a vörösvértest-pusztulás egyik laboratóriumi markerének, a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének emelkedése,
- a vörösvértestszám jelentős mértékű esése (vérszegénység),
- sötét színű vizelet,
- fáradtság,
- hasi fájdalom,
- légszomj,
- nyelési nehézség,
- erektilis diszfunkció (impotencia),
- zavartság vagy az éberségben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- a szérum kreatininszint megemelkedése (veseprobléma) vagy
- vérrögképződés (trombózis).

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, forduljon kezelőorvosához.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását aHUS kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása az aHUS tüneteinek visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

Az Ultomiris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a kisebb erek fokozott mértékű károsodása, ami a következőket okozhatja:
- a vérlemezkék számának jelentős mértékű csökkenése (trombocitopénia),
- a vörösvértestek pusztulásának jelentős fokozódása,
- a vörösvértest-pusztulás egyik laboratóriumi markerének, a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének emelkedése,
- csökkent vizeletürítés (veseproblémák),
- az Ön szérum kreatininszintjének emelkedése (veseproblémák),
- zavartság vagy az éberségben bekövetkező változás,
- látászavar,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- légszomj,
- hasi fájdalom, hasmenés vagy
- vérrögképződés (trombózis).

Ha a fenti tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, forduljon kezelőorvosához.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását a gMG kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a gMG tüneteinek visszatérését eredményezheti. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

Ha abbahagyja az Ultomiris alkalmazását az NMOSD kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása az NMOSD rosszabbodását és visszaesést idézhet elő. Kérjük, az Ultomiris abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat és a kockázatokat. Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni kívánja majd az Ön állapotát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, valamint elmagyarázza az Ultomiris alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Súlyos mellékhatások

A legsúlyosabb mellékhatás a meningokokkusz fertőzés, ideértve a meningokokkusz szepszist és a meningokokkusz enkefalitiszt.
Ha a meningokokkusz fertőzés bármely tünetét tapasztalja (lásd 2. pont: A meningokokkusz fertőzés tünetei), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások

Ha nem biztos benne, mit jelentenek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés, hányinger, hasi fájdalom,
- láz, fáradtságérzés (kimerültség),
- felső légúti fertőzés,
- közönséges nátha (nazofaringitisz),
- hátfájás, ízületi fájdalom (artralgia),
- húgyúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- hányás, gyomorpanaszok étkezés után (diszpepszia),
- csalánkiütés, bőrkiütés, bőrviszketés (pruritusz),
- izomfájdalom (mialgia) és izomgörcsök,
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, gyengeség (aszténia),
- infúzióval kapcsolatos reakció,
- allergiás reakció (túlérzékenység).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- meningokokkusz fertőzés,
- nehézlégzést vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- disszeminált gonokokkusz fertőzés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ultomiris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal végzett hígítás után a gyógyszert azonnal, ha hűtve tárolták, akkor 24 órán belül, ha pedig szobahőmérsékleten, akkor 4 órán belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ultomiris?

- A készítmény hatóanyaga a ravulizumab. Az oldat injekciós üvegenként 1100 mg ravulizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát, monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát, poliszorbát 80, arginin, szacharóz, injekcióhoz való víz

Ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz (lásd 2. pont: „Az Ultomiris nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Ultomiris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Ultomiris oldatos infúzióhoz való koncentrátum formájában kerül forgalomba (11 ml-es injekciós üvegben – 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés).
Az Ultomiris áttetsző, tiszta vagy kissé sárgás színű, szemcsés anyagoktól gyakorlatilag mentes oldat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Franciaország

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

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

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

Egyesült Királyság

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

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

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
Alexion 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

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

<----------->
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Egészségügyi szakembereknek szóló használati utasítás
Az Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kezelése

1- Milyen kiszerelésben kerül forgalomba az Ultomiris?

Az Ultomiris injekciós üvegenként 1100 mg hatóanyagot tartalmaz a készítmény 11 ml-es oldatában.

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

2- Beadás előtt

A hígítást a helyes gyakorlatra vonatkozó szabályoknak megfelelően kell végezni, különös tekintettel az aszepszis szabályainak betartására.

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában az Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény nem keverhető az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel.

Az Ultomiris-t képzett egészségügyi szakembernek, aszeptikus technika alkalmazásával kell előkészítenie a beadáshoz.

- Vizuálisan ellenőrizze az Ultomiris oldatot, hogy látható-e benne részecske vagy elszíneződés.
- Steril fecskendővel szívja fel a szükséges mennyiségű Ultomiris-t az injekciós üveg(ek)ből.
- Az ajánlott adagot egy infúziós zsákba fecskendezze.
- Hígítsa az Ultomiris-t 50 mg/ml-es végkoncentrációra (a kiindulási koncentráció felére), megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekciót adva az infúzióhoz, az alábbi táblázatban szereplő utasítások szerint.

1. táblázat: A telítő dózis beadásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Telítő dózis (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 10 – < 20[c]	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 – < 30[c]	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 – < 40[c]	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 – < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 – < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.
[c] Csak PNH és aHUS javallat esetén.

2. táblázat: A fenntartó dózisok alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Fenntartó dózis (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 10 – < 20[c]	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 – < 30[c]	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 – < 40[c]	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 – < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 – < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval hígítható.
[c] Csak PNH és aHUS javallat esetén.

3. táblázat: A kiegészítő dózisok alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Kiegészítő adag (mg)	Az ULTOMIRIS térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 40 – < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 – < 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] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.

- A hígított Ultomiris oldatot tartalmazó infúziós zsákot óvatosan rázza fel, hogy a gyógyszer és a hígítószer alaposan elegyedjen egymással. Az Ultomiris-t nem szabad rázni.
- Beadás előtt a hígított oldatot hagyni kell szobahőmérsékleten (18 °C–25 °C) felmelegedni, körülbelül 30 perc alatt.
- A hígított oldatot tilos mikrohullámú sütőben vagy szobahőmérsékleten kívül bármilyen egyéb hőforrással melegíteni.
- Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt részt ki kell dobni.
- Elkészítése után az oldatot azonnal be kell adni. Az infúziót 0,2 µm pórusméretű szűrőn keresztül kell beadni.
- Amennyiben hígítás után nem használják fel azonnal, a gyógyszer tárolásának időtartama 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, illetve szobahőmérsékleten az 4 órát, az infúzió várható időtartamát is figyelembe véve.

3- Beadás

- Az Ultomiris-t nem szabad intravénás lökés vagy bólus injekcióban beadni.
- Az Ultomiris kizárólag intravénás infúzió formájában adható be.
- Az Ultomiris hígított oldatát intravénás infúzióban, körülbelül 45 perc alatt kell beadni fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során az Ultomiris hígított oldatát nem szükséges fénytől védeni.

A beteg állapotát az infúzió beadását követő egy órán át monitorozni kell. Amennyiben az Ultomiris beadása alatt nemkívánatos esemény lép fel, az infúzió lassítható vagy leállítható, az orvos megítélésétől függően.

4- Különleges kezelési és tárolási előírások
Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
ravulizumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ultomiris alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ultomiris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ultomiris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Ultomiris?
Az Ultomiris a ravulizumab hatóanyagot tartalmazó gyógyszer, amely az úgynevezett monoklonális antitestek (ellenanyagok) gyógyszercsoportba tartozik, amelyek a szervezetben található speciális célfehérjéhez kötődnek. A ravulizumabot úgy tervezték, hogy a C5 komplement fehérjéhez kötődjön, amely része a szervezet védelmi rendszerének, az úgynevezett komplementrendszernek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Ultomiris?
Az Ultomiris-t felnőtt betegeknél és legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél alkalmazzák az úgynevezett paroxizmális nokturnális hemoglobinuriában (PNH), ideértve a komplementgátlóval nem kezelt betegeket és azokat a betegeket is, akik ekulizumabot kaptak a megelőző legalább 6 hónapig. A PNH-ban szenvedő betegeknél a komplementrendszer fokozottan aktív, megtámadja a vörösvértesteket, ami alacsony vörösvértestszámhoz (vérszegénység), fáradtsághoz, funkcionális zavarhoz, fájdalomhoz, hasi fájdalomhoz, sötét színű vizelethez, légszomjhoz, nyelési nehézséghez, merevedési zavarhoz és vérrögök kialakulásához vezethet. Azáltal, hogy a gyógyszer a C5 komplement-fehérjéhez kötődik és gátolja azt, megakadályozhatja, hogy a komplementfehérjék megtámadják a vörösvértesteket, ily módon kezelve a betegség tüneteit.

Az Ultomiris-t ezen kívül a vérképzőrendszert és a vesét érintő, úgynevezett atípusos hemolitikus urémiás szindrómában (aHUS) szenvedő felnőtt betegeknél és legalább 10 kg testtömegű gyermekeknél is alkalmazzák, ideértve a komplementgátlóval nem kezelt betegeket és azokat a betegeket is, akik ekulizumabot kaptak a megelőző legalább 3 hónapig. Az aHUS-ban szenvedő betegeknél a vesét és a vérereket, beleértve a vérlemezkéket érintő gyulladásos folyamat jöhet létre, amely alacsony vérsejtszámhoz (trombocitopénia és vérszegénység), csökkent vagy megszűnő veseműködéshez, vérrögök képződéséhez, fáradtságérzéséhez és a mindennapi tevékenységek nehéz elvégzéséhez vezethet. Az Ultomiris megakadályozhatja a szervezet gyulladásos válaszát és annak képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a saját, sérülékeny vérereit, és így kontrollálja a betegség tüneteit, beleértve a vesék sérülését is.

Az Ultomiris-t ezen kívül az izmokat érintő betegségben, úgynevezett generalizált miaszténia gráviszban (gMG) szenvedő felnőttek kezelésére is alkalmazzák. A gMG-ben szenvedő betegek izmait megtámadhatja és károsíthatja az immunrendszer, ami jelentős izomgyengeséghez, látáskárosodáshoz és csökkent mozgásképességhez, légszomjhoz, extrém fáradtsághoz, félrenyelés kockázatához és a mindennapi élettevékenységek jelentős romlásához vezethet. Az Ultomiris az izom-összehúzódás javítása érdekében képes meggátolni a szervezet gyulladásos reakcióját és azt a képességét, hogy megtámadja és elpusztítsa a saját izmokat, ezáltal az Ultomiris csökkenti a betegség tüneteit és a betegségnek a mindennapi élettevékenységekre gyakorolt hatását. Az Ultomiris kifejezetten olyan betegeknek javallott, akik egyéb terápiákkal végzett kezelés ellenére tüneteket mutatnak.

Az Ultomiris-t felnőtt betegeknél a központi idegrendszer egy betegsége, az úgynevezett neuromielitisz optika spektrumbetegség (NMOSD) kezelésére is alkalmazzák, amely túlnyomórészt a szemidegeket és a gerincvelőt érinti. NMOSD-ben szenvedő betegeknél a nem megfelelően működő immunrendszer megtámadja és károsítja a szemideget és a gerincvelőt, ami az egyik vagy mindkét szemen kialakuló látásvesztéshez, illetve a láb vagy a kar gyengeségéhez vagy mozgásképességének elvesztéséhez, fájdalmas görcsökhöz, az érzékelés megszűnéséhez, a húgyhólyag és a bél működésének problémáihoz és a mindennapi tevékenységek során jelentős nehézségekhez vezethet. Az Ultomiris képes meggátolni a szervezet rendellenes immunválaszát és a folyamatot, amellyel megtámadja és elpusztítja a szemidegeket és a gerincvelőt, csökkentve ezáltal a visszaesés vagy az NMOSD-roham kockázatát.

2. Tudnivalók az Ultomiris alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ultomiris-t:
- ha allergiás a ravulizumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha nem részesült meningokokkusz fertőzés elleni védőoltásban;
- ha meningokokkusz fertőzésben szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Ultomiris alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A meningokokkusz és egyéb *Neisseria*-fertőzések tünetei
Mivel a gyógyszer blokkolja a szervezet fertőzésekkel szembeni védelmét biztosító rendszer egy részét, a komplement rendszert, az Ultomiris alkalmazása növeli a *Neisseria meningitidis* által okozott meningokokkusz-fertőzés kockázatát. Ezek az agyhártyákat érintő súlyos fertőzések, amelyek az agyvelő gyulladását (enkefalitisz) okozzák, és a vérkeringésen keresztül az egész szervezetre kiterjedhetnek (szepszis).

Az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt egyeztessen kezelőorvosával annak biztosítása érdekében, hogy a kezelés megkezdése előtt legalább 2 héttel megkapja a *Neisseria meningitidis* elleni védőoltást. Ha Ön nem kaphatja meg a védőoltást 2 héttel korábban, kezelőorvosa a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumokat rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át. Győződjön meg róla, hogy a meningokokkusz ellen kapott védőoltása még védettséget biztosít. Azzal is tisztában kell lennie, hogy a védőoltás nem mindig akadályozza meg az ilyen típusú fertőzés kialakulását. Kezelőorvosa az országos ajánlásokkal összhangban kiegészítő intézkedéseket vehet fontolóra a fertőzés megelőzése érdekében.

<u>A meningokokkusz-fertőzés tünetei</u>

Mivel nagyon fontos, hogy az Ultomiris-szel kezelt betegeknél gyorsan felismerjék és kezeljék a meningokokkusz-fertőzést, kapni fog egy „Betegkártyát”, amely tartalmazza a meningokokkusz-fertőzésre/szepszisre/enkefalitiszre jellemző jelek és tünetek felsorolását, és ezt a kártyát mindig magánál kell hordania.
Ha a következő tünetek bármelyikét észleli, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:
- fejfájás hányingerrel vagy hányással;
- fejfájás és láz;

- fejfájás nyak- vagy hátmerevséggel;
- láz;
- láz és bőrkiütés;
- zavartság;
- izomfájdalmak, amelyekhez influenzaszerű tünetek társulnak;
- fényérzékenység.

A meningokokkusz-fertőzés kezelése utazás során

Ha olyan helyre utazik, ahol nem tudja kezelőorvosával felvenni a kapcsolatot, vagy átmenetileg nem tud orvosi kezeléshez jutni, kezelőorvosa felírhat Önnek egy antibiotikumot a *Neisseria meningitidis* ellen, hogy magával vigye. Ha a fent ismertetett tünetek bármelyikét tapasztalja, az előírásnak megfelelően antibiotikum-kúrát kell tartania. Ne feledje, hogy a lehető leghamarabb orvoshoz kell fordulnia, még akkor is, ha az antibiotikumok beszedése után jobban érzi magát!

Fertőzések
Az Ultomiris alkalmazásának megkezdése előtt tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen fertőzése van.

Infúzióval kapcsolatos reakciók
Az Ultomiris beadásakor infúzióval (cseppinfúzióval) szembeni reakciókat (infúziós reakciót) tapasztalhat, például fejfájást, derékfájdalmat és infúzióval összefüggő fájdalmat. Egyes betegeknél jelentkezhet allergiás vagy túlérzékenységi reakció (beleértve a nehézlégzést vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakciót, az anafilaxiát is).

Gyermekek és serdülők
A 18 évesnél fiatalabb betegeket *Haemophylus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések elleni védőoltásban kell részesíteni.

Idősek
Nincs szükség speciális óvintézkedésre a 65 éves és idősebb betegek kezelése során, bár az Ultomiris-szel PNH-ban, aHUS-ban vagy NMOSD-ben szenvedő idős betegekkel kapcsolatban korlátozottan állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalatok.

Egyéb gyógyszerek és az Ultomiris
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Fogamzóképes korban lévő nők

A gyógyszernek a születendő gyermekre gyakorolt hatása nem ismert. Ezért azoknál a nőknél, akiknél fennáll a teherbe esés lehetősége, fogamzásgátlást kell alkalmazni a kezelés alatt, valamint a kezelés után legalább 8 hónapon át.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az Ultomiris alkalmazása nem ajánlott terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes korú nők esetében.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Ultomiris nátriumot tartalmaz
A 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátriumklorid-oldattal hígított gyógyszer 0,18 g nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz a maximális adagot jelentő 72 ml-ben. Ez megfelel a felnőtteknek ajánlott maximális napi nátriumbevitel 9,1%-ának.
Ezt figyelembe kell vennie, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

Az Ultomiris poliszorbátot tartalmaz
Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 1,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Mondja el kezelőorvosának, ha Önnek bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ultomiris-t?

Kezelőorvosa legalább 2 héttel az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt meningokokkusz fertőzés elleni védőoltást fog Önnek adni, amennyiben előzőleg nem kapott ilyet, vagy a már korábbi védőoltásának a hatása elmúlt. Ha Ön nem kaphatja meg a védőoltást legalább 2 héttel az Ultomiris-kezelés megkezdése előtt, a kezelőorvosa a fertőzés kockázatának csökkentése érdekében antibiotikumokat rendel a védőoltás beadását követő 2 héten át.
Kezelőorvosa (amennyiben erre eddig nem került sor) a 18 évnél fiatalabb gyermekének védőoltást fog adni a *Haemophylus influenzae* és pneumococcus baktériumok okozta fertőzések ellen a különböző korcsoportokra vonatkozó országos védőoltási ajánlásoknak megfelelően.

A helyes használatra vonatkozó utasítások
Az Ultomiris adagját kezelőorvosa fogja kiszámítani az Ön testtömegétől függően, az 1. táblázatban foglaltak szerint. Az első adag az úgynevezett telítő adag. A telítő adag beadását követő két hét elteltével Ön fenntartó Ultomiris adagot kap, amit a 20 kg fölötti testtömegű betegeknél 8 hetente, a 20 kg-nál alacsonyabb testtömegű betegeknél pedig 4 hetente megismételnek.

Ha Önt korábban egy másik PNH, aHUS, gMG vagy NMOSD elleni gyógyszerrel, az ekulizumabbal kezelték, két héttel az utolsó ekulizumab infúzió után kell megkapnia a telítő adagot.

1. táblázat: Az Ultomiris testtömeg alapú adagolási rendje

Testtömegtartomány (kg)	Telítő adag (mg)	Fenntartó adag (mg)
10 és kevesebb mint 20 között[a]	600	600
20 és kevesebb mint 30 között[a]	900	2100
30 és kevesebb mint 40 között[a]	1200	2700
40 és kevesebb mint 60 között	2400	3000
60 és kevesebb mint 100 között	2700	3300
100 fölött	3000	3600

[a] Csak PNH-ban és aHUS-ban szenvedő betegek esetén.

Az Ultomiris-t infúzióban (cseppinfúzióban) adják be egy vénába. Az infúzió beadása körülbelül 45 percet vesz igénybe.

Ha az előírtnál több Ultomiris-t kapott
Ha azt gyanítja, hogy véletlenül az előírtnál nagyobb Ultomiris adagot kapott, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

Ha elmulasztja az Ultomiris beadásának időpontját
Ha elfelejt elmenni a kezelésre, kérjük, haladéktalanul kérjen tanácsot kezelőorvosától, és olvassa el a „Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását” című alábbi pontot.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását a PNH kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a PNH tüneteinek súlyosabb formában történő visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat,

és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kíséri az Ön állapotát legalább 16 héten keresztül.

Az Ultomiris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a vörösvértestek fokozott pusztulása, ami a következőket okozhatja:
- a vörösvértest-pusztulás egyik laboratóriumi markerének, a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének emelkedése,
- a vörösvértestszám jelentős mértékű esése (vérszegénység),
- sötét színű vizelet,
- fáradtság,
- hasi fájdalom,
- légszomj,
- nyelési nehézség,
- erektilis diszfunkció (impotencia)
- zavartság vagy az éberségben bekövetkező változás,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- a szérum kreatininszint megemelkedése (veseprobléma) vagy
- vérrögképződés (trombózis).

Ha a fenti tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, forduljon kezelőorvosához.

Ha idő előtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását az aHUS kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása az aHUS tüneteinek visszatérését eredményezheti. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

Az Ultomiris-kezelés leállításának kockázatai közé tartozik a kisebb erek fokozott mértékű károsodása, ami a következőket okozhatja:
- a vérlemezkék számának jelentős mértékű csökkenése (trombocitopénia),
- a vörösvértestek pusztulásának jelentős fokozódása,
- a vörösvértest-pusztulás egyik laboratóriumi markerének, a laktát-dehidrogenáz (LDH) szintjének emelkedése,
- csökkent vizeletürítés (veseproblémák),
- az Ön szérum kreatininszintjének emelkedése (veseproblémák),
- zavartság vagy az éberségben bekövetkező változás,
- látászavar,
- mellkasi fájdalom vagy mellkasi szorító érzés (angina),
- légszomj,
- hasi fájdalom, hasmenés vagy
- vérrögképződés (trombózis).

Ha a fenti tünetek bármelyike jelentkezik Önnél, forduljon kezelőorvosához.

Ha abbahagyja az Ultomiris alkalmazását a gMG kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása a gMG tüneteinek visszatérését eredményezheti. Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyja az Ultomiris alkalmazását. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, és elmagyarázza a kockázatokat. Kezelőorvosa gondosan figyelemmel kívánja majd kísérni az Ön állapotát.

Ha abbahagyja az Ultomiris alkalmazását az NMOSD kezelésére
Az Ultomiris-kezelés megszakítása vagy abbahagyása az NMOSD rosszabbodását és visszaesést idézhet elő. Kérjük, az Ultomiris abbahagyása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat és a kockázatokat. Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni kívánja majd az Ön állapotát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kezelőorvosa a kezelés előtt meg fogja Önnel beszélni a lehetséges mellékhatásokat, valamint elmagyarázza az Ultomiris alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Súlyos mellékhatások

A legsúlyosabb mellékhatás a meningokokkusz fertőzés, ideértve a meningokokkusz szepszist és a meningokokkusz enkefalitiszt.
Ha a meningokokkusz fertőzés bármely tünetét tapasztalja (lásd 2. pont: A meningokokkusz fertőzés tünetei), azonnal értesítse kezelőorvosát.

Egyéb mellékhatások

Ha nem biztos benne, mit jelentenek az alábbi mellékhatások, kérje meg kezelőorvosát, hogy magyarázza el Önnek.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):
- fejfájás,
- szédülés,
- hasmenés, hányinger, hasi fájdalom,
- láz, fáradtságérzés (kimerültség),
- felső légúti fertőzés,
- közönséges nátha (nazofaringitisz),
- hátfájás, ízületi fájdalom (artralgia),
- húgyúti fertőzés.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- hányás, gyomorpanaszok étkezés után (diszpepszia),
- csalánkiütés, bőrkiütés, bőrviszketés (pruritusz),
- izomfájdalom (mialgia) és izomgörcsök,
- influenzaszerű tünetek, hidegrázás, gyengeség (aszténia),
- infúzióval kapcsolatos reakció,
- allergiás reakció (túlérzékenység).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):
- meningokokkusz fertőzés,
- nehézlégzést vagy szédülést okozó súlyos allergiás reakció (anafilaxiás reakció),
- disszeminált gonokokkusz-fertőzés.

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül.
A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ultomiris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal végzett hígítás után a gyógyszert azonnal, ha hűtve tárolták, akkor 24 órán belül, ha pedig szobahőmérsékleten, akkor 4 órán belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ultomiris?

- A készítmény hatóanyaga a ravulizumab. Az oldat injekciós üvegenként 300 mg ravulizumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: dibázikus nátrium-foszfát-heptahidrát, monobázikus nátrium-foszfát-monohidrát, poliszorbát 80, arginin, szacharóz, injekcióhoz való víz

Ez a gyógyszer nátriumot tartalmaz (lásd 2. pont: „Az Ultomiris nátriumot tartalmaz”).

Milyen az Ultomiris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Ultomiris oldatos infúzióhoz való koncentrátum formájában kerül forgalomba (3 ml-es injekciós üvegben – 1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés).
Az Ultomiris áttetsző, tiszta vagy kissé sárgás színű, szemcsés anyagoktól gyakorlatilag mentes oldat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
Alexion Europe SAS
103-105 rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
Franciaország

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

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

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

Egyesült Királyság

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

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

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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

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

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

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

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

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

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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

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

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

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

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

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

Portugal
Alexion 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

Κύπρος
Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások
A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (http://www.ema.europa.eu/) található.

<----------->
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Egészségügyi szakembereknek szóló használati utasítás
Az Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz kezelése

1- Milyen kiszerelésben kerül forgalomba az Ultomiris?
Az Ultomiris injekciós üvegenként 300 mg hatóanyagot tartalmaz a készítmény 3 ml-es oldatában.

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

2- Beadás előtt
A hígítást a helyes gyakorlatra vonatkozó szabályoknak megfelelően kell végezni, különös tekintettel az aszepszis szabályainak betartására.

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában az Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény nem keverhető az Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítménnyel.

Az Ultomiris-t képzett egészségügyi szakembernek, aszeptikus technika alkalmazásával kell előkészítenie a beadáshoz.
- Vizuálisan ellenőrizze az Ultomiris oldatot, hogy látható-e benne részecske vagy elszíneződés.
- Steril fecskendővel szívja fel a szükséges mennyiségű Ultomiris-t az injekciós üveg(ek)ből.
- Az ajánlott adagot egy infúziós zsákba fecskendezze.
- Hígítsa az Ultomiris-t 50 mg/ml-es végkoncentrációra (a kiindulási koncentráció felére), megfelelő mennyiségű 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot adva az infúzióhoz, az alábbi táblázatban szereplő utasítások szerint.

1. táblázat: A telítő dózis beadásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Telítő dózis (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 10 – < 20[c]	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 – < 30[c]	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 – < 40[c]	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 – < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 – < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.
[c] Csak PNH és aHUS javallat esetén.

2. táblázat: A fenntartó adagok alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Fenntartó adag (mg)	Az Ultomiris térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 10 – < 20[c]	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 – < 30[c]	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 – < 40[c]	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 – < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 – < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

[a] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.

[c] Csak PNH és aHUS javallat esetén.

3. táblázat: A kiegészítő dózisok alkalmazásának tájékoztató táblázata

Testtömeg-tartomány (kg)[a]	Kiegészítő dózis (mg)	Az ULTOMIRIS térfogata (ml)	A NaCl hígítószer térfogata[b] (ml)	Össztérfogat (ml)	Az infúzió minimális időtartama perc (óra)
≥ 40 – < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 – < 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] Testtömeg a kezelés időpontjában
[b] Az Ultomiris kizárólag 9 mg/ml (0,9%-os) koncentrációjú nátrium-klorid-oldattal hígítható.

- A hígított Ultomiris oldatot tartalmazó infúziós zsákot óvatosan rázza fel, hogy a gyógyszer és a hígítószer alaposan elegyedjen egymással. Az Ultomiris-t nem szabad rázni.
- Beadás előtt a hígított oldatot hagyni kell szobahőmérsékleten (18 °C–25 °C) felmelegedni, körülbelül 30 perc alatt.
- A hígított oldatot tilos mikrohullámú sütőben vagy szobahőmérsékleten kívül bármilyen egyéb hőforrással melegíteni.
- Az injekciós üvegben megmaradt, fel nem használt részt ki kell dobni.
- Elkészítése után az oldatot azonnal be kell adni. Az infúziót 0,2 µm pórusméretű szűrőn keresztül kell beadni.
- Amennyiben hígítás után nem használják fel azonnal, a gyógyszer tárolásának időtartama 2 °C–8 °C-on nem haladhatja meg a 24 órát, illetve szobahőmérsékleten az 4 órát, az infúzió várható időtartamát is figyelembe véve.

3- Beadás

- Az Ultomiris-t nem szabad intravénás lökés vagy bólus injekcióban beadni.
- Az Ultomiris kizárólag intravénás infúzió formájában adható be.
- Az Ultomiris hígított oldatát intravénás infúzióban, körülbelül 45 perc alatt kell beadni fecskendő típusú pumpával vagy infúziós pumpával. A betegnek történő beadás során az Ultomiris hígított oldatát nem szükséges fénytől védeni.

A beteg állapotát az infúzió beadását követő egy órán át monitorozni kell. Amennyiben az Ultomiris beadása alatt nemkívánatos esemény lép fel, az infúzió lassítható vagy leállítható, az orvos megítélésétől függően.

4- Különleges kezelési és tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.