

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentratas infuziniam tirpalui
Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ultomiris sudėtyje yra ravulizumabo, išgaunamo iš kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) ląstelių kultūros naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename 3 ml flakone yra 300 mg ravulizumabo (100 mg/ml).
Praskiedus, galutinė infuzinio tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Natris (4,6 mg viename 3 ml flakone), polisorbatas 80 (1,5 mg viename flakone)

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentratas infuziniam tirpalui

Kiekviename 11 ml flakone yra 1 100 mg ravulizumabo (100 mg/ml).
Praskiedus, galutinė infuzinio tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas:

Natris (16,8 mg viename 11 ml flakone), polisorbatas 80 (5,5 mg viename flakone)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas)

Puskaidris, skaidrus arba šiek tiek gelsvos spalvos tirpalas, kurio pH 7,4, osmolališkumas – maždaug 250-350 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija (PNH)

Ultomiris skirtas suaugusiems pacientams ir vaikams, kurių kūno svoris 10 kg ar didesnis, sergantiems PNH, gydyti:

- pacientams, kuriems buvo hemolizė su didelį ligos aktyvumą rodančiu (-iais) klinikiniu (-iais) simptomu (-ais);
- pacientams, kurie išliko stabilios klinikinės būklės, prieš tai juos gydžius ekulizumabu mažiausiai 6 paskutinius mėnesius.

Atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS)

Ultomiris skirtas suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems 10 kg arba daugiau, sergantiems aHUS, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriais arba kurie buvo gydomi ekulizumabu bent 3 mėnesius ir kuriems nustatytas atsakas į ekulizumabą, gydyti.

Generalizuota miastenija (GM)

Ultomiris skirtas standartiniam gydymui papildyti GM sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatoma antikūnų prieš acetilcholino receptorius (AChR).

Optinio neuromielito spektro sutrikimas (angl. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD*)

Ultomiris skirtas *NMOSD* sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems nustatoma antikūnų prieš akvaporiną-4 (AQP4), gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ravulizumabą turi sulašinti sveikatos priežiūros specialistas, prižiūrint gydytojui, turinčiam pacientų, kuriems pasireiškia hematologinių, inkstų, nervų ir raumenų arba nervų sistemos uždegiminių sutrikimų, gydymo patirties.

Galima apsvarstyti galimybę atlikti infuziją namuose pacientams, kurie gerai toleravo infuzijas gydymo įstaigoje. Pacientai dėl infuzijų atlikimo jiems namuose turi apsispręsti po to, kai šią galimybę įvertins ir rekomenduos gydantis gydytojas. Infuzijas namuose turi atlikti kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas.

Dozavimas

Suaugę pacientai, sergantys PNH, aHUS, GM arba NMOSD

Rekomenduojamą dozavimo režimą sudaro įsotinamoji dozė, po kurios leidžiama palaikomosios dozės infuzija į veną. Skiriamos dozės nustatomos remiantis paciento kūno svoriu, kaip nurodyta 1 lentelėje. Suaugusiems pacientams (≥ 18 metų) palaikomąsias dozes reikia skirti kartą per 8 savaites, pradedant praėjus 2 savaitėms nuo įsotinosios dozės suleidimo.

Dozavimo režimas retkarčiais gali skirtis ± 7 dienomis nuo numatytos infuzijos dienos (išskyrus pirmąją palaikomąją ravulizumabo dozę), tačiau tolesnę dozę reikia skirti pagal pradinę grafiką.

1 lentelė. Pagal svorį nustatytas ravulizumabo dozavimo režimas suaugusiems pacientams, sveriantiems 40 kg arba daugiau

Kūno svorio intervalas (kg)	Įsotinamoji dozė (mg)	Palaikomoji dozė (mg)*	Dozavimo intervalas
nuo ≥ 40 iki < 60	2 400	3 000	kas 8 savaites
nuo ≥ 60 iki < 100	2 700	3 300	kas 8 savaites
≥ 100	3 000	3 600	kas 8 savaites

* Pirmoji palaikomoji dozė skiriama praėjus 2 savaitėms po įsotinosios dozės

Nurodymai, kaip pradėti gydymą pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriais arba kuriems gydymas ekulizumabu keičiamas kitu gydymu, pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Nurodymai, kaip pradėti gydymą ravulizumabu

Populiacija	Pagal svorį nustatyta įsotinamoji ravulizumabo dozė	Pirmosios pagal svorį nustatytos palaikomosios ravulizumabo dozės vartojimo laikas
Šiuo metu gydymas ravulizumabu arba ekulizumabu netaikomas	Pradedant gydymą	Praėjus 2 savaitėms po įsotinosios ravulizumabo dozės
Šiuo metu gydomi ekulizumabu	Kitos numatytos ekulizumabo dozės vartojimo metu	Praėjus 2 savaitėms po įsotinosios ravulizumabo dozės

PNH arba aHUS sergantys vaikų populiacijos pacientai

Vaikų populiacijos pacientai, kurių kūno svoris ≥ 40 kg

Šiuos pacientus reikia gydyti pagal suaugusiųjų dozavimo rekomendacijas (žr. 1 lentelę).

Vaikų populiacijos pacientai, kurių kūno svoris nuo ≥ 10 kg iki < 40 kg

Vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems nuo ≥ 10 kg iki < 40 kg, pagal svorį parenkamos dozės ir dozavimo intervalai parodyti 3 lentelėje.

Pacientams, pereinantiems nuo ekulizumabo prie ravulizumabo, įsotinamąją ravulizumabo dozę reikia skirti, praėjus 2 savaitėms nuo paskutinės ekulizumabo infuzijos, po to palaikomąsias dozes skirti pagal dozavimo pagal svorį režimą, kaip nurodyta 3 lentelėje, pradedant praėjus 2 savaitėms nuo įsotinosios dozės suleidimo.

3 lentelė. Ravulizumabo dozavimo pagal svorį režimas PNH arba aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg

Kūno svorio intervalas (kg)	Įsotinamoji dozė (mg)	Palaikomoji dozė (mg)*	Dozavimo intervalas
Nuo ≥ 10 iki < 20	600	600	Kas 4 savaites
Nuo ≥ 20 iki < 30	900	2 100	Kas 8 savaites
Nuo ≥ 30 iki < 40	1 200	2 700	Kas 8 savaites

* Pirmoji palaikomoji dozė skiriama, praėjus 2 savaitėms po įsotinosios dozės

Ravulizumabo vartojimas PNH sergantiems vaikų populiacijos pacientams, sveriantiems mažiau nei 30 kg, neiširtas. Dozavimo rekomendacijos šiems pacientams yra pagrįstos dozavimu aHUS sergantiems vaikų populiacijos pacientams, remiantis farmakokinetikos / farmakodinamikos (FK/FD) duomenimis, turimais apie aHUS ir PNH sergančius pacientus, gydytus ravulizumabu.

PNH yra lėtinė liga, todėl gydymą ravulizumabu rekomenduojama tęsti visą gyvenimą, nebent kliniškai indikuotina nutraukti gydymą ravulizumabu (žr. 4.4 skyrių).

Sergant aHUS, gydymas ravulizumabu siekiant šalinti trombinės mikroangiopatijos (TMA) pasireišimo požymius turi trukti mažiausiai 6 mėnesius, po to gydymo trukmė turi būti atskirai nustatyta kiekvienam pacientui. Pacientams, kuriems yra didesnė TMA pasikartojimo rizika, nustatyta gydančio sveikatos priežiūros paslaugų teikėjo (arba pagal klinikines indikacijas), gali pririekti ilgalaikio gydymo (žr. 4.4 skyrių).

GM arba NMOSD sergančių suaugusių pacientų gydymas ravulizumabu buvo tirtas tik ilgalaikio gydymo sąlygomis (žr. 4.4 skyrių).

Ravulizumabo vartojimas GM sergantiems pacientams, kurių būklė pagal Amerikos generalizuotos miastenijos fondo (angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America*, MGFA) klinikinę klasifikaciją buvo V klasės, neiširtas.

Papildomos dozės po gydymo pakeičiamąja kraujo plazmos terapija (angl. plasma exchange, PE), plazmafereze (angl. plasmapheresis, PP) arba intraveniniu imunoglobulinu (IVIg)

Nustatyta, kad pakeičiamoji kraujo plazmos terapija (PE), plazmaferezė (PP) ir intraveninis imunoglobulinas (IVIg) gali sumažinti ravulizumabo koncentraciją kraujo serume. Skiriant PE, PP arba IVIg, reikia skirti papildomą ravulizumabo dozę (4 lentelė).

4 lentelė. Papildoma ravulizumabo dozė po PP, PE arba IVIg

Kūno svorio intervalas (kg)	Paskutinė vartota ravulizumabo dozė (mg)	Papildoma dozė (mg), skiriama po kiekvienos PE arba PP intervencijos	Papildoma dozė (mg), skiriama užbaigus IVIg ciklą
nuo ≥ 40 iki < 60	2 400	1 200	600

Kūno svorio intervalas (kg)	Paskutinė vartota ravulizumabo dozė (mg)	Papildoma dozė (mg), skiriama po kiekvienos PE arba PP intervencijos	Papildoma dozė (mg), skiriama užbaigus IVIg ciklą
	3 000	1 500	
nuo ≥ 60 iki < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Papildomos ravulizumabo dozės vartojimo laikas		Per 4 valandas po kiekvienos PE arba PP intervencijos	Per 4 valandas po IVIg ciklo užbaigimo

Santrumpos: IVIg = intraveninis imunoglobulinas, kg = kilogramas, PE = pakeičiamoji kraujo plazmos terapija, PP = plazmaferezė

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

PNH, aHUS, GM arba *NMOSD* sergantiems pacientams, kuriems yra 65 metai ar daugiau, dozės koreguoti nereikia. Nėra įrodymų, kad gydant pagyvenusių žmonių populiaciją reikia specialių atsargumo priemonių, nors ravulizumabo vartojimo patirties atliekant klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo senyvi PNH, aHUS arba *NMOSD* sergantys pacientai, nepakanka.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Ravulizumabo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, neištirti, tačiau farmakokinetikos duomenys rodo, kad pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Ravulizumabo saugumas ir veiksmingumas mažiau kaip 10 kg sveriantiems vaikams, sergantiems aHUS ir PNH, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Ravulizumabo saugumas ir veiksmingumas GM arba *NMOSD* sergantiems vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Skirta tik infuzijai į veną.

Šį vaistinį preparatą reikia skirti per 0,2 μ m filtrą, jo negalima leisti į veną greita srove arba boliusine injekcija. Suleidę Ultomiris, praplaukite visą liniją 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu (USP).

Ultomiris koncentratas infuziniam tirpalui tiekiamas 3 ml ir 11 ml flakonuose, jį reikia praskiesti iki galutinės 50 mg/ml koncentracijos. Praskiedus, Ultomiris reikia skirti infuzija į veną, naudojant švirkšto tipo pompą arba infuzinę pompą ne greičiau kaip per 0,17-1,3 val. (10-75 minučių) laikotarpį, atsižvelgiant į kūno svorį (žr. 5 ir 6 lenteles toliau).

5 lentelė. Ultomiris dozės skyrimo greitis

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Įsotinamoji dozė (mg)	Mažiausia infuzijos trukmė minutėmis (valandomis)	Palaikomoji dozė (mg)	Mažiausia infuzijos trukmė minutėmis (valandomis)
nuo ≥ 10 iki $< 20^b$	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
nuo ≥ 20 iki $< 30^b$	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
nuo ≥ 30 iki $< 40^b$	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
nuo ≥ 40 iki < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
nuo ≥ 60 iki < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Kūno svoris gydymo metu.

^b Tik PNH ir aHUS indikacijoms.

6 lentelė. Papildomų Ultomiris dozių skyrimo greitis

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Papildoma dozė ^b (mg)	Mažiausia infuzijos trukmė minutėmis (valandomis)
nuo ≥ 40 iki < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
nuo ≥ 60 iki < 100	600	12 (0,20)
	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

^a Kūno svoris gydymo metu.

^b Apie papildomos ravulizumabo dozės parinkimą žr. 4 lentelėje.

Vaistinio preparato skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, pradėdant gydymą sergantys neišgydyta *Neisseria meningitidis* infekcija (žr. 4.4 skyrių).
- Pacientai, kurie nėra šiuo metu paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*, nebent jiems taikomas profilaktinis gydymas atitinkamais antibiotikais 2 savaites po skiepavimo (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Pavojinga meningokokinė infekcija

Dėl savo veikimo mechanizmo ravulizumabas padidina paciento imlumą meningokokinei infekcijai / sepsiui (*Neisseria meningitidis*). Meningokokinė liga gali atsirasti dėl bet kurios serogrupės (žr. 4.8 skyrių). Siekiant sumažinti infekcijos riziką, visus pacientus reikia paskiepyti nuo meningokokinių infekcijų likus bent 2 savaitėms iki gydymo ravulizumabu pradžios, nebent gydymo ravulizumabu uždelsimo rizika yra didesnė už galimą pavojų susirgti meningokokine infekcija. Pacientams, kurie gydymą ravulizumabu pradeda praėjus mažiau nei 2 savaitėms po skiepavimo nuo meningokokinės infekcijos, reikia skirti gydymą atitinkamais profilaktiniais antibiotikais 2 savaites po skiepavimo. Rekomenduojama paskiepyti visų turimų serogrupių, įskaitant A, C, Y, W135 ir B, vakcinomis, siekiant apsaugoti nuo dažniausiai pasitaikančių patogeninių meningokokų serogrupių. Pacientus reikia paskiepyti ir revakcinuoti pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires. Jeigu pacientas nuo gydymo ekulizumabu pereina prie kitokio gydymo, gydytojai turi patikrinti, ar skiepijimas nuo meningokokinės infekcijos atitinka galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.

Vakcinacijos gali neužtekti, kad būtų išvengta meningokokinės infekcijos. Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas. Yra duomenų apie pavojingų arba mirtinų meningokokinių infekcijų / sepsio atvejus pacientams, kurie buvo gydomi ravulizumabu, ir pacientams, kurie buvo gydomi kitais galutinio komplemento inhibitoriais. Visus pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia ankstyvųjų meningokokinės infekcijos ir sepsio požymių, nedelsiant įvertinti įtarus infekciją ir gydyti atitinkamais antibiotikais. Pacientus reikia informuoti apie šiuos požymius bei simptomus ir veiksmus, kurių reikia imtis nedelsiant kreipiantis medicininės pagalbos. Gydytojai pacientams turi pateikti paciento vadovą ir paciento kortelę.

Imunizacija

Prieš pradėdant gydymą ravulizumabu, pacientams rekomenduojama pradėti imunizaciją pagal galiojančias imunizacijos gaires.

Vakcinacija gali toliau aktyvinti komplementą. Todėl pacientams, sergantiems komplemento sukeltomis ligomis, gali pasireikšti sustiprėję pagrindinės jų ligos požymiai ir simptomai. Todėl po rekomenduojamos vakcinacijos reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia ligos simptomų.

Jaunesni nei 18 metų pacientai turi būti skiepiami nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinių infekcijų, griežtai laikantis nacionalinių vakcinacijos rekomendacijų kiekvienai amžiaus grupei.

Kitos sisteminės infekcijos

Gydymą ravulizumabu reikia atsargiai skirti pacientams, sergantiems aktyviomis sisteminėmis infekcijomis. Ravulizumabas blokuoja galutinio komplemento aktyvinimą, todėl pacientų jautrumas infekcijoms gali būti padidėjęs dėl *Neisseria* rūšių ir inkapsuliuotų bakterijų. Yra duomenų apie *Neisseria* rūšių (išskyrus *Neisseria meningitidis*) sukeltų sunkių infekcijų, įskaitant išplitusių gonokokinių infekcijų, atvejus.

Pacientams turi būti pateikiama informacija iš pakuotės informacinio lapelio, kad jie būtų geriau susipažinę su galinčiomis pasireikšti sunkiomis infekcijomis ir jų požymiais bei simptomais. Gydytojas turi informuoti pacientus apie gonorėjos profilaktiką.

Su infuzija susijusios reakcijos

Vartojant ravulizumabo, gali pasireikšti sisteminės su infuzija susijusios reakcijos ir alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių).

Sisteminės su infuzija susijusios reakcijos atveju, jeigu pasireiškė širdies ir kraujotakos nestabilumo arba kvėpavimo nepakankamumo požymių, reikia pertraukti ravulizumabo skyrimą ir pradėti taikyti atitinkamas palaikomąsias priemones.

PNH gydymo nutraukimas

Jeigu PNH sergančių pacientų gydymas ravulizumabu nutraukiamas, reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškė sunkios intravaskulinės hemolizės požymių ir simptomų, kuriuos galima nustatyti pagal LDH (laktatdehidrogenazės) aktyvumo padidėjimą, taip pat pagal staigų PNH klonų dydžio arba hemoglobino sumažėjimą, arba pagal pakartotinį nuovargio, hemoglobinurijos, pilvo skausmo, dusulio (dispnejos), sunkaus nepageidaujamo kraujagyslių reiškinių (įskaitant trombozę), disfagijos arba erekcijos disfunkcijos simptomų pasireišimą. Visus pacientus, kurių gydymas ravulizumabu nutraukiamas, reikia stebėti mažiausiai 16 savaičių, kad būtų galima aptikti hemolizę ir kitas reakcijas. Jeigu po gydymo nutraukimo pasireiškia hemolizės požymių ir simptomų, įskaitant padidėjusį LDH aktyvumą, reikia apsvarstyti galimybę iš naujo pradėti gydymą ravulizumabu.

aHUS gydymo nutraukimas

Specifinių duomenų apie gydymo ravulizumabu nutraukimą nėra. Ilgalaikio perspektyvinio stebimojo tyrimo metu nutraukus gydymą komplemento C5 inhibitoriumi (ekulizumabu), TMA pasikartojimo dažnis buvo 13,5 karto didesnis ir nustatyta inkstų funkcijos susilpnėjimo tendencija, palyginti su pacientais, kurie tęsė gydymą.

Jei pacientai turi nutraukti gydymą ravulizumabu, juos reikia nuolat atidžiai stebėti dėl TMA požymių ir simptomų. Tačiau stebėjimo gali nepakakti sunkioms TMA komplikacijoms numatyti ar išvengti.

TMA komplikacijos po gydymo nutraukimo gali būti nustatomos, jei pastebima bet kuris iš šių:

- Vienu metu gaunami bent 2 iš šių laboratorinių tyrimų rezultatų: trombocitų skaičiaus sumažėjimas 25 % ar daugiau, palyginti su pradiniu arba didžiausiu trombocitų skaičiumi gydymo ravulizumabu metu, kreatinino koncentracijos serume padidėjimas 25 % ar daugiau, palyginti su pradiniu arba mažiausiu rodikliu gydymo ravulizumabu metu, arba LDH aktyvumo padidėjimas serume 25 % ar daugiau, palyginti su pradiniu arba mažiausiu rodikliu gydymo ravulizumabu metu (rezultatai turi būti patvirtinti antru matavimu)

arba

- bet kuris iš šių TMA simptomų: pakitusi psichinė būklė, traukuliai ar kiti TMA požymiai ne inkstuose, įskaitant širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimus, perikarditą, virškinimo trakto simptomus / viduriavimą, arba trombozę.

Jei TMA komplikacijos atsiranda nutraukus ravulizumabo vartojimą, reikia apsvarstyti galimybę atnaujinti gydymą ravulizumabu, pradedant nuo įsotinamosios dozės ir palaikomosios dozės (žr. 4.2 skyrių).

GM gydymo nutraukimas

Atsižvelgiant į tai, kad GM yra lėtinė liga, reikia stebėti, ar pacientams, kuriems gydymas ravulizumabu yra naudingas, kuriems gydymas nutraukiamas, nepasireiškia pagrindinės ligos simptomų. Jeigu nutraukus gydymą pasireiškia GM simptomų, reikia apsvarstyti galimybę vėl pradėti gydymą ravulizumabu.

NMOSD gydymo nutraukimas

Atsižvelgiant į tai, kad NMOSD yra lėtinė liga, reikia stebėti, ar nutraukus gydymą pacientams, kuriems gydymas ravulizumabu yra naudingas, nepasireiškia NMOSD atkryčio simptomų. Jeigu nutraukus gydymą atsiranda NMOSD atkryčio simptomų, reikia apsvarstyti galimybę vėl pradėti gydymą ravulizumabu.

Gydymo ekulizumabu keitimas gydymu ravulizumabu

GM sergantiems pacientams, kurie nereaguoja į gydymą ekulizumabu patvirtinta dozavimo schema, gydymas ravulizumabu nerekomenduojamas.

Natrio kiekis

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, šio vaistinio preparato 72 ml didžiausioje dozėje yra 0,18 g natrio, tai atitinka 9,1 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Polisorbato 80 kiekis

Kiekviename šio vaistinio preparato 3 ml flakone yra 1,5 mg polisorbato 80, kiekviename 11 ml flakone yra 5,5 mg, tai atitinka 0,53 mg/kg arba mažiau, skiriant didžiausią dozę suaugusiems ir vaikams, sveriantiems daugiau kaip 10 kg. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Remiantis galimu slopinamuoju ravulizumabo poveikiu nuo komplemento priklausomam rituksimabo citotoksiškumui, ravulizumabas gali mažinti numatomą farmakodinaminį rituksimabo poveikį.

Ilgalaikis gydymas intraveniniais žmogaus imunoglobulinais (IVIg) gali trikdyti endosominio neonatalinio Fc receptoriaus (FcRn) vykdomo monokloninių antikūnų, pvz., ravulizumabo, recirkuliacijos mechanizmą ir taip mažinti ravulizumabo koncentraciją serume.

Vartojimo kartu su PE, PP arba IVIg rekomendacijos pateikiamos 4.2 skyriuje.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 8 mėnesius po gydymo.

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie ravulizumabo vartojimą nėštumo metu nėra.

Iš klinikinių toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su ravulizumabu neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Buvo atlikti toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su pelėmis, naudojant pelių surogatinę molekulę BB5.1, kuriais buvo vertinamas C5 blokados poveikis reprodukcinei sistemai. Šių tyrimų metu specifinio su tiriamu vaistiniu preparatu susijusio toksinio poveikio reprodukcijai nenustatyta. Žinoma, kad žmogaus imunoglobulino (IgG) prasiskverbia per žmogaus placentos barjerą, todėl ravulizumabas gali slopinti galutinio komplemento aktyvumą vaisiaus kraujotakoje.

Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Ravulizumabo vartojimą nėščioms moterims galima apsvarstyti, įvertinus rizikos ir naudos santykį.

Žindymas

Nežinoma, ar ravulizumabo išsiskiria į gydomų moterų pieną. Su pelėmis atliktais klinikiniais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais, naudojant pelių surogatinę molekulę BB5.1, nepageidaujamo poveikio jaunikliams, pasireiškiančio dėl gydomų veislinių patelių pieno vartojimo, nenustatyta.

Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti.

Kadangi daugelis vaistinių preparatų ir imunoglobulinų išsiskiria į gydomų moterų pieną ir gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, gydymo ravulizumabu metu ir 8 mėnesius po gydymo nutraukimo žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Specifinių poveikio vaisingumui ikiklinikinių tyrimų neatlikta.

Su pelėmis atliktais ikiklinikiniais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais, naudojant pelių surogatinę molekulę (BB5.1), nepageidaujamo poveikio gydomų patelių ar patinų vaisingumui nenustatyta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ultomiris gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Vartojant ravulizumabą dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos yra galvos skausmas (30,6 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (21,6 %), nosiaryklės uždegimas (20,4 %), viduriavimas (18,7 %), karščiavimas (17,7 %), pykinimas (15 %), artralgija (14,4 %), nugaros skausmas (13,6 %), nuovargis (13,3 %), pilvo skausmas (12,3 %), svaigulys (10,7 %) ir šlapimo takų infekcija (10,7 %). Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos yra meningokokinė infekcija (0,7 %), įskaitant meningokokinį sepsį, meningokokinį meningitą, meningokokinį encefalitą, meningokokinę infekciją (žr. 4.4 skyrių), ir išplitusi gonokokinė infekcija (0,2 %), įskaitant išplitusią gonokokinę infekciją ir gonokokinę infekciją.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

7 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos klinikiniais tyrimais ir iš poregistracinio laikotarpio patirties.

Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, kuris apibrėžiamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas $< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos mažėjančio sunkumo tvarka.

7 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos klinikiniais tyrimais ir remiantis poregistracinio laikotarpio duomenimis

MedDRA organų sistemos klasė	Labai dažnas (≥ 1/10)	Dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10)	Nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100)
Infekcijos ir infestacijos	Šlapimo takų infekcija ^a Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosiaryklės uždegimas		Meningokokinė infekcija ^b , išplitusi gonokokinė infekcija ^c
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas ^e	Anafilaksinė reakcija ^d
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, svaigulys		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas	Vėmimas, dispepsija	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Dilgėlinė, niežėjimas, išbėrimas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Artralgija, nugaros skausmas	Mialgija, raumenų spazmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas, nuovargis	Į gripą panašūs simptomai, šaltkrėtis, astenija	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		Su infuzija susijusi reakcija	

^a Šlapimo takų infekcija yra grupei bendras terminas, apimantis šiuos pasirinktinius terminus: šlapimo takų infekcija, bakterinė šlapimo takų infekcija, enterokokinė šlapimo takų infekcija ir ešerichijų sukelta šlapimo takų infekcija.

^b Meningokokinė infekcija apima meningokokinės infekcijos, meningokokinio sepsio, meningokokinio meningito ir meningokokinio encefalito tinkamiausias sąvokas.

^c Išplitusi gonokokinė infekcija apima išplitusios gonokokinės infekcijos ir gonokokinės infekcijos tinkamiausias sąvokas.

^d Apskaičiuota remiantis poregistracinio laikotarpio duomenimis.

^e „Padidėjęs jautrumas“ yra grupei bendra sąvoka, apimanti tinkamiausią sąvoką „padidėjęs jautrumas vaistui“ ir tinkamiausią sąvoką „padidėjęs jautrumas“.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Meningokokinė infekcija, sepsis ir (arba) encefalitas

Skiepijimas sumažina meningokokinį infekcijų pasireišimo riziką, tačiau šios rizikos nepašalina.

Klinikinių tyrimų metu < 1 % pacientų, skiriant gydymą ravulizumabu, pasireiškė pavojingos meningokokinės infekcijos; visi jie buvo suaugę pacientai, sergantys PNH arba NMOSD, kurie buvo paskiepyti.

Informacija apie įtariamos meningokokinės infekcijos profilaktiką ir gydymą pateikiama 4.4 skyriuje. Pacientams, gydomiems ravulizumabu, meningokokinės infekcijos pasireiškė kaip meningokokinis sepsis ir meningokokinis encefalitas. Pacientus reikia informuoti apie meningokokinės infekcijos požymius bei simptomus ir patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.

Su infuzija susijusios reakcijos

Klinikinių tyrimų metu su infuzija susijusios reakcijos buvo dažnos (≥ 1 %). Tarp šių reiškinių, kurie buvo lengvi arba vidutinio sunkumo bei trumpalaikiai, buvo nugaros skausmas, pilvo skausmas, raumenų spazmai, kraujospūdžio sumažėjimas, kraujospūdžio padidėjimas, karščiavimas su drebuliu,

galūnių diskomfortas, padidėjęs jautrumas (alerginė reakcija), disgeuzija (blogas skonis) ir mieguistumas. Dėl šių reakcijų gydymo ravulizumabu nutraukti nereikėjo.

Imunogeniškumas

PNH sergančių suaugusių pacientų tyrimų metu (N = 475), PNH sergančių vaikų populiacijos pacientų tyrimo metu (N = 13), aHUS tyrimų metu (N = 89), GM tyrimo metu (N = 86) ir *NMOSD* tyrimo metu (N = 58) nustatyti 2 (0,3 %) gydymo ravulizumabu metu atsiradusių antikūnų prieš vaistinį preparatą atvejai (1 PNH sergančiam suaugusiam pacientui ir 1 aHUS sergančiam suaugusiam pacientui). Šie antikūnai prieš vaistinį preparatą buvo trumpalaikio pobūdžio, mažo titro ir nekoreliavo su klinikiniu atsaku arba nepageidaujamais reiškiniais.

Vaikų populiacija

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija (PNH)

PNH sergantiems vaikams (N = 13, 9-17 metų), įtrauktiems į vaikų populiacijos pacientų, sergančių PNH, tyrimą (ALXN1210-PNH-304), saugumo savybių pobūdis atrodė panašus į PNH sergančių suaugusių pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, nustatytos PNH sergantiems vaikų populiacijos pacientams, buvo pilvo skausmas, pykinimas, nosiaryklės uždegimas ir galvos skausmas, kurie pasireiškė 3 pacientams (23,1 %).

Atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS)

Vaikams, turintiems aHUS požymių (N = 34, nuo 10 mėnesių iki mažiau nei 18 metų), kurie buvo įtraukti į ALXN1210-aHUS-312 tyrimą, ravulizumabo saugumo savybių pobūdis atrodė panašus į suaugusių pacientų, turinčių aHUS požymių. Saugumo duomenys skirtinguose vaikų amžiaus pogrupiuose atrodo panašūs. Saugumo duomenų jaunesnių kaip 2 metų amžiaus pacientų pogrupyje turima tik apie 4 pacientus. Vaikams dažniausiai nustatytos nepageidaujamos reakcijos (> 20 %) buvo karščiavimas, vėmimas, viduriavimas, galvos skausmas, nazofaringitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir pilvo skausmas.

Generalizuota miastenija (GM)

Ravulizumabo vartojimas pacientams vaikams, sergantiems GM, neištirtas.

Optinio neuromielito spektro sutrikimas (NMOSD)

Ravulizumabo vartojimas vaikų populiacijos pacientams, sergantiems *NMOSD*, neištirtas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pacientams, kurie perdozavo vaistinio preparato, reikia nedelsiant nutraukti infuziją ir atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių arba simptomų, bei pradėti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, komplemento inhibitoriai, ATC kodas – L04A J02.

Veikimo mechanizmas

Ravulizumabas yra monokloninis antikūnas IgG_{2/4K}, kuris išskirtinai jungiasi prie komplemento baltymo C5, taip slopindamas jo skilimą į C5a (prouždegiminį anafilatoksį) ir C5b (membraną atakuojančio komplekso [MAK arba C5b-9] pirminį subvienetą) ir neleisdamas susidaryti C5b-9. Ravulizumabas išlaiko ankstyvus komplemento aktyvinimo komponentus, kurie yra būtini mikroorganizmų opsonizacijai ir imuninių kompleksų klirensui.

Farmakodinaminis poveikis

3 fazės tyrimų metu PNH sergantiems suaugusiems pacientams ir vaikų populiacijos pacientams, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi, ir pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti ekulizumabu, iki pirmosios infuzijos pabaigos nustatytas tiesioginis, visiškas ir ilgalaikis laisvojo C5 serume (< 0,5 µg/ml koncentracijos) slopinimas, kuris išliko visą 26 savaičių gydymo laikotarpį visiems pacientams. Suaugusiems pacientams ir vaikų populiacijos pacientams, sergantiems aHUS, suaugusiems pacientams, sergantiems GM, bei suaugusiems pacientams, sergantiems *NMOSD*, taip pat nustatytas tiesioginis ir visiškas laisvojo C5 serume slopinimas iki pirmosios infuzijos pabaigos ir visą pirminio gydymo laikotarpį.

Pacientų, sergančių PNH, aHUS, GM ar *NMOSD*, farmakodinaminio atsako apimtis ir trukmė priklausė nuo ravulizumabo ekspozicijos. Laisvojo C5 koncentracija, mažesnė nei 0,5 µg/ml, koreliavo su didžiausia intravaskulinės hemolizės kontrole ir visišku galutinio komplemento aktyvumo slopinimu. GM sergantiems pacientams galutinio komplemento aktyvinimas sukelia MAK nusėdimą nervo-raumens jungties (NRJ) vietoje ir nervo-raumens signalo perdavimo sutrikimą. Sergant *NMOSD*, galutinio komplemento aktyvinimas lemia MAK susidarymą ir nuo C5a priklausomą uždegimą, astrocitų nekrozę bei aplinkinių glijos ląstelių ir neuronų pažeidimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija (PNH)

Ravulizumabo saugumas ir veiksmingumas PNH sergantiems suaugusiems pacientams buvo vertinami atliekant du atvirusius, atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamus 3 fazės tyrimus:

- anksčiau komplemento inhibitoriumi negydytų PNH sergančių suaugusių pacientų tyrimą;
- anksčiau ekulizumabu gydytų PNH sergančių suaugusių pacientų, kurie išliko stabilios klinikinės būklės, prieš tai juos gydžius ekulizumabu mažiausiai 6 mėnesius, tyrimą.

Ravulizumabo dozės buvo nustatomos laikantis 4.2 skyriuje pateikiamų dozavimo rekomendacijų (4 ravulizumabo infuzijos per 26 savaites), o ekulizumabas buvo skiriamas laikantis patvirtinto ekulizumabo dozavimo režimo – 600 mg kiekvieną savaitę pirmąsias 4 savaites, vėliau 900 mg kas 2 savaites (15 infuzijų per 26 savaites).

Prieš pradėdant arba pradėdant gydymą ravulizumabu arba ekulizumabu pacientai buvo paskiepijami nuo meningokokinės infekcijos arba 2 savaites po skiepijimo jiems profilaktiškai buvo skiriami atitinkami antibiotikai.

Nė viename iš 3 fazės tyrimų ryškių skirtumų tarp demografinių arba pradinių charakteristikų ravulizumabo ir ekulizumabo gydymo grupėse nenustatyta. Abiejuose 3 fazės tyrimuose 12 mėnesių kraujo perpylimo patirtis ravulizumabo ir ekulizumabo gydymo grupėse buvo panaši.

PNH sergančių suaugusių pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi, tyrimas (ALXN1210-PNH-301)

Pacientų, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi, tyrimas buvo 26 savaičių, daugiacentris, atvirasis, atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas 3 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 246 pacientai, kurie iki įtraukimo į tyrimą nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi; po to ilgalaikio tęstinio gydymo laikotarpiu visi pacientai vartojo ravulizumabą. Pacientams, tinkamiems dalyvauti šiame tyrime, turėjo būti didelis ligos aktyvumas, apibrėžiamas kaip LDH aktyvumas $\geq 1,5 \times$ viršutinė normos riba (VNR) atrankos metu, taip pat kai per pirmuosius 3 atrankos mėnesius buvo 1 arba daugiau toliau pateikiamų su PNH susijusių požymių arba simptomų: nuovargis, hemoglobinurija, pilvo skausmas, dusulys (dispėja), anemija (hemoglobino koncentracija < 10 g/dl), patirtas sunkus nepageidaujamas kraujagyslių reiškinys (įskaitant trombozę), disfunkcija ar erekcijos disfunkcija arba anksčiau atliktas eritrocitų masės (pRBC) perpylimas dėl PNH.

Abiejose gydymo grupėse daugiau nei 80 % pacientų kraujo perpylimas buvo atliktas per 12 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą. Didžioji dalis anksčiau komplemento inhibitoriumi negydytų pacientų populiacijos pradinio įvertinimo metu nustatyta didelė hemolizė; 86,2 % dalyvavusiems pacientams pasireiškė padidėjęs LDH aktyvumas $\geq 3 \times$ VNR, kuris yra tiesioginė intravaskulinės hemolizės matavimo priemonė sergant PNH.

8 lentelėje pateikiamos PNH sergančių pacientų, įtrauktų į anksčiau komplemento inhibitoriumi negydytų pacientų tyrimą, charakteristikos pradinio įvertinimo metu, ryškių kliniškai reikšmingų skirtumų gydymo grupėse nenustatyta.

8 lentelė. Anksčiau komplemento inhibitoriumi negydytų pacientų charakteristikos pradinio įvertinimo metu

Parametras	Statistika	Ravulizumabas (N = 125)	Ekulizumabas (N = 121)
Amžius (metai) PNH diagnozavimo metu	Vidurkis (SN) Mediana Min.; maks.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Amžius (metai) pirmosios tyrimo infuzijos metu	Vidurkis (SN) Mediana Min.; maks.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Lytis (n, %)	Vyrai Moterys	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
LDH aktyvumas iki gydymo	Vidurkis (SN) Mediana	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Pacientų, kuriems eritrocitų masės (pRBC) perpylimas buvo atliktas per 12 mėnesių iki pirmosios dozės, skaičius	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
pRBC vienetų, perpiltų per 12 mėnesių iki pirmosios dozės, skaičius	Iš viso Vidurkis (SN) Mediana	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Bendras PNH RBC klonų dydis	Mediana	33,6	34,2
Bendras PNH granulocitų klonų dydis	Mediana	93,8	92,4

Parametras	Statistika	Ravulizumabas (N = 125)	Ekulizumabas (N = 121)
Pacientai, kuriems yra bet kokia PNH būklė ^a prieš informuoto asmens sutikimą	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemija		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematurija arba hemoglobinurija		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplazinė anemija		41 (32,8)	38 (31,4)
Inkstų nepakankamumas		19 (15,2)	11 (9,1)
Mielodisplazinis sindromas		7 (5,6)	6 (5,0)
Nėštumo komplikacija		3 (2,4)	4 (3,3)
Kita ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

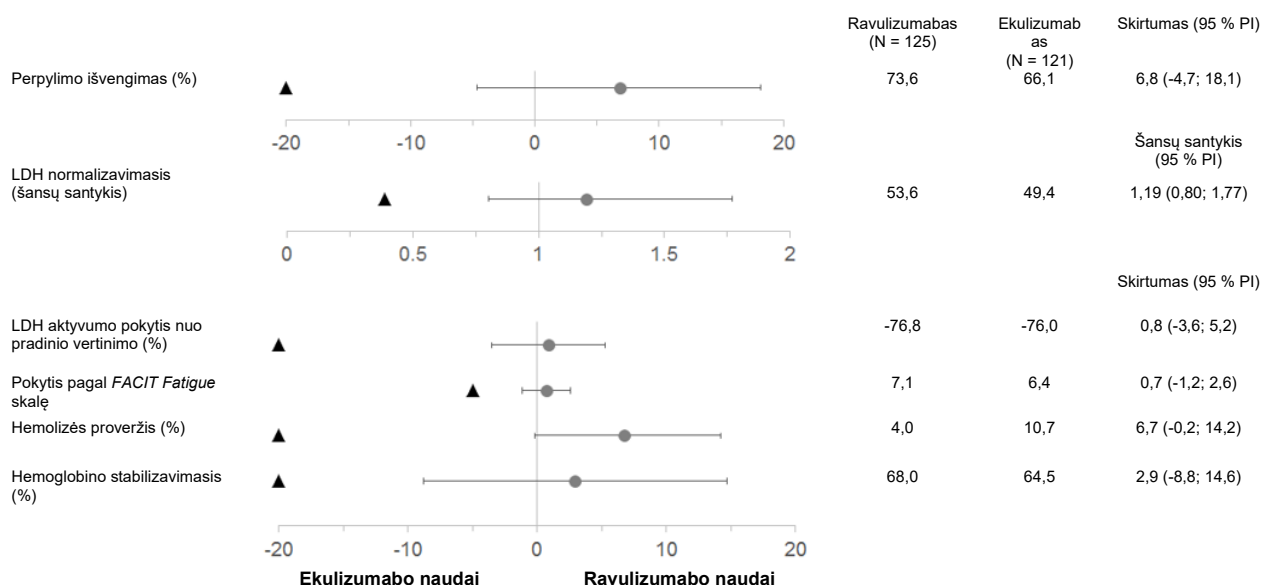
^a Remiantis ligos istorija.

^b Į „Kita“, kaip nurodyta tiriamojo duomenų anketos formoje, įėjo trombocitopenija, lėtinė inkstų liga ir pancitopenija, taip pat įvairios kitos būklės.

Gretutinės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo perpylimo išvengimas ir hemolizė, kurios vertinimas tiesiogiai susijęs su LDH aktyvumo normalizavimusi (LDH aktyvumas $\leq 1 \times \text{VNR}$; LDH VNR yra 246 V/l). Į pagrindines antrines vertinamąsias baigtis buvo įtrauktas procentinis LDH aktyvumo pokytis nuo pradinio vertinimo, gyvenimo kokybės pokytis (pagal *FACIT-Fatigue* skalę), pacientų, kuriems buvo hemolizės proveržis, dalis ir pacientų, kurių hemoglobinas stabilizavosi, dalis.

Ravulizumabas buvo ne mažesnio veiksmingumo nei ekulizumabas pagal abi gretutines pagrindines vertinamąsias baigtis – pRBC perpylimo išvengimas pagal protokole nurodytas gaires ir LDH aktyvumo normalizavimasis nuo 29 paros iki 183 paros, – ir pagal visas 4 pagrindines antrines vertinamąsias baigtis (1 pav.).

1 pav. Gretutinių pagrindinių ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė – visa analizės populiacija (anksčiau komplemento inhibitoriumi negydytų pacientų tyrimas)



Pastaba: juodas trikampis rodo ne mažesnio veiksmingumo ribas, o pilki taškai rodo taškinį įvertinimą.

Pastaba: LDH = laktatdehidrogenazė; PI = pasikliautinis intervalas; *FACIT* = angl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy* = lėtinių ligų gydymo funkcinis įvertinimas.

Į galutinę tyrimo veiksmingumo analizę buvo įtraukti visi kada nors ravulizumabu gydyti pacientai (n = 244), jų gydymo trukmės mediana buvo 1 423 dienos. Galutinė analizė patvirtino, kad pirminio vertinimo laikotarpiu stebėtas atsakas į gydymą ravulizumabu išliko viso tyrimo metu.

Anksčiau ekulizumabu gydytų pacientų tyrimas buvo 26 savaitių, daugiacentris, atvirasis, atsitiktinių imčių, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamas 3 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 195 PNH sergantys pacientai, kurie išliko stabilios klinikinės būklės ($LDH \leq 1,5 \times VNR$) po mažiausiai 6 paskutinius mėnesius trukusio gydymo ekulizumabu; po to, ilgalaikio tęstinio gydymo laikotarpiu, visi pacientai vartojo ravulizumabą.

Ravulizumabo ir ekulizumabo gydymo grupėse PNH ligos istorija buvo panaši. 12 mėnesių kraujo perpylimo patirtis ravulizumabo ir ekulizumabo gydymo grupėse buvo panaši ir daugiau nei 87 % pacientų abiejose gydymo grupėse per 12 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą perpylimas nebuvo atliktas. Vidutinis bendrasis PNH RBC klonų dydis buvo 60,05 %, vidutinis bendrasis PNH granulocitų klonų dydis buvo 83,30 %, o vidutinis bendrasis PNH monocitų klonų dydis buvo 85,86 %.

9 lentelėje pateikiamos PNH pacientų, įtrauktų į anksčiau ekulizumabu gydytų pacientų tyrimą, charakteristikos pradinio įvertinimo metu, ryškių kliniškai reikšmingų skirtumų gydymo grupėse nenustatyta.

9 lentelė. Anksčiau ekulizumabu gydytų pacientų charakteristikos pradinio įvertinimo metu

Parametras	Statistika	Ravulizumabas (N = 97)	Ekulizumabas (N = 98)
Amžius (metai) PNH diagnozavimo metu	Vidurkis (SN) Mediana Min.; maks.	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Amžius (metai) pirmosios tyrimo infuzijos metu	Vidurkis (SN) Mediana Min.; maks.	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Lytis (n, %)	Vyrai Moterys	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
LDH aktyvumas iki gydymo	Vidurkis (SN) Mediana	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Pacientų, kuriems per 12 mėnesių iki pirmosios dozės buvo atlikti pRBC / viso kraujo perpylimai, skaičius	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
pRBC / viso kraujo vienetų, perpiltų per 12 mėnesių iki pirmosios dozės, skaičius	Iš viso Vidurkis (SN) Mediana	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Pacientai, kuriems yra bet kokia PNH būklė ^a prieš informuoto asmens sutikimą	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemija		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematurija arba hemoglobinurija		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplazinė anemija		34 (35,1)	39 (39,8)
Inkstų nepakankamumas		11 (11,3)	7 (7,1)
Mielodisplazinis sindromas		3 (3,1)	6 (6,1)
Nėštumo komplikacija		4 (4,1)	9 (9,2)
Kita ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

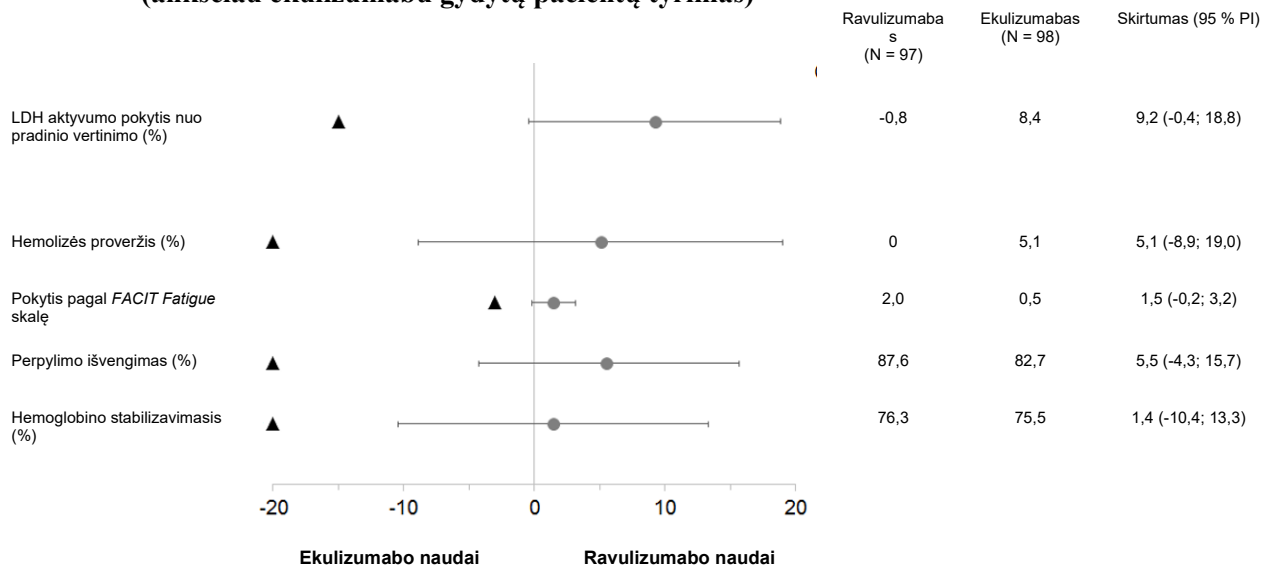
^a Remiantis ligos istorija.

^b Į „Kita“ kategoriją įėjo neutropenija, inkstų funkcijos sutrikimas ir trombopenija, taip pat įvairios kitos būklės.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo hemolizė, nustatyta pagal LDH aktyvumo procentinį pokytį nuo pradinio įvertinimo. Į antrines vertinamasias baigtis įėjo pacientų dalis, kuriai pasireiškė hemolizės proveržis, gyvenimo kokybė (pagal *FACIT-Fatigue* skalę), perpylimo išvengimas (*TA*) ir pacientų, kurių hemoglobinas stabilizavosi, dalis.

Ravulizumabas buvo ne mažesnio veiksmingumo nei ekulizumabas pagal LDH aktyvumo procentinio pokyčio nuo pradinio įvertinimo iki 183 paros pagrindinę vertinamąją baigtį ir pagal visas 4 pagrindines antrines vertinamasias baigtis (2 pav.).

2 pav. Pagrindinės ir antrinių vertinamųjų baigčių analizė – visa analizės populiacija (anksčiau ekulizumabu gydytų pacientų tyrimas)



Pastaba: juodas trikampis rodo ne mažesnio veiksmingumo ribas, o pilkas taškas rodo taškinį įvertinimą.

Pastaba: LDH = laktatdehidrogenazė; PI = pasikliautinasis intervalas.

Į galutinę tyrimo veiksmingumo analizę buvo įtraukti visi kada nors ravulizumabu gydyti pacientai (n = 192), jų gydymo trukmės mediana buvo 968 dienos. Galutinė analizė patvirtino, kad pirminio vertinimo laikotarpiu stebėtas atsakas į gydymą ravulizumabu išliko viso tyrimo metu.

Atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS)

Suaugusių pacientų, sergančių aHUS, tyrimas (ALXN1210-aHUS-311)

Suaugusiųjų tyrimas buvo daugiacentris, vienos grupės, 3 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems diagnozuotas aHUS, kurie prieš pradedant tyrimą nebuvo gydomi komplemento inhibitoriais ir turėjo trombinės mikroangiopatijos (TMA) požymių. Tyrimą sudarė 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpis ir pacientams buvo leista dalyvauti tęstinio gydymo fazėje iki 4,5 metų.

Iš viso buvo įtraukti 58 pacientai, kuriems patvirtintas aHUS. Pagal įtraukimo kriterijus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems pasireiškė TMA dėl dezintegrino ir metaloproteinazės su 1 tipo trombospondino motyvais 13 nario (ADAMTS13) trūkumo, su *Shiga* toksinu *Escherichia coli* susijęs hemolizinis ureminis sindromas (STEC HUS) ir genetinis kobalamino C apykaitos defektas. Du pacientai nebuvo įtraukti į visą analizės populiaciją dėl patvirtintos STEC HUS diagnozės.

Devyniasdešimt trims procentams pacientų pradinio įvertinimo metu buvo aHUS požymių ne inkstuose (širdies ir kraujagyslių, plaučių, centrinės nervų sistemos, virškinimo trakto, odos, skeleto raumenų) arba simptomų.

10 lentelėje pateikiami 56 suaugusių pacientų, dalyvavusių tyrime ALXN1210-aHUS-311, kurie sudarė visą analizės populiaciją, demografiniai rodikliai ir pradinės charakteristikos.

10 lentelė. Pradinės suaugusiųjų tyrimo charakteristikos

Parametras	Statistika	Ravulizumabas (N = 56)
Amžius pirmosios infuzijos metu (metai)	Vidurkis (SN) Min., maks.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Lytis Vyrų	n (%)	19 (33,9)
Rasė Azijiečiai Baltaodžiai Nežinoma / kita	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Anksčiau atlikta transplantacija	n (%)	8 (14,3)
Trombocitai ($10^9/l$) kraujyje	n Mediana (min., maks.)	56 95,25 (18; 473)
Hemoglobinas (g/l) kraujyje	n Mediana (min., maks.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (V/l) serume	n Mediana (min., maks.)	56 508,00 (229,5; 3 249)
aGFG (ml/min./1,73 m ²)	n (%) Mediana (min., maks.)	55 10,00 (4; 80)
Pacientai, kuriems taikoma dializė	N (%)	29 (51,8)
Pacientai po gimdymo	N (%)	8 (14,3)

Pastaba: procentinė dalis apskaičiuojama, atsižvelgiant į bendrą pacientų skaičių.

Santrumpos: aGFG = apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis; LDH = laktatdehidrogenazė; maks. = maksimalus; min. = minimalus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visišką TMA atsaką per 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpį, kurį rodo hematologinių rodiklių normalizavimas (trombocitų skaičius $\geq 150 \times 10^9/l$ bei LDH ≤ 246 V/l) ir ≥ 25 % nuo pradinio įvertinimo pagerėjęs kreatinino kiekio serume rodiklis. Pacientai turėjo atitikti kiekvieną visišką TMA atsako kriterijų, atliekant 2 atskirus vertinimus su mažiausiai 4 savaitių (28 dienų) pertrauka ir atliekant bet kokius tarpinius matavimus.

Visiškas TMA atsakas nustatytas 30 iš 56 pacientų (53,6 %) per 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpį, kaip parodyta 11 lentelėje.

11 lentelė. Visiškas TMA atsakas ir visišką TMA atsako komponentų analizė 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpiu (ALXN1210-aHUS-311)

	Iš viso	Pacientas, kuriam nustatytas atsakas į gydymą	
		n	Dalis (95 % PI) ^a
Visiškas TMA atsakas	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Visiško TMA atsako komponentai			
Trombocitų skaičiaus normalizavimas	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
LDH normalizavimas	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
≥ 25 % nuo pradinio įvertinimo pagerėjęs kreatinino kiekio serume rodiklis	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Hematologinių rodiklių normalizavimas	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a Dalies 95 % PI buvo pagrįsti asimptotiniu Gauso aproksimacijos metodu su tęstinumo korekcija.

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; LDH = laktatdehidrogenazė; TMA = trombinė mikroangiopatija.

Tęstinio gydymo laikotarpiu dar šešiems pacientams visišką TMA atsaką pasireiškė 169, 302, 401, 407, 1 247 ir 1 359 dienomis, todėl iki tyrimo pabaigos bendrasis visišką TMA atsakas buvo

pasireiškęs 36 iš 56 pacientų (64,3 %; 95 % PI: 50,8 %; 77,7 %). Atskirų komponentų atsakas padidėjo iki 48 (85,7 %; 95 % PI: 75,7 %, 95,8 %) pacientų vertinant trombocitų kiekio normalizavimąsi, 49 (87,5 %; 95 % PI: 77,9 %, 97,1 %) pacientų vertinant LDH normalizavimąsi ir 37 (66,1 %; 95 % PI: 52,8 %; 79,4 %) pacientų vertinant inkstų funkcijos pagerėjimą.

Laiko iki visiško TMA atsako mediana buvo 86 dienos (nuo 7 iki 1 359 dienų). Pradėjus gydymą ravulizumabu, pastebėtas greitas vidutinio trombocitų skaičiaus padidėjimas nuo $118,52 \times 10^9/l$ pradinio įvertinimo metu iki $243,54 \times 10^9/l$ 8 dieną ir išlikęs didesnis nei $227 \times 10^9/l$ per visus tolesnius apsilankymus pirminio vertinimo laikotarpiu (26 savaites). Panašiai vidutinė LDH vertė nuo pradinio įvertinimo per pirmuosius 2 gydymo mėnesius sumažėjo ir tokia išliko visą pirminio vertinimo laikotarpį (26 savaites).

Daugiau nei dviejų trečdalių pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo 4 ar 5 LIL stadija, būklė iki 743 tyrimo dienos pagerėjo 1 arba daugiau LIL stadijų. Inkstų funkcijos pagerėjimas, vertinamas pagal aGFG, išliko stabilus iki tyrimo pabaigos. Daugelio pacientų (19 iš 30) lėtinės inkstų ligos stadija toliau gerėjo pasiekus visišką TMA atsaką 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpiu.

Iš 27 pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nereikėjo dializės, 19 pacientų visą tyrimo laikotarpį nebuvo atliekama dializė, o 8 pacientams dializė buvo pradėta taikyti tyrimo metu, iš jų 2 pacientai nutraukė dializę tyrimo metu. Vienas iš pacientų, kuris tyrimo testinio gydymo laikotarpiu nutraukė dializę, vėliau vėl pradėjo dializę ir ją tęsė iki tyrimo pabaigos.

12 lentelė. Tyrimo ALXN1210-aHUS-311 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpio antracilė veiksmingumo vertinamoji baigtis

Parametrai	Tyrimas ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hematologiniai TMA parametrai, 183 diena	Pastebėta vertė (n = 48)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo (n = 48)
Trombocitai ($10^9/l$) kraujyje		
Vidurkis (SN)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
LDH (V/l) serume		
Vidurkis (SN)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediana	176,50	-310,75
Hemoglobino koncentracija nuo pradinio įvertinimo padidėjo ≥ 20 g/l, rezultatas patvirtintas visu pirminio vertinimo laikotarpiu	40/56	
n/m	0,714 (0,587; 0,842)	
Dalis (95 % PI)*		
LIL stadijos poslinkis nuo pradinio įvertinimo, 183 diena		
Pagerėjo ^a	32/47	
n/m	0,681 (0,529, 0,809)	
Dalis (95 % PI)*		
Pablogėjo ^b	2/13	
n/m	0,154 (0,019, 0,454)	
Dalis (95 % PI)*		
aGFG (ml/min./1,73 m ²), 183 diena	Pastebėta vertė (n = 48)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo (n = 47)
Vidurkis (SN)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Pastaba: n: pacientų, kurių specialaus įvertinimo 183 dienos apsilankymo metu duomenų turima, skaičius. m: pacientų, atitinkančių tam tikrą kriterijų, skaičius. Lėtinės inkstų ligos (LIL) stadija nustatoma, remiantis Nacionalinio inkstų fondo lėtinės inkstų ligos stadijų kriterijais. 5 stadija laikoma blogiausia kategorija, o 1 stadija laikoma geriausia kategorija. Pradinė vertė nustatoma remiantis paskutine prieinama aGFG reikšme prieš pradedant gydymą. Pagerėjo / pablogėjo: palyginti su LIL stadija pradinio įvertinimo metu.

* 95 % pasikliautiniai intervalai (95 % PI) pagrįsti tiksliais pasikliautinumo ribomis, naudojant Clopper-Pearson metodą. ^aNeįtraukiami pacientai, kurių LIL pradinio įvertinimo metu yra 1 stadijos, nes jų

būklė negali pagerėti. ^bNeįtraukiami pacientai, kurių LIL pradinio įvertinimo metu yra 5 stadijos, nes jų būklė negali pablogėti.

Santrumpos: aGFG = apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis; LDH = laktatdehidrogenazė; TMA = trombinė mikroangiopatija.

Galutinė visų ravulizumabu gydytų pacientų, kurių gydymo trukmės mediana buvo 130,36 savaitės, veiksmingumo analizė patvirtino, kad per pirminį vertinimo laikotarpį nustatytas atsakas į gydymą ravulizumabu išliko visą tyrimo laikotarpį.

Generalizuota miastenija (GM)

Suaugusių pacientų, sergančių GM, tyrimas

Ravulizumabo saugumas ir veiksmingumas GM sergantiems suaugusiems pacientams buvo vertinami atliekant 3 fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą, daugiacentrį tyrimą (ALXN1210-MG-306). Šiame tyrime dalyvaujantiems pacientams po to buvo leista dalyvauti atvirojo tęstinio gydymo fazėje, kurios metu visiems pacientams buvo skiriamas ravulizumabas.

GM (diagnozuota prieš ne mažiau kaip 6 mėnesius) sergantys pacientai, kurių serologinio antikūnų prieš acetilcholino receptorius (AChR) tyrimo rezultatas buvo teigiamas, būklė pagal Amerikos generalizuotos miastenijos fondo (angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA*) klinikinę klasifikaciją buvo nuo II iki IV klasės ir likutinės simptomatikos bendrasis įvertis pagal sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos skalės (GM-KV) įvertinimą buvo ≥ 6 , buvo atsitiktiniu būdu priskirti vartoti arba ravulizumabą (N = 86) arba placebo (N = 89). Pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas imunosupresantais (kortikosteroidais, azatioprinu, ciklofosfamidų, ciklosporinu, metotreksatu, mikofenolato mofetiliu arba takrolimuzu), buvo leista tęsti gydymą viso tyrimo metu. Taip pat buvo leista taikyti pagalbinį gydymą (įskaitant gydymą didelėmis kortikosteroidų dozėmis, PE/PP arba IVIg), jeigu paciento klinikinė būklė pablogėjo, kaip apibrėžta tyrimo protokole.

Iš viso 162 (92,6 %) pacientai užbaigė dalyvavimą tyrimo ALXN1210-MG-306 26 savaitių atsitiktinių imčių kontroliuojamame laikotarpyje. Pradinės pacientų charakteristikos pateikiamos 13 lentelėje. Daugumai (97 %) pacientų, įtrauktų į tyrimą, per paskutinius dvejus metus iki įtraukimo buvo taikomas bent vienas gydymas imunomodulatoriais, įskaitant imunosupresantus, PE/PP arba IVIg.

13 lentelė. Pradinės ligos charakteristikos tyrimo ALXN1210-MG-306 metu

Parametras	Statistika	Placebas (N = 89)	Ravulizumabas (N = 86)
Lytis	n (%)		
Vyrai		44 (49,4)	42 (48,8)
Moterys		45 (50,6)	44 (51,2)
Amžius vartojant pirmąją tiriamojo vaistinio preparato dozę (metai)	Vidurkis (SN) (min., maks.)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Senyvi žmonės (> 65 metų) įtraukimo į tyrimą metu	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
GM trukmė nuo diagnozavimo (metai)	Vidurkis (SN) (min., maks.) Mediana	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Pradinis GM-KV įvertis	Vidurkis (SN) (min., maks.) Mediana	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Pradinis KGM įvertis	Vidurkis (SN) (min., maks.) Mediana	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
Pradinė MGFA klasifikacija	n (%)		
II klasė (lengvas silpnumas)		39 (44)	39 (45)
III klasė (vidutinio sunkumo silpnumas)		45 (51)	41 (48)
IV klasė (sunkus silpnumas)		5 (6)	6 (7)

Parametras	Statistika	Placebas (N = 89)	Ravulizumabas (N = 86)
Anksčiau taikyta intubacija nuo diagnozavimo (V klasė pagal MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Pacientų, kuriems anksčiau pasireiškė GM krizė, skaičius nuo diagnozavimo ^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Stabiliomis dozėmis vartojamų imunosupresantų ^b skaičius įtraukimo į tyrimą metu	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Informacija apie anksčiau pasireiškusių GM krizių buvo renkama kaip dalis medicininės istorijos, ji nebuvo vertinama pagal klinikinio protokolo apibrėžimą.

^b Gydymas imunosupresantais apėmė gydymą kortikosteroidais, azatioprinu, ciklofosfamidą, ciklosporinu, metotretsatu, mikofenolato mofetiliu arba takrolimu.

Santrumpos: maks. = maksimalus; min. = minimalus; GM = generalizuota miastenija; GM-KV = sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos skalė; MGFA = angl. *Myasthenia Gravis Foundation of America* = Amerikos generalizuotos miastenijos fondas; KGM = kiekybinis generalizuotos miastenijos įvertinimas; SN = standartinis nuokrypis

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pokytis per 26 savaites nuo pradinio įvertinimo pagal GM-KV skalės bendrąjį įvertį.

Antraeilės vertinamosios baigtys, kurios taip pat buvo vertinamos pagal pokytį per 26 savaites nuo pradinio įvertinimo, buvo kiekybinio generalizuotos miastenijos įvertinimo (KGM) bendrojo įverčio pokytis, dalis pacientų, kurių būklė pagerėjo bent 5 balais pagal KGM skalės ir bent 3 balais pagal GM-KV skalės bendrąjį įvertį, bei gyvenimo kokybės įvertinimo pokytis.

Gydant ravulizumabu, nustatytas statistiškai reikšmingas GM-KV skalės bendrojo įverčio pokytis, palyginti su placebo. Pagrindinių ir antrinių vertinamųjų baigčių rezultatai pateikiami 14 lentelėje.

14 lentelė. Pagrindinės ir antrinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių analizė

Veiksmingumo vertinamosios baigtys po 26 savaičių	Placebas (N = 89) MK metodu apskaičiuotas vidurkis (SVP)	Ravulizumabas (N = 86) MK metodu apskaičiuotas vidurkis (SVP)	Statistika palyginimui	Gydymo poveikis (95 % PI)	p rodmuo (naudojant mišraus poveikio kartotinių baigčių analizę)
GM-KV	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Pokyčio nuo pradinio įvertinimo skirtumas	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
KGM	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Pokyčio nuo pradinio įvertinimo skirtumas	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
GM-GK15p	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Pokyčio nuo pradinio įvertinimo skirtumas	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-GK-nuovargis	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Pokyčio nuo pradinio įvertinimo skirtumas	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Vertinamosios baigties statistinė reikšmė formaliai neiširta, nustatytas nominalus p rodmuo.

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; MK = mažiausi kvadratai; GM-KV = sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos skalė; GM-GKS15p = peržiūrėta sergančiųjų GM gyvenimo kokybės 15 punktų skalė; Neuro-GK-nuovargis = neurologinė gyvenimo kokybė (nuovargis); KGM = kiekybinis generalizuotos miastenijos įvertinimas; SVP = standartinė vidurkio paklaida.

Tyrimo ALXN1210-MG-306 pacientas, kuriam nustatytas klinikinis atsakas į gydymą, buvo apibrėžiamas kaip pacientas, kurio GM-KV bendrasis įvertis pagerėjo bent 3 balais. Pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas į gydymą, dalis po 26 savaičių buvo 56,7 % vartojant ravulizumabą, palyginti su 34,1 % vartojant placebą (nominalus $p = 0,0049$). Pacientas, kuriam nustatytas klinikinis atsakas į gydymą pagal KGM bendrąjį įvertį, buvo apibrėžiamas kaip pacientas, kurio būklė pagerėjo bent 5 balais. Pacientų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas į gydymą, dalis po 26 savaičių buvo 30,0 % vartojant ravulizumabą, palyginti su 11,3 % vartojant placebą ($p = 0,0052$).

15 lentelėje pateikiama pacientų, kuriems per 26 savaičių atsitiktinių imčių kontroliuojamą laikotarpį nustatytas klinikinis būklės pablogėjimas, ir pacientų, kuriems reikėjo pagalbinio gydymo, apžvalga.

15 lentelė. Klinikinis pablogėjimas ir pagalbinis gydymas

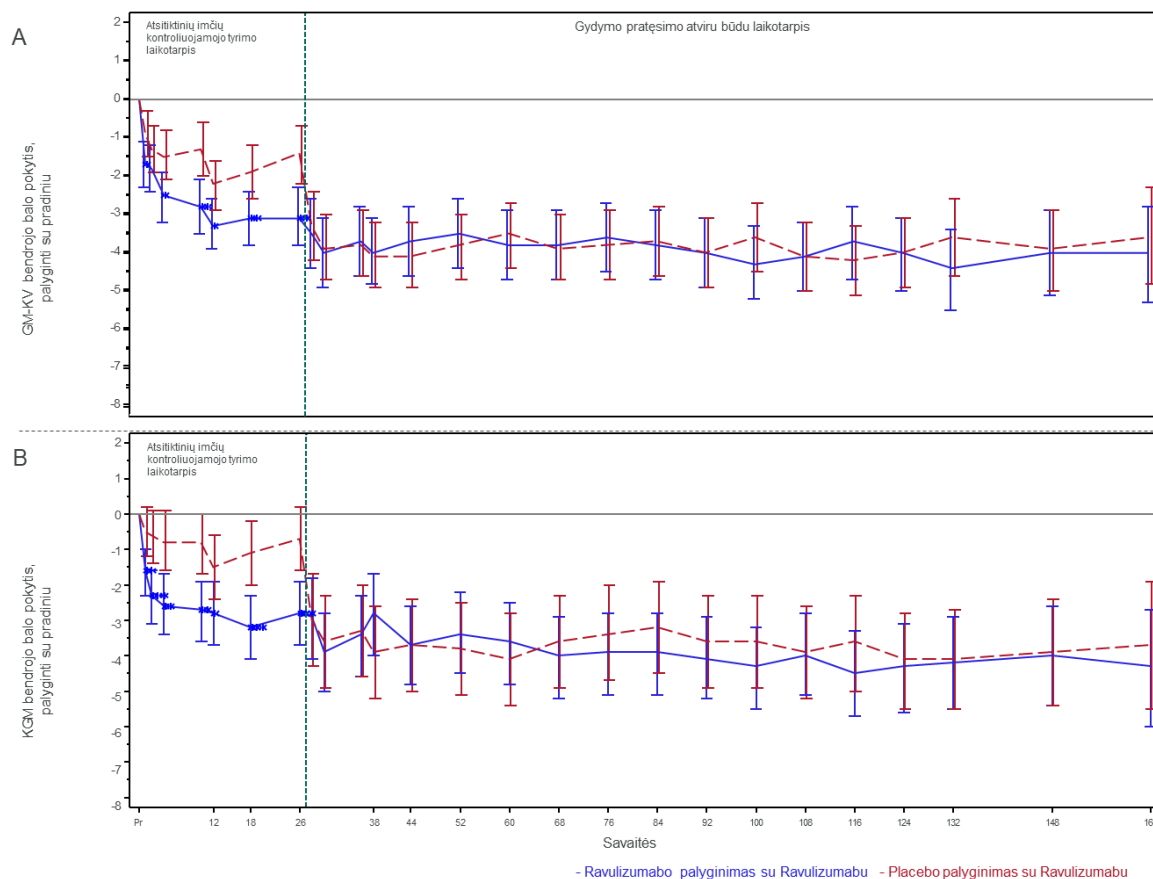
Kintamasis	Statistika	Placebas (N = 89)	Ravulizumabas (N = 86)
Bendras pacientų, kuriems nustatytas klinikinis pablogėjimas, skaičius	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Bendras pacientų, kuriems reikėjo pagalbinio gydymo, skaičius ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Pagalbinis gydymas apėmė gydymą didelėmis kortikosteroidų dozėmis, pakeičiamąją kraujo plazmos terapiją / plazmaferezę arba intraveniniu imunoglobulinu.

Pacientams, kuriems iš pradžių atsitiktinių imčių kontroliuojamuoju laikotarpiu buvo skiriamas Ultomiris ir kuriems Ultomiris toliau buvo skiriamas iki 164 savaičių atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu, gydymo poveikis ir toliau išliko (3 pav.). Pacientams, kuriems iš pradžių 26 savaičių atsitiktinių imčių kontroliuojamu laikotarpiu buvo skiriamas placebo ir kuriems atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu buvo pradėtas gydymas Ultomiris, per gydymo laikotarpį, kurio trukmės mediana yra maždaug 2 metai, buvo nustatytas greitas ir išliekantis atsakas į gydymą, atsižvelgiant į visas vertinamąsias baigtis, įskaitant GM-KV ir KGM (3 pav.).

3 pav.

Pokytis nuo atsitiktinių imčių kontroliuojamo laikotarpio pradinio įvertinimo pagal GM-KV bendrąją įvertį (A) ir KGM bendrąją įvertį (B) iki 164 savaitės (vidurkis ir 95 % PI)



Pastaba: atsitiktinių imčių kontroliuojamo laikotarpio duomenys pagrįsti 175 pacientų duomenimis. Atvirojo tęstinio gydymo laikotarpio duomenys pagrįsti 161 paciento duomenimis.

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; GM-KV = sergančiųjų generalizuota miastenija kasdienės veiklos skalė; KGM = kiekybinis generalizuotos miastenijos įvertinimas

Tyrimo atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu gydytojai galėjo koreguoti gydymą imunosupresantais. Pasibaigus atvirajam tęstinio gydymo laikotarpiui (gydymo Ultomiris trukmės mediana tiek atsitiktinių imčių kontroliuojamuoju laikotarpiu, tiek atvirojo tęstinio gydymo laikotarpiu buvo 759 dienos), 30,1 % pacientų buvo sumažinta vartojama kortikosteroidų paros dozė ir 12,4 % pacientų gydymas kortikosteroidais buvo nutrauktas. Dažniausiai gydymas kortikosteroidais buvo keičiamas dėl GM simptomų pagerėjimo gydymo ravulizumabu metu.

Optinio neuromielito spektro sutrikimas (NMOSD)

Suaugusių pacientų, sergančių NMOSD, tyrimas

Ravulizumabo veiksmingumas gydant NMOSD sergančius suaugusius pacientus, kuriems nustatoma antikūnų prieš AQP4, buvo vertinamas pasauliniu mastu atliekant atvirąjį klinikinį tyrimą (ALXN1210-NMO-307).

Į tyrimą ALXN1210-NMO-307 buvo įtraukti 58 suaugę pacientai, sergantys NMOSD, kurių serologinio antikūnų prieš AQP4 nustatymo tyrimo rezultatas buvo teigiamas, kuriems per paskutinius 12 mėnesių iki atrankos etapo buvo bent 1 atkrytis ir kurių būklės įvertinimo balas pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale, EDSS*) buvo ≤ 7 . Ankstesnis gydymas imunosupresantais (GIS) nebuvo privalomas kriterijus įtraukiant į tyrimą, ir 53,4 % pacientų buvo gydomi vien ravulizumabu. Pacientams skiriant pasirinktą GIS (t. y. kortikosteroidus, azatiopriną, mikofenolato mofetilį, takrolimužą) buvo leidžiama tęsti gydymą kartu su ravulizumabu,

su sąlyga, kad stabili dozė bus vartojama iki 106 tyrimo savaitės. Be to, pacientui tyrimo metu patyrus atkrytį, buvo leidžiama taikyti intensyvų atkryčio gydymą (įskaitant dideles kortikosteroidų dozes, PE, PP ir IVIg).

Vidutinis į tyrimą įtrauktų pacientų amžius buvo 47,4 metų (nuo 18 iki 74 metų) ir daugumą sudarė moterys (90 %). Amžiaus mediana *NMOSD* pradinio klinikinio pasireišimo metu buvo 42,5 metų, svyruojant nuo 16 iki 73 metų. Pradinės ligos charakteristikos pateikiamos 16 lentelėje.

16 lentelė. Tyrime ALXN1210-NMO-307 dalyvavusių pacientų ligos istorija ir pradinės charakteristikos

Kintamasis	Statistika	ALXN1210-NMO-307 ravulizumabas (N = 58)
Laikas nuo <i>NMOSD</i> pradinio klinikinio pasireišimo iki pirmosios tiriamojo vaisto dozės vartojimo (metais)	Vidurkis (SN)	5,2 (6,38)
	Mediana	2,0
	Min., maks.	0,19; 24,49
Istorinis MAD per 24 mėnesius iki tyrimo atrankos	Vidurkis (SN)	1,87 (1,59)
	Mediana	1,44
	Min., maks.	0,5; 6,9
Pradinis balas pagal <i>HAI</i>	Vidurkis (SN)	1,2 (1,42)
	Mediana	1,0
	Min., maks.	0,7
Pradinis balas pagal <i>EDSS</i>	Vidurkis (SN)	3,30 (1,58)
	Mediana	3,25
	Min, max	0,0; 7,0
Bet koks buvęs rituksimabo vartojimas	n (%)	21 (36,2)
Pacientų, kurie stabilią kortikosteroidų dozę vartojo tik pradedant tyrimą, skaičius	n (%)	11 (19,0)
Pacientų, kuriems GIS nebuvo taikomas pradedant tyrimą, skaičius	n (%)	31 (53,4)

Santrumpos: MAD = metinis atkryčių dažnis; *EDSS* = išplėstinė negalios vertinimo skalė; *HAI* = angl. *Hauser Ambulation Index* = Hauzerio (Hauser) gebėjimo vaikščioti indeksas; GIS = gydymas imunosupresantais; maks. = maksimalus; min. = minimalus; *NMOSD* = optinio neuromielito spektro sutrikimas; SN = standartinis nuokrypis.

Tyrimo ALXN1210-NMO-307 pagrindinė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmojo pripažinto tyrimo metu įvykusio atkryčio, kurį patvirtino nepriklausomas vertinimo komitetas. Pirminio gydymo laikotarpiu ravulizumabu gydomiems pacientams nenustatyta nė vieno pripažinto tyrimo metu įvykusio atkryčio. Ravulizumabu gydomiems pacientams atkryčių nepasireiškė per visą stebėjimo laikotarpį, kurio mediana buvo 90,93 savaičių. Ravulizumabu gydytiems pacientams pastoviai nustatytas pagrindinės vertinamosios baigties rezultatas „be atkryčių“, tiek kartu taikant gydymą imunosupresantais, tiek jo netaikant.

Atliekant galutinę veiksmingumo analizę, kai stebėjimo laikotarpio mediana buvo 170,29 savaitės, iki tyrimo pabaigos ravulizumabu gydomiems pacientams nenustatyta nė vieno pripažinto tyrimo metu įvykusio atkryčio. Pirminio vertinimo laikotarpiu stebėtas atsakas į gydymą ravulizumabu išliko viso tyrimo metu. Taip pat 17 (63 %) iš 27 pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo taikomas GIS, buvo sumažinta dozė arba sustabdytas bent vienas GIS gydymo ravulizumabu metu.

Ravulizumabo vartojimas intensyviai gydant *NMOSD* sergančių pacientų atkryčius netirtas.

Vaikų populiacija

Paroksizminė naktinė hemoglobinurija (PNH)

Vaikų populiacijos pacientų, sergančių PNH, tyrimas (ALXN1210-PNH-304)

Vaikų populiacijos pacientų (ALXN1210-PNH-304) daugiacentris, atvirasis, 3 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo PNH sergantys vaikų populiacijos pacientai, kurie anksčiau buvo gydyti ekulizumabu ir kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriais. Remiantis tarpiniais rezultatais, iš viso 13 PNH sergančių vaikų populiacijos pacientų baigė gydymą ravulizumabu per pirminį ALXN1210-PNH-304 tyrimo vertinimo laikotarpį (26 savaites). Penki iš 13 pacientų niekada anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriais, o 8 pacientai iki įtraukimo į tyrimą buvo gydomi ekulizumabu.

Pirmosios infuzijos metu dauguma pacientų buvo 12-17 metų (vidutiniškai: 14,4 metų), 2 pacientai buvo jaunesni nei 12 metų (11 ir 9 metų). Aštuoni iš 13 pacientų buvo moteriškos lyties. Vidutinis svoris pradinio įvertinimo metu buvo 56 kg, kitimo sritis: nuo 37 iki 72 kg. 17 lentelėje pateiktos ligos istorija ir pacientų vaikų, įtrauktų į tyrimą ALXN1210-PNH-304, charakteristikos pradinio įvertinimo metu.

17 lentelė. Ligos istorija ir charakteristikos pradinio įvertinimo metu (visa analizės populiacija)

Kintamasis	Anksčiau komplemento inhibitoriais negydyti pacientai (N = 5)	Anksčiau ekulizumabu gydyti pacientai (N = 8)
Bendras PNH RBC klonų dydis (%)	(N = 4)	(N = 6)
Mediana (min., maks.)	40,05 (6,9; 68,1)	71,15 (21,2; 85,4)
Bendras PNH granuliocitų klonų dydis (%)		
Mediana (min., maks.)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Pacientų, kuriems per 12 mėnesių iki pirmosios dozės buvo atlikti pRBC / viso kraujo perpylimai, skaičius, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
pRBC / viso kraujo perpylimų skaičius per 12 mėnesių iki pirmosios dozės		
Iš viso	10	2
Mediana (min., maks.)	5,0 (4; 6)	1,0 (1; 1)
pRBC / viso kraujo vienetų, perpiltų per 12 mėnesių iki pirmosios dozės, skaičius		
Iš viso	14	2
Mediana (min., maks.)	7,0 (3; 11)	2,0 (2; 2)
Pacientai, kuriems yra bet kokia su PNH susijusi būklė prieš informuoto asmens sutikimą, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemija	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematurija arba hemoglobinurija	2 (40,0)	5 (62,5)
Aplazinė anemija	3 (60,0)	1 (12,5)
Inkstų nepakankamumas	2 (40,0)	2 (25,0)
Kita ^a	0	1 (12,5)
LDH aktyvumas iki gydymo (V/l)		
Mediana (min., maks.)	588,50 (444; 2 269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Kitos su PNH susijusios būklės buvo nustatytos kaip „inkstų ir blužnies infarktai“ ir „daugybiniai pažeidimai, susiję su emboliniu procesu“.

Pastaba: procentinė dalis apskaičiuojama, atsižvelgiant į bendrą pacientų skaičių kiekvienoje kohortoje.

Santrumpos: LDH = laktatdehidrogenazė; maks. = maksimalus; min. = minimalus; PNH = paroksizminė naktinė hemoglobinurija; pRBC = eritrocitų masė; RBC = eritrocitai.

Priklausomai nuo kūno svorio, pacientai 1-ąją dieną vartojo įsotinamąją ravulizumabo dozę, po to palaikomasis gydymas buvo skiriamas 15 dieną ir vėliau kas 8 savaites pacientams, sveriantiems ≥ 20 kg, arba kas 4 savaites pacientams, sveriantiems < 20 kg. Planuota, kad pacientams, kurie buvo įtraukti į gydymo ekulizumabu tyrimą, pirmoji tyrimo gydymo diena prasidės praėjus 2 savaitėms nuo paciento paskutinės ekulizumabo dozės.

Pagal svorį nustatytas ravulizumabo dozavimo režimas užtikrino greitą, visišką ir ilgalaikį galutinio komplemento slopinimą 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpiu, neatsižvelgiant į ankstesnį ekulizumabo vartojimą. Pradėjus gydymą ravulizumabu, gydomoji pusiausvyrinė ravulizumabo koncentracija serume buvo pasiekta iš karto po pirmosios dozės ir išliko 26 savaitių pirminio

vertinimo laikotarpį abiejose kohortose. Tyrimo metu hemolizės proveržio reiškinį nenustatyta ir nė vienam pacientui laisvojo C5 koncentracija po pradinio įvertinimo nebuvo didesnė nei 0,5 µg/ml.

Vidutinis LDH procentinis pokytis 183 dieną, palyginti su pradiniu įvertinimu, buvo -47,91 % anksčiau komplemento inhibitoriumi negydytų pacientų kohortoje ir išliko stabilus anksčiau ekulizumabu gydytų pacientų kohortoje 26 savaičių pirminio vertinimo laikotarpiu. Šešiasdešimčiai procentų (3 iš 5) anksčiau komplemento inhibitoriumi negydytų pacientų ir 75 % (6 iš 8) anksčiau ekulizumabu gydytų pacientų hemoglobinas stabilizavosi atitinkamai iki 26 savaitės. Per 26 savaičių pirminio vertinimo laikotarpį kraujo perpylimo išvengė 84,6 % (11 iš 13) pacientų. Šie tarpiniai veiksmingumo rezultatai pateikti 18 lentelėje toliau.

18 lentelė. PNH sergančių vaikų tyrimo (ALXN1210-PNH-304) 26 savaičių pirminio vertinimo laikotarpio veiksmingumo baigtys

Vertinamoji baigtis	Ravulizumabas (negydyti, N = 5)	Ravulizumabas (pereinantys, N = 8)
LDH procentinis pokytis nuo pradinio įvertinimo Vidurkis (SN)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Perpylimo išvengimas Procentai (95 % PI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Hemoglobino stabilizacija Procentai (95 % PI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Hemolizės proveržis (%)	0	0

Santrumpos: LDH = laktatdehidrogenazė

Iki tyrimo pabaigos vertinto ilgalaikio veiksmingumo rezultatai patvirtino ilgalaikį atsaką į gydymą PNH sergantiems vaikams, kurių gydymo trukmės mediana buvo 915 dienų.

Remiantis šių tarpinių rezultatų duomenimis, ravulizumabo veiksmingumas PNH sergantiems vaikams atrodė panašus į suaugusių PNH sergančių pacientų.

Atipinis hemolizinis ureminis sindromas (aHUS)

Vieno vaikų klinikinio tyrimo duomenys patvirtino Ultomiris skyrimą vaikams aHUS gydyti (iš viso dalyvavo 31 pacientas, kuriam patvirtintas aHUS. Į visą analizės populiaciją buvo įtraukti 28 pacientai nuo 10 mėnesių iki 17 metų).

Vaikų populiacijos pacientų, sergančių aHUS, tyrimas (ALXN1210-aHUS-312)

Vaikų populiacijos pacientų tyrimas buvo 26 savaičių trukmės, daugiacentris, vienos grupės, 3 fazės tyrimas, kuriame dalyvavo vaikų populiacijos pacientai, ir pacientams buvo leista dalyvauti tęstinio gydymo fazėje iki 4,5 metų.

Iš viso buvo įtraukti 24 pacientai, kurie anksčiau nebuvo vartoję ekulizumabo, kuriems patvirtintas aHUS ir kuriems yra TMA požymių, iš kurių 20 buvo įtraukti į visą analizės populiaciją. Į tyrimą neįtraukti pacientai, kuriems yra TMA dėl dezintegrino ir metaloproteinazės su 1 tipo trombospondino motyvais 13 nario (ADAMTS13) trūkumo, STEC HUS ar genetinis kobalamino C apykaitos defektas. Keturiems pacientams buvo skirta 1 arba 2 dozės, tačiau po to vartojimas buvo nutrauktas ir jie buvo pašalinti iš visos analizės populiacijos, nes aHUS kriterijų atitikimas nebuvo patvirtintas. Bendras vidutinis svoris pradinio įvertinimo metu buvo 21,2 kg; didžioji dalis pacientų buvo pradinio svorio kategorijoje nuo ≥ 10 iki < 20 kg. Daugumai pacientų (70,0 %) pradinio įvertinimo metu prieš pradedant gydymą buvo aHUS požymių ne inkstuose (širdies ir kraujagyslių, plaučių, centrinės nervų sistemos, virškinimo trakto, odos, skeleto raumenų) arba simptomų. Pradinio vertinimo metu 35,0% (n = 7) pacientų buvo LIL 5 stadija.

Iš viso buvo įtraukta 10 pacientų, vietoj ekulizumabo pradėjusių vartoti ravulizumabą, kuriems patvirtintas aHUS ir kuriems yra TMA požymių. Iki įtraukimo į tyrimą pacientams turėjo būti klinikinis atsakas į ekulizumabą (t. y., LDH $< 1,5 \times$ VNR, trombocitų skaičius $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ ir

aGFG > 30 ml/min./1,73 m²). Taigi, nėra informacijos apie ravulizumabo vartojimą pacientams, atspariems ekulizumabui.

19 lentelėje pateiktos pradinio įvertinimo metu nustatytos vaikų populiacijos pacientų, įtrauktų į tyrimą ALXN1210-aHUS-312, charakteristikos.

19 lentelė. Demografiniai rodikliai ir pradinės charakteristikos tyrime ALXN1210-aHUS-312

Parametras	Statistika	Ravulizumabas (negydyti, N = 20)	Ravulizumabas (pereinantys, N = 10)
Amžiaus kategorija (metai) pirmosios infuzijos metu	n (%)		
Nuo gimimo iki < 2 metų		4 (20,0)	1 (10,0)
Nuo 2 iki < 6 metų		9 (45,0)	1 (10,0)
Nuo 6 iki < 12 metų		5 (25,0)	1 (10,0)
Nuo 12 iki < 18 metų		2 (10,0)	7 (70,0)
Lytis	n (%)		
Vyrai		8 (40,0)	9 (90,0)
Rasė ^a	n (%)		
Amerikos indėnai arba Aliaskos čiabuviai		1 (5,0)	0 (0,0)
Azijiečiai		5 (25,0)	4 (40,0)
Juodaodžiai arba afroamerikiečiai		3 (15,0)	1 (10,0)
Baltaodžiai		11 (55,0)	5 (50,0)
Nežinoma		1 (5,0)	0 (0,0)
Anksčiau atlikta transplantacija	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocitai (10 ⁹ /l) kraujyje	Mediana (min., maks.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobinas (g/l)	Mediana (min., maks.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (V/l)	Mediana (min., maks.)	1 963,0 (772; 4 985)	206,5 (138,5; 356)
aGFG (ml/min./1,73 m ²)	Mediana (min., maks.)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Pradinio įvertinimo metu buvo reikalinga dializė	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Pastaba: procentinė dalis apskaičiuojama, atsižvelgiant į bendrą pacientų skaičių.

^a Pacientai gali būti priskiriami kelioms rasėms.

Santrumpos: aGFG = apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis; LDH = laktatdehidrogenazė; maks. = maksimalus; min. = minimalus.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo visiškas TMA atsakas per 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpį, kurį rodo hematologinių rodiklių normalizavimas (trombocitų skaičius $\geq 150 \times 10^9/l$ ir $LDH \leq 246 V/l$) ir $\geq 25 \%$ nuo pradinio įvertinimo pagerėjęs kreatinino kiekio serume rodiklis anksčiau ekulizumabu negydytiems pacientams. Pacientai turėjo atitikti visus visiško TMA atsako kriterijus, atliekant 2 atskirus vertinimus su mažiausiai 4 savaitių (28 dienų) pertrauka ir atliekant bet kokius tarpinius matavimus.

Visiškas TMA atsakas nustatytas 15 iš 20 anksčiau negydytų pacientų (75,0 %) per 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpį, kaip parodyta 20 lentelėje.

20 lentelė. Visiškas TMA atsakas ir visiško TMA atsako komponentų analizė 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpiu (ALXN1210-aHUS-312)

	Iš viso	Pacientas, kuriam nustatytas atsakas į gydymą	
		n	Dalis (95 % PI) ^a
Visiškas TMA atsakas	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Visiško TMA atsako komponentai			
Trombocitų skaičiaus normalizavimasis	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
LDH normalizavimasis	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25 % nuo pradinio įvertinimo pagerėjęs kreatinino kiekio serume rodiklis	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Hematologinis normalizavimasis	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a Dalies 95 % PI buvo pagrįsti asimptotiniu Gauso aproksimacijos metodu su tęstinumo korekcija.

Santrumpos: PI = pasikliautinis intervalas; LDH = laktatdehidrogenazė; TMA = trombinė mikroangiopatija.

Laiko iki visiško TMA atsako pasiekimo pirminio vertinimo laikotarpiu mediana buvo 30 dienų (nuo 15 iki 99 dienų). Visiems pacientams, kuriems pasireiškė visiškas TMA atsakas, jis išliko pirminio vertinimo laikotarpiu, o inkstų funkcija toliau gerėjo. Pradėjus gydymą ravulizumabu, greitai pastebėtas vidutinio trombocitų skaičiaus padidėjimas nuo $71,70 \times 10^9/l$ pradinio įvertinimo metu iki $302,41 \times 10^9/l$ 8 dieną ir išlikęs didesnis nei $304 \times 10^9/l$ per visus tolesnius apsilankymus nuo 22 dienos pirminio vertinimo laikotarpiu (26 savaites).

Tęstinio gydymo laikotarpiu dar trims pacientams nustatytas visiškas TMA atsakas (2 pacientams 295 dieną ir 1 pacientui 351 dieną), todėl iki tyrimo pabaigos visišką TMA atsaką buvo pasiekę 18 iš 20 vaikų populiacijos pacientų (90%, 95 % PI: 68,3 %, 98,8 %). Vertinant kiekvieną komponentą, atskirų komponentų atsakas padidėjo iki 19 iš 20 (95,0 %; 95 % PI: 75,1 %, 99,9 %) pacientų vertinant trombocitų skaičiaus normalizavimąsi, 19 iš 20 (95,0 %; 95 % PI: 75,1 %, 99,9 %) vertinant LDH normalizavimąsi ir 18 iš 20 (90,0 %; 95 % PI: 68,3 %, 98,8 %) vertinant inkstų funkcijos pagerėjimą.

Visi 7 pacientai, kuriems tyrimo pradžioje reikėjo dializės, galėjo nutraukti dializę; 6 iš jų tai jau padarė iki 36 dienos. Tyrimo metu nė viename pacientui nepražūta arba pakartotinai nepražūta taikyti taikyti dializės. Iš 16 pacientų, kurių turimi pradinio vertinimo ir 52 savaitės (351 dienos) duomenys, 16 pacientų lėtinės inkstų ligos (LIL) stadija pagerėjo, palyginti su pradiniu vertinimu. Pacientų, kurių turimi laikotarpio iki tyrimo pabaigos duomenys, LIL stadija ir toliau gerėjo arba nekito. Inkstų funkcijos pagerėjimas, vertinamas pagal aGFG, išliko stabilus iki tyrimo pabaigos. 21 lentelėje apibendrinti tyrimo ALXN1210-aHUS-312 antraeiliai veiksmingumo duomenys.

21 lentelė. Tyrimo ALXN1210-aHUS-312 26 savaitių pirminio vertinimo laikotarpio antraeilė veiksmingumo vertinamoji baigtis

Parametrai	Tyrimas ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Hematologiniai TMA parametrai, 183 diena	Pastebėta vertė (n = 17)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo (n = 17)
Trombocitai ($10^9/l$) kraujyje		
Vidurkis (SN)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediana	318,00	247,00
LDH (V/l) serume		
Vidurkis (SN)	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Mediana	247,00	-1 851,50
Hemoglobino koncentracija nuo pradinio įvertinimo padidėjo ≥ 20 g/l, rezultatas patvirtintas visu pirminio vertinimo laikotarpiu		
n/m	17/20	
Dalis (95 % PI)*	0,850 (0,621, 0,968)	
LIL stadijos poslinkis nuo pradinio įvertinimo, 183 diena		
Pagerėjo ^a		
n/m	15/17	

Parametrai	Tyrimas ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Dalis (95 % PI)* Pablogėjo ^b n/m Dalys (95 % PI)*	0,882 (0,636; 0,985) 0/11 0,000 (0,000; 0,285)	
aGFG (ml/min./1,73 m ²), 183 diena	Pastebėta vertė (n = 17)	Pokytis nuo pradinio įvertinimo (n = 17)
Vidurkis (SN)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,0

Pastaba: n: pacientų, kurių specialaus įvertinimo 183 dienos apsilankymo metu duomenų turima, skaičius. m: pacientų, atitinkančių tam tikrą kriterijų, skaičius. Lėtinės inkstų ligos (LIL) stadija nustatoma remiantis Nacionalinio inkstų fondo lėtinės inkstų ligos stadijų kriterijais. 1 stadija laikoma geriausia kategorija, o 5 stadija laikoma blogiausia kategorija. Pradinė vertė nustatoma remiantis paskutine prieinama aGFG prieš pradedant gydymą. Pagerėjo / pablogėjo: palyginti su LIL stadija pradinio įvertinimo metu.

* 95 % pasikliautiniai intervalai (95 % PI) pagrįsti tiksliais pasikliautinumo ribomis, naudojant Clopper Pearson metodą.

^a Pagerėjimas neapima pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu yra 1 stadija, nes jų būklė negali pagerėti;

^b pablogėjimas neapima pacientų, kuriems pradinio įvertinimo metu yra 5 stadija, nes jų būklė negali pablogėti.

Santrumpos: aGFG = apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis; LDH = laktatdehidrogenazė; TMA = trombinė mikroangiopatija.

Ekulizumabą vartojusiems pacientams perėjus prie gydymo ravulizumabu, liga išliko kontroliuojama, kaip rodo stabilūs hematologiniai ir inkstų parametrai, be akivaizdaus poveikio saugumui.

Ravulizumabo veiksmingumas gydant aHUS atrodo panašus pacientams vaikams ir suaugusiesiems.

Galutinė visų vaikų populiacijos pacientų, gydytų ravulizumabu laikotarpi, kurio mediana – 130,60 savaičių, tyrimo veiksmingumo duomenų analizė patvirtino, kad per pirminio vertinimo laikotarpį nustatytas atsakas į gydymą ravulizumabu išliko visą tyrimo laikotarpį.

Generalizuota miastenija (GM)

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ultomiris tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis generalizuotos miastenijos indikacijai. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

Optinio neuromielito spektro sutrikimas (NMOSD)

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ultomiris tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis optinio neuromielito spektro sutrikimo indikacijai. Vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Kadangi ravulizumabas vartojamas infuzija į veną, o jo farmacinė forma – tirpalas, 100 % skiriamos ravulizumabo dozės yra laikoma biologiškai prieinama. Didžiausia nustatyta koncentracija turėtų būti pasiekta (t_{max}) infuzijos pabaigoje arba netrukus po infuzijos pabaigos. Gydamosios pusiausvyrinės vaistinio preparato koncentracijos pasiekiamos po pirmosios dozės.

Pasiskirstymas

PNH arba aHUS sergančių suaugusių pacientų ir vaikų bei GM arba NMOSD sergančių suaugusių pacientų vidutinis (standartinis nuokrypis \ SN) centrinis tūris ir pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai pateikiamas 22 lentelėje.

Biotransformacija ir eliminacija

Tikėtina, kad gama imunoglobulinų (IgG) klasės monokloninis antikūnas ravulizumabas metabolizuojamas taip pat, kaip bet kuris endogeninis IgG (suyra į mažus peptidus ir aminorūgštis kataboliniais keliais) ir yra panašiai eliminuojamas. Ravulizumabo sudėtyje yra tik natūraliai susidarančių aminorūgščių ir nėra žinoma jokių jo aktyvių metabolitų. Vidutinės (SN) ravulizumabo galutinės pusinės eliminacijos laiko ir klirenso vertės PNH sergantiems suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams, aHUS sergantiems suaugusiems ir vaikų populiacijos pacientams bei GM arba *NMOSD* sergantiems suaugusiems pacientams pateikiamos 22 lentelėje.

22 lentelė. Apskaičiuotojo centrinio tūrio, pasiskirstymo, biotransformacijos ir eliminacijos rodmenys po ravulizumabo vartojimo

	PNH sergantys suaugusieji ir vaikų populiacijos pacientai	aHUS sergantys suaugusieji ir vaikų populiacijos pacientai	GM sergantys suaugę pacientai	<i>NMOSD</i> sergantys suaugę pacientai
Apskaičiuotasis centrinis tūris (litrai) Vidurkis (SN)	Suaugusieji: 3,44 (0,66) Vaikai: 2,87 (0,60)	Suaugusieji: 3,25 (0,61) Vaikai: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Pasiskirstymo tūris esant pusiausvyrinei koncentracijai (litrai) Vidurkis (SN)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Galutinės pusinės eliminacijos laikas (dienos) Vidurkis (SN)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Klirensas (litrai per dieną) Vidurkis (SN)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Santrumpos: aHUS = atipinis hemolizinis ureminis sindromas; GM = generalizuota miastenija; *NMOSD* = optinio neuromielito spektro sutrikimas; PNH = paroksizminė naktinė hemogloburija; SN = standartinis nuokrypis.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tiriamame dozės ir dozavimo režimo intervale ravulizumabo farmakokinetika (FK) yra proporcinga dozei ir tiesinė laiko atžvilgiu.

Ypatingos populiacijos

Svoris

Kūno svoris yra reikšminga kovariata PNH, aHUS, GM arba *NMOSD* sergantiems pacientams, todėl ekspozicija daugiau sveriančių pacientų organizme yra mažesnė. Pagal svorį nustatytas dozavimo režimas pateikiamas 4.2 skyriuje, 1 lentelėje, 3 lentelėje ir 4 lentelėje.

Oficialių tyrimų dėl lyties, rasės, amžiaus (senyvi pacientai), kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimo poveikio ravulizumabo farmakokinetikai neatlikta. Tačiau, remiantis populiacijos FK įvertinimu, tiriant sveikus savanorius ir PNH, aHUS, GM arba *NMOSD* sergančius pacientus, lyties, amžiaus, rasės ir kepenų arba inkstų funkcijos sutrikimo poveikio ravulizumabo FK nenustatyta, todėl manoma, kad dozės koreguoti nereikia.

Ravulizumabo farmakokinetika ištirta aHUS sergantiems pacientams, kuriems yra įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimų, įskaitant dializuojamus pacientus. Šiuose pacientų pogrupiuose, įskaitant proteinuriją sergančius pacientus, farmakokinetikos parametrų skirtumų nepastebėta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ravulizumabo toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais neatlikta, tačiau atlikta tyrimų su pelėmis, naudojant pelių surogatinį komplementą slopinantį antikūną BB5.1. Atliekant toksinio poveikio reprodukcijai tyrimus su pelėmis naudojant pelių surogatą, aiškaus su gydymu susijusio poveikio ar nepageidaujamų reiškinių nenustatyta. Kai organogenezės metu vaikingoms patelėms buvo duodama antikūno, iš 230 jauniklių, kuriuos atsivedė patelės, kurioms buvo duodama didesnė antikūno dozė (maždaug 4 kartus viršijanti maksimalią žmogui rekomenduojamą razulivumabo dozę, remiantis kūno svorio palyginimu), nustatyti du tinklainės displazijos atvejai ir vienas bambos išvaržos atvejis; tačiau ekspozicija nepadidino vaisiaus praradimo arba atsivestų jauniklių krintamumo.

Tyrimų su gyvūnais, leidžiančių įvertinti ravulizumabo genotoksiškumą ir galimą kancerogeniškumą, neatlikta.

Ikiklinikiniuose pelių tyrimuose naudojant pelių surogatinę molekulę BB5.1, ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (E 339)

Vienbазis natrio fosfatas monohidratas (E 339)

Polisorbatas 80 (E 433)

Argininas

Sacharozė

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Vaistinis preparatas turi būti praskiestas naudojant tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą kaip skiediklį.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

Praskiestą vaistinį preparatą reikia nedelsiant vartoti. Tačiau nustatyta, kad praskiesto vaistinio preparato cheminis ir fizikinis stabilumas 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka iki 24 valandų, o kambario temperatūroje išlieka iki 4 valandų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C)

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Pakuotėje yra vienas flakonas.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentratas infuziniam tirpalui

3 ml sterilaus koncentrato flakone (I tipo stiklo) su kamščiu ir sandarikliu.

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentratas infuziniam tirpalui

11 ml sterilaus koncentrato flakone (I tipo stiklo) su kamščiu ir sandarikliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekvienas flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Šį vaistinį preparatą reikia praskiesti iki galutinės 50 mg/ml koncentracijos.

Procedūra turi būti atliekama aseptiškai.

Ultomiris koncentratą infuziniam tirpalui paruoškite kaip nurodyta toliau:

1. Flakonų, kuriuos reikės praskiesti, skaičius nustatomas pagal individualų paciento svorį ir paskirtą dozę, žr. 4.2 skyrių.
2. Prieš skiedžiant, tirpalą flakonuose reikia apžiūrėti; tirpale neturi būti jokių dalelių arba nuosėdų. Jeigu yra dalelių arba nuosėdų, tirpalo naudoti negalima.
3. Apskaičiuotą vaistinio preparato kiekį reikia įtraukti iš atitinkamo flakonų kiekio ir praskiesti infuziniame maišelyje, naudojant natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinį tirpalą kaip skiediklį. Daugiau informacijos pateikiama toliau pateiktose referencinėse vartojimo lentelėse. Vaistinį preparatą reikia sumaišyti švelniai. Negalima kratyti.
4. Praskiedus, galutinė infuzinio tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml.
5. Paruoštą tirpalą reikia suleisti iškart po paruošimo, nebent laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje. Jei laikoma 2 °C – 8 °C temperatūroje, prieš vartojimą palaukite, kol praskiestas tirpalas sušils iki kambario temperatūros. Negalima leisti į veną greita srove arba boliusine injekcija. Informacija apie mažiausią infuzijos trukmę pateikiama 5 lentelėje ir 6 lentelėje. Infuziją reikia skirti per 0,2 µm filtrą. Suleidę Ultomiris, praplaukite visą liniją 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu (USP).
6. Jei vaistinis preparatas nėra vartojamas nedelsiant po praskiedimo, laikymo trukmė negali viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 4 valandų laikant kambario temperatūroje, atsižvelgiant į numatomą infuzijos suleidimo laiką.

23 lentelė. Referencinė Ultomiris įsotinamosios dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Įsotinamoji dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)
Nuo ≥ 10 iki < 20°	600	6	6	12
Nuo ≥ 20 iki < 30°	900	9	9	18
Nuo ≥ 30 iki < 40°	1 200	12	12	24
Nuo ≥ 40 iki < 60	2 400	24	24	48
Nuo ≥ 60 iki < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Kūno svoris gydymo metu.

^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.

^c Tik PNH ir aHUS indikacijoms.

24 lentelė. Referencinė Ultomiris palaikomosios dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Palaikomoji dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)
Nuo ≥ 10 iki $< 20^c$	600	6	6	12
Nuo ≥ 20 iki $< 30^c$	2 100	21	21	42
Nuo ≥ 30 iki $< 40^c$	2 700	27	27	54
Nuo ≥ 40 iki < 60	3 000	30	30	60
Nuo ≥ 60 iki < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Kūno svoris gydymo metu.^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu.^c Tik PNH ir aHUS indikacijoms.**25 lentelė. Referencinė papildomos dozės vartojimo lentelė Ultomiris 300 mg/3 ml ir 1 100 mg/11 ml koncentratams infuziniam tirpalui**

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Papildoma dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)
nuo ≥ 40 iki < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
nuo ≥ 60 iki < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

^a Kūno svoris gydymo metu^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. liepos 02 d.
Paskutinio perregistravimo data 2024 m. balandžio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Edukacinės programos tikslas – suteikti sveikatos priežiūros specialistams (atitinkamai receptus išrašantiems gydytojams ir vaistininkams), kaip nustatyta kiekvienoje šalyje, šviečiamąją informaciją apie svarbią nustatytą meningokokinės infekcijos riziką, siekiant atkreipti dėmesį į pagrindinę saugumo informaciją, pateiktą vaistinio preparato charakteristikų santraukoje ir pakuotės lapelyje.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas Ultomiris, sveikatos priežiūros specialistai (atitinkamai receptus išrašantys gydytojai ir vaistininkai), kaip nustatyta kiekvienoje šalyje, kurie turėtų skirti ir (ar) išduoti Ultomiris, gautų ir turėtų galimybę susipažinti su toliau išvardyta medžiaga:

- Preparato charakteristikų santrauka.
- Pakuotės lapelis – informacija vartotojui.
- Sveikatos priežiūros specialisto vadovas.
- Paciento / tėvų / globėjų vadovas.
- Paciento kortelė.
- Priminimai apie vakcinaciją siunčiami receptus išrašantiems gydytojams arba vaistininkams, kurie ketina išrašyti ir (ar) išduoti Ultomiris.

Sveikatos priežiūros specialistams skirtoje edukacinėje medžiagoje turi būti:

- Preparato charakteristikų santrauka.
- Sveikatos priežiūros specialisto vadovas.

Sveikatos priežiūros specialisto vadove turi būti pateikta toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Gydymas ravulizumabu didina meningokokinės infekcijos riziką.
- Likus dviem savaitėms iki ravulizumabo vartojimo, pacientus būtina paskiepyti nuo *N. meningitidis* ir (ar) skirti antibiotikų profilaktškai. Pacientai turi būti skiepijami ir revakcinuojami pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.
- Vaistinį preparatą skiriantysis gydytojas turi šviesti pacientus, tėvus ar globėjus apie su gydymu ravulizumabu susijusią meningokokinės infekcijos riziką, informuoti apie požymius ir simptomus bei kokių veiksmų reikia imtis.
- Vaistinį preparatą skiriantysis gydytojas turi stebėti visus pacientus, ar jiems neatsiranda meningokokinės infekcijos požymių ir simptomų.
- Vaistinį preparatą skiriantysis gydytojas turi nurodyti pacientams, kad jie nešiotųsi paciento kortelę ir informuotų bet kurį sveikatos priežiūros specialistą, kad gydosi ravulizumabu.

Pacientams, tėvams ar globėjams skirtoje edukacinėje medžiagoje turi būti:

- Pakuotės lapelis – informacija vartotojui.
- Paciento / tėvų / globėjų vadovas.

- Paciento kortelė.

Paciento / tėvų / globėjų vadove turi būti pateikta toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Gydymas ravulizumabu didina meningokokinės infekcijos riziką
- Vakcinacijos nuo meningokokinės infekcijos prieš gydymą ravulizumabu ir (ar) antibiotikų vartojimo profilaktiškai reikšmė.
- Pacientai turi būti skiepijami ir revakcinuojami pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.
- Informacija apie meningokokinės infekcijos požymius ir simptomus bei būtinybę skubiai kreiptis medicininės pagalbos.
- Paciento kortelės reikšmė ir būtinybė ją nešioti su savimi bei pranešti bet kuriam gydančiam sveikatos priežiūros specialistui, kad gydomi ravulizumabu.
- Sunkių TMA komplikacijų rizika nutraukus ar atidėjus ravulizumabo vartojimą, jų požymiai ir simptomai bei rekomendacija pasitarti su vaistinių preparatų paskyrusiu gydytoju prieš nutraukiant ar atidedant ravulizumabo vartojimą (tik aHUS atveju).
- Galima sunkių, ne *Neisseria* sukeltų infekcijų rizika ravulizumabu gydomiems pacientams.

Paciento kortelėje turi būti toliau išvardyta pagrindinė informacija:

- Nurodymas, kad pacientas vartoja ravulizumabą ir yra meningokokinės infekcijos rizika.
- Meningokokinės infekcijos požymiai ir simptomai.
- Įspėjamas pranešimas, kad atsiradus pirmiau nurodytų požymių, reikia nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos.
- Nurodymas, kad pacientas turi būti skiepijamas ir revakcinuojamas pagal galiojančias nacionalines vakcinacijos gaires.
- Skiepijimo ir revakcinacijos datos turi būti įrašytos paciento kortelėje.
- Kontaktinė informacija, kur sveikatos priežiūros specialistas gali gauti daugiau informacijos.

Registruotojas turi kasmet siųsti vaistinių preparatų skiriančiams gydytojams arba vaistininkams, kurie išrašo arba išduoda ravulizumabą, priminimą, kad vaistinių preparatų išrašantis asmuo ar vaistininkas patikrintų, ar jo (jos) ravulizumabą vartojantiems pacientams reikalinga (kartotinė) vakcinacija nuo *Neisseria meningitidis*.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutės etiketė 1 100 mg/11 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentratas infuziniam tirpalui
ravulizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 11 ml flakone yra 1 100 mg ravulizumabo.
(100 mg/ml)

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, galutinė tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos

Natrio fosfato dvibazis heptahidratas (E 339), natrio fosfato vienbazis monohidratas (E 339),
polisorbato 80 (E 433), argininas, sacharozė ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Alexion Europe SAS

103-105, rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1371/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Vienkartinis I tipo stiklinis flakonas 1 100 mg/11 ml****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ultomiris 1 100 mg/11 ml sterilus koncentratas
ravulizumabas
(100 mg/ml)
i.v. praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Dėžutės etiketė 300 mg/3 ml

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentratas infuziniam tirpalui
ravulizumabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 3 ml flakone yra 300 mg ravulizumabo.
(100 mg/ml)

Praskiedus 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, galutinė tirpalo koncentracija yra 50 mg/ml.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos

Natrio fosfato dvibazis heptahidratas (E 339), natrio fosfato vienbazis monohidratas (E 339), polisorbato 80 (E 433), argininas, sacharozė ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną praskiedus.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Alexion Europe SAS

103-105, rue Anatole France

92300 Levallois-Perret

Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1371/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Vienkartinis I tipo stiklinis flakonas 300 mg/3 ml****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Ultomiris 300 mg/3 ml sterilus koncentratas.
ravulizumabas
(100 mg/ml)
i.v. praskiedus.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**6. KITA**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentratas infuziniam tirpalui ravulizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ultomiris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ultomiris
3. Kaip vartoti Ultomiris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ultomiris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ultomiris ir kam jis vartojamas

Kas yra Ultomiris

Ultomiris yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ravulizumabo, jis priklauso vaistų, vadinamų monokloniniais antikūnais, klasei; šie antikūnai organizme jungiasi prie specifinio taikinio. Ravulizumabas jungiasi prie C5 komplemento baltymo, kuris yra organizmo gynybos sistemos, vadinamos „komplemento sistema“, dalis.

Kam Ultomiris vartojamas

Ultomiris vartojamas suaugusiems pacientams ir vaikams, sveriantiems 10 kg ir daugiau, sergantiems liga, vadinama paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH), įskaitant pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi, ir pacientus, kurie buvo gydomi ekulizumabu bent paskutinius 6 mėnesius, gydyti. PNH sergančių pacientų organizme komplemento sistema yra per daug aktyvi, ji puola savas raudonąsias kraujo ląsteles, dėl to gali pasireikšti sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (anemija), nuovargis, sumažėjęs darbingumas, skausmas, pilvo skausmas, patamsėjęs šlapimas, dusulys, pasunkėjęs rijimas, sutrikusi erekcija ir kraujo krešuliai. Jungdamasis prie C5 komplemento baltymo ir jį blokuodamas, šis vaistas gali neleisti komplemento baltymams pulti raudonąsias kraujo ląsteles ir taip kontroliuoti ligos simptomus.

Ultomiris taip pat vartojamas 10 kg ir daugiau sveriantiems suaugusiems pacientams ir vaikams, sergantiems liga, veikiančia kraujo sistemą ir inkstus, vadinama atipiniu hemoliziniu ureminiu sindromu (aHUS), įskaitant pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi, ir pacientus, kurie buvo gydomi ekulizumabu bent 3 mėnesius, gydyti. Pacientams, sergantiems aHUS, gali pasireikšti inkstų ir kraujagyslių, įskaitant trombocitus, uždegimas, dėl kurio gali sumažėti kraujo ląstelių skaičius (trombocitopenija ir anemija), pasireikšti inkstų funkcijos susilpnėjimas arba praradimas, kraujo krešulių susidarymas, nuovargis ir sumažėjęs darbingumas. Ultomiris gali blokuoti organizmo uždegiminį atsaką ir jo gebėjimą pulti bei sunaikinti savas pažeidžiamas kraujagysles, taip kontroliuodamas ligos simptomus, įskaitant inkstų pažeidimus.

Ultomiris taip pat vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems tam tikra raumenis veikiančia liga, vadinama generalizuota miastenija (GM), gydyti. GM sergančių pacientų raumenis gali atakuoti ir pažeisti imuninė sistema, tai gali sukelti raumenų silpnumą, regos ir mobilumo sutrikimą, dusulį, didelį nuovargį, svetimkūnių patekimo į kvėpavimo takus (aspiracijos) riziką bei labai sutrikdyti

kasdienę veiklą. Ultomiris gali blokuoti organizmo atsaką į uždegimą ir jo gebėjimą atakuoti ir pažeisti savo raumenis, taip pagerindamas raumenų susitraukimus ir palengvindamas ligos simptomus bei sumažindamas ligos poveikį kasdieniui veiklai. Ultomiris specialiai skirtas pacientams, kuriems simptomų išlieka nepaisant kito taikomo gydymo.

Ultomiris taip pat vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems regos (akių) nervus ir nugaros smegenis daugiausia veikiančia centrinės nervų sistemos liga, vadinama optinio neuromielito spektro sutrikimu (angl. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder, NMOSD*), gydyti. *NMOSD* sergančių pacientų regos nervus ir nugaros smegenis puola ir pažeidžia sutrikusi imuninė sistema, tai gali sukelti regėjimo viena ar abiem akimis netekimą, kojų ar rankų silpnumą ar negalėjimą jų pajudinti, skausmingus spazmus, pojūčių praradimą, šlapimo pūslės ir žarnyno veiklos sutrikimus bei žymiai apsunkinti kasdienę veiklą. Ultomiris gali blokuoti nenormalų organizmo imuninės sistemos atsaką ir jos gebėjimą pulti bei naikinti savus regos nervus ir nugaros smegenis, taip sumažindamas *NMOSD* atkryčio arba priepuolio riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ultomiris

Ultomiris vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ravulizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu nesate skiepyti nuo meningokokinės infekcijos;
- jeigu sergate meningokokine infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Ultomiris.

Meningokokinių ir kitų *Neisseria* infekcijų simptomai

Kadangi šis vaistas blokuoja komplemento sistemą, kuri yra organizmo gynybos nuo infekcijos sistemos dalis, Ultomiris didina riziką susirgti meningokokine infekcija, sukeliamą *Neisseria meningitidis*. Tai yra sunkios smegenų dangalą veikiančios infekcijos, kurios gali sukelti galvos smegenų uždegimą (encefalitą), jos gali išplisti po visą kraują ir organizmą (sepsis).

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami gydymą Ultomiris ir įsitikinkite, kad likus bent 2 savaitėms iki gydymo pradžios Jūs būtumėte paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*. Jeigu prieš 2 savaites Jūsų paskiepyti negalima, gydytojas 2 savaites po skiepavimo paskirs gydymą antibiotikais, siekiant sumažinti infekcijos riziką. Patikrinkite, ar Jūsų esami skiepai nuo meningokokinės infekcijos dar veikia. Taip pat turite žinoti, kad skiepai gali ir ne visada apsaugoti nuo šio tipo infekcijos. Pagal nacionalines rekomendacijas gydytojas gali pasiūlyti papildomų priemonių, kad būtų išvengta infekcijos.

Meningokokinės infekcijos simptomai

Kadangi svarbu greitai nustatyti ir gydyti meningokokinę infekciją pacientams, gydomiems Ultomiris, Jums bus pateikta paciento kortelė, kurioje bus surašyti visi meningokokinės infekcijos, sepsio ir (arba) encefalito požymiai ir simptomai ir kurių reikės visada su savimi nešiotis.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui:

- galvos skausmas kartu su šleikštuliu ar vėmimu;
- galvos skausmas ir karščiavimas;
- galvos skausmas kartu su kaklo ar nugaros raumenų sustingimu;
- karščiavimas;
- karščiavimas ir išbėrimas;
- minčių susipainiojimas;
- raumenų gėla kartu su į gripą panašiais simptomais;
- šviesai jautrios akys.

Meningokokinės infekcijos gydymas keliaujant

Jeigu keliaujate regionuose, kur nėra galimybės susisiekti su gydytoju arba kur laikinai nebus galimybės gauti medicininės pagalbos, gydytojas gali Jums išrašyti receptą antibiotikui nuo *Neisseria meningitidis*, kurį turėsite vežti su savimi. Jeigu pasireiškė bet kuris iš pirmiau aprašytų simptomų, antibiotikų kursą reikia vartoti kaip nurodė gydytojas. Net jeigu išgėrė antibiotikų jaučiatės geriau, vis tiek kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą Ultomiris, informuokite gydytoją, jeigu Jums yra infekcijų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Skiriant Ultomiris gali pasireikšti reakcijos į infuziją (lašelinę) (reakcija į infuziją), pvz., galvos skausmas, skausmas apatinėje nugaros dalyje ir su infuzija susijęs skausmas. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją – sunkią alerginę reakciją, sukeliančią kvėpavimo pasunkėjimą ar svaigulį).

Vaikams ir paaugliams

Jaunesni nei 18 metų pacientai turi būti paskiepyti nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinių infekcijų.

Senyviems žmonėms

Specialių atsargumo priemonių gydant 65 metų ir vyresnius pacientus imtis nereikia, nors klinikinių tyrimų metu duomenų apie PNH, aHUS arba NMOSD sergančių senyvų pacientų gydymą Ultomiris gauta nedaug.

Kiti vaistai ir Ultomiris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Vaisingos moterys

Vaisto poveikis negimusiam vaikui nežinomas. Todėl moterims, kurios gali pastoti, reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 8 mėnesius po gydymo.

Nėštumas ir (arba) žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ultomiris nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Ultomiris sudėtyje yra natrio

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, šio vaisto 72 ml didžiausioje dozėje yra 0,18 g natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 9,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Į tai būtina atsižvelgti, jei Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Ultomiris sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto flakone yra 5,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,53 mg/kg. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Ultomiris

Likus mažiausiai 2 savaitėms iki gydymo Ultomiris pradžios, gydytojas Jus paskiepys nuo meningokokinių infekcijų, jeigu dar nebuvo paskiepytas anksčiau, arba jeigu skiepų galiojimo data pasibaigusi. Jeigu likus mažiausiai 2 savaitėms iki gydymo Ultomiris pradžios negalėsite būti paskiepyti, gydytojas Jums skirs gydymą antibiotikais infekcijos rizikai sumažinti, kol nepraeis 2 savaitės po vakcinacijos.

Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis nei 18 metų, gydytojas paskirs vakciną (jei dar nepaskirta) nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinių infekcijų pagal nacionalines kiekvienos amžiaus grupės vakcinacijos rekomendacijas.

Tinkamo vartojimo instrukcija

Jūsų Ultomiris dozė apskaičiuos gydytojas pagal Jūsų kūno svorį, kaip nurodyta 1 lentelėje. Pirmoji Jūsų dozė vadinama įsotinamąja dozė. Praėjus dviem savaitėms po įsotinosios dozės, Jums bus skiriama palaikomoji Ultomiris dozė, ji bus pakartotinai skiriama kartą per 8 savaites daugiau kaip 20 kg sveriantiems pacientams ir kas 4 savaites mažiau kaip 20 kg sveriantiems pacientams.

Jeigu prieš tai Jums buvo skiriamas kitas vaistas nuo PNH, aHUS, GM arba NMOSD, vadinamas ekulizumabu, įsotinamąją dozę reikia suleisti praėjus 2 savaitėms nuo paskutinės ekulizumabo infuzijos.

1 lentelė. Pagal svorį nustatytas Ultomiris dozavimo režimas

Kūno svorio intervalas (kg)	Įsotinamoji dozė (mg)	Palaikomoji dozė (mg)
Nuo 10 iki mažiau nei 20 ^a	600	600
Nuo 20 iki mažiau nei 30 ^a	900	2 100
Nuo 30 iki mažiau nei 40 ^a	1 200	2 700
Nuo 40 iki mažiau nei 60	2 400	3 000
Nuo 60 iki mažiau nei 100	2 700	3 300
Daugiau nei 100	3 000	3 600

^a Tik PNH ir aHUS sergantiems pacientams.

Ultomiris skiriamas infuzija (lašeline) į veną. Infuzija trunka maždaug 45 minutes.

Ką daryti pavartojus per didelę Ultomiris dozę?

Jeigu įtariate, kad Jums netyčia suleista didesnė Ultomiris dozė nei buvo skirta, pasitarkite su gydytoju.

Pamiršus apsilankymą dėl Ultomiris suleidimo

Jeigu pamiršote nuvykti pavartoti vaistą numatytu laiku, kreipkitės į gydytoją kiek galima greičiau ir perskaitykite tolesnį skyrį „Nustojus vartoti Ultomiris“.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant PNH

Nutraukus arba baigus gydymą Ultomiris, PNH simptomai gali vėl pasireikšti ir būti stipresni. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir paaiškins riziką. Gydytojas gali norėti atidžiai Jus stebėti mažiausiai 16 savaičių.

Tarp rizikos faktorių nustojus vartoti Ultomiris yra padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas, galintis sukelti:

- padidėjusį laktatdehidrogenazės (LDH) (laboratorinio žymens, rodančio raudonųjų kraujo ląstelių irimą) aktyvumą,
- reikšmingą raudonųjų kraujo ląstelių sumažėjimą (anemiją),
- tamsų šlapimą,
- nuovargį,

- pilvo skausmą,
- dusulį,
- pasunkėjusį rijimą,
- erekcijos disfunkciją (impotenciją),
- minčių susipainiojimą arba budrumo pokyčius,
- krūtinės skausmą arba anginą,
- padidėjusį kreatinino kiekį serume (inkstų funkcijos sutrikimus), arba
- trombozę (kraujo krešėjimą).

Jeigu Jums yra bet kuris iš šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant aHUS

Nutraukus arba baigus gydymą Ultomiris, aHUS simptomai gali vėl pasireikšti. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir paaiškins riziką. Gydytojas norės atidžiai Jus stebėti.

Tarp rizikos faktorių nustojus vartoti Ultomiris yra padidėjęs smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas, galintis sukelti:

- reikšmingą trombocitų kiekio sumažėjimą (trombocitopeniją),
- reikšmingą raudonųjų kraujo ląstelių irimo padidėjimą,
- padidėjusį laktatdehidrogenazės (LDH) (laboratorinio žymens, rodančio raudonųjų kraujo ląstelių irimą) aktyvumą,
- sumažėjusį šlapinimąsi (inkstų funkcijos sutrikimus),
- kreatinino kiekio serume padidėjimą (inkstų funkcijos sutrikimus),
- minčių susipainiojimą arba budrumo pokyčius,
- regos pakitimus,
- krūtinės skausmą arba anginą,
- pilvo skausmą, viduriavimą, arba
- trombozę (kraujo krešėjimą).

Jeigu Jums yra bet kuris iš šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant GM

Laikinais arba visiškai nutraukus gydymą Ultomiris, GM simptomai gali vėl pasireikšti. Prieš nustodami vartoti Ultomiris, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir riziką. Gydytojas taip pat norės atidžiai Jus stebėti.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant NMOSD

Laikinais arba visiškai nutraukus gydymą Ultomiris, gali įvykti NMOSD atkrytis. Prieš nustodami vartoti Ultomiris, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir riziką. Gydytojas taip pat norės atidžiai Jus stebėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydytojas aptars galimą šalutinį poveikį su Jumis ir prieš pradėdamas gydymą Ultomiris paaiškins gydymo riziką ir naudą.

Sunkus šalutinis poveikis

Sunkiausias šalutinis poveikis yra meningokokinė infekcija, įskaitant meningokokinį sepsį ir meningokokinį encefalitą.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš meningokokinės infekcijos simptomų (žr. „Meningokokinės infekcijos simptomai“ 2 skyriuje), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Jei abejojate, koks yra toliau nurodytas šalutinis poveikis, paprašykite gydytojo Jums paaiškinti.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas;
- karščiavimas, nuovargio pojūtis (nuovargis);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- bendras peršalimas (nosiaryklės uždegimas);
- nugaros skausmas, sąnarių skausmas (artralgija);
- šlapimo takų infekcija.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- vėmimas, skrandžio diskomfortas po valgio (dispepsija);
- dilgėlinė, išbėrimas, niežinti oda (niežėjimas);
- raumenų skausmas (mialgija) ir raumenų spazmai;
- į gripą panašūs simptomai, šaltkrėtis, silpnumas (astenija);
- su infuzija susijusi reakcija;
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- meningokokinė infekcija;
- sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą ar svaigulį (anafilaksinė reakcija);
- išplitusi gonokokinė infekcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ultomiris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, vaistą reikia suvartoti nedelsiant, per 24 valandas laikant šaldytuve arba per 4 valandas laikant kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ultomiris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ravulizumabas. Kiekviename tirpalo flakone yra 1 100 mg ravulizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (E 339), vienbазis natrio fosfatas monohidratas (E 339), polisorbatas 80 (E 433), argininas, sacharozė, injekcinis vanduo.

Šio vaisto sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80 (žr. 2 skyriuje „Ultomiris sudėtyje yra natrio“ bei „Ultomiris sudėtyje yra polisorbato“).

Ultomiris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ultomiris tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui (11 ml flakone, 1 flakono pakuotė).

Ultomiris yra puskaidris, skaidrus arba šiek tiek gelsvos spalvos tirpalas, kuriame beveik nėra dalelių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

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.U
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: 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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

<----->
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo instrukcija sveikatos priežiūros specialistams Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrato infuziniam tirpalui ruošimas

1- Kaip tiekiamas Ultomiris?

Kiekviename Ultomiris flakone yra 1 100 mg veikliosios medžiagos 11 ml vaistinio preparato tirpale.

Siekiant pagerinti biologinių vaistų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

2- Prieš vartojant

Vaistas turi būti skiedžiamas pagal geros praktikos taisykles, ypač laikantis aseptikos reikalavimų.

Ultomiris paruošti vartojimui turi kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, laikydamasis aseptikos reikalavimų.

- Apžiūrėkite, ar Ultomiris tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva.
- Steriliu švirkštu įtraukite reikiamą Ultomiris kiekį iš flakono (-ų).
- Rekomenduojamą dozę perkelkite į infuzinį maišelį.
- Ultomiris praskieskite iki galutinės 50 mg/ml koncentracijos (pradinė koncentracija padalijama iš 2), į infuziją įmaišydami tinkamą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, kaip nurodyta instrukcijoje toliau pateikiamoje lentelėje.

1 lentelė. Referencinė įsotinamosios dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Įsotinamoji dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)	Mažiausia infuzijos trukmė minutės (valandos)
Nuo ≥ 10 iki < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
Nuo ≥ 20 iki < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
Nuo ≥ 30 iki < 40 ^c	1 200	12	12	24	31 (0,5)
Nuo ≥ 40 iki < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
Nuo ≥ 60 iki < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Kūno svoris gydymo metu.

^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu

^c Tik PNH ir aHUS indikacijoms.

2 lentelė. Referencinė palaikomosios dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Palaikomoji dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)	Mažiausia infuzijos trukmė minutės (valandos)
Nuo ≥ 10 iki < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
Nuo ≥ 20 iki < 30 ^c	2 100	21	21	42	75 (1,3)
Nuo ≥ 30 iki < 40 ^c	2 700	27	27	54	65 (1,1)
Nuo ≥ 40 iki < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
Nuo ≥ 60 iki < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Kūno svoris gydymo metu

^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu

^c Tik PNH ir aHUS indikacijoms.

3 lentelė. Referencinė papildomos dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Papildom a dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)	Mažiausia infuzijos trukmė minutės (h)
nuo ≥ 40 iki < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
nuo ≥ 60 iki < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^a Kūno voris gydymo metu

^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu

- Švelniai judinkite infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas Ultomiris tirpalas, kad vaistas gerai susimaišytų su skiedikliu. Ultomiris negalima kratyti.
- Praskiestą tirpalą reikia palaikyti aplinkos ore maždaug 30 min., kad prieš vartojimą spėtų sušilti iki kambario temperatūros (18 °C – 25 °C).
- Praskiesto tirpalo negalima kaitinti mikrobangų krosnelėje arba naudojant kitą šilumos šaltinį, išskyrus vyraujančią kambario temperatūrą.
- Nesuvartotą flakone likusį tirpalą išmeskite.
- Paruoštą tirpalą reikia suleisti iškart po paruošimo. Infuziją reikia skirti per 0,2 µm filtrą. Suleidę Ultomiris, praplaukite visą liniją 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu (USP).
- Jei vaistas nėra vartojamas nedelsiant po praskiedimo, laikymo trukmė negali viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 4 valandų laikant kambario temperatūroje, atsižvelgiant į numatomą infuzijos suleidimo laiką.

3- Vartojimas

- Ultomiris negalima leisti į veną greita srove arba boliusine injekcija.
- Ultomiris turi būti tik lašinamas infuzija į veną.
- Praskiestą Ultomiris tirpalą reikia sulašinti infuzija į veną maždaug per 45 minutes, naudojant švirkšto tipo pompą arba infuzinę pompą. Pacientui lašinant praskiestą Ultomiris, tirpalo apsaugoti nuo šviesos nebūtina.

Po infuzijos pacientus reikia vieną valandą stebėti. Jei leidžiant Ultomiris pasireiškia nepageidaujamas reiškinys, gydytojo nuožiūra galima sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti.

4- Specialios ruošimo ir laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistinis preparatas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentratas infuziniam tirpalui ravulizumabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ultomiris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ultomiris
3. Kaip vartoti Ultomiris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ultomiris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ultomiris ir kam jis vartojamas

Kas yra Ultomiris

Ultomiris yra vaistas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos ravulizumabo, jis priklauso vaistų, vadinamų monokloniniais antikūnais, klasei; šie antikūnai organizme jungiasi prie specifinio taikinio. Ravulizumabas jungiasi prie C5 komplemento baltymo, kuris yra organizmo gynybos sistemos, vadinamos „komplemento sistema“, dalis.

Kam Ultomiris vartojamas

Ultomiris vartojamas suaugusiems pacientams ir vaikams, sveriantiems 10 kg ir daugiau, sergantiems liga, vadinama paroksizmine naktine hemoglobinurija (PNH), įskaitant pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi, ir pacientus, kurie buvo gydomi ekulizumabu bent paskutinius 6 mėnesius, gydyti. PNH sergančių pacientų organizme komplemento sistema yra per daug aktyvi, ji puola savas raudonąsias kraujo ląsteles, dėl to gali pasireikšti sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (anemija), nuovargis, sumažėjęs darbingumas, skausmas, pilvo skausmas, patamsėjęs šlapimas, dusulys, pasunkėjęs rijimas, sutrikusi erekcija ir kraujo krešuliai. Jungdamasis prie C5 komplemento baltymo ir jį blokuodamas, šis vaistas gali neleisti komplemento baltymams pulti raudonąsias kraujo ląsteles ir taip kontroliuoti ligos simptomus.

Ultomiris taip pat vartojamas 10 kg ir daugiau sveriantiems suaugusiems pacientams ir vaikams, sergantiems liga, veikiančia kraujo sistemą ir inkstus, vadinama atipiniu hemoliziniu ureminiu sindromu (aHUS), įskaitant pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti komplemento inhibitoriumi, ir pacientus, kurie buvo gydomi ekulizumabu bent 3 mėnesius, gydyti. Pacientams, sergantiems aHUS, gali pasireikšti inkstų ir kraujagyslių, įskaitant trombocitus, uždegimas, dėl kurio gali sumažėti kraujo ląstelių skaičius (trombocitopenija ir anemija), pasireikšti inkstų funkcijos susilpnėjimas arba praradimas, kraujo krešulių susidarymas, nuovargis ir sumažėjęs darbingumas. Ultomiris gali blokuoti organizmo uždegiminį atsaką ir jo gebėjimą pulti bei sunaikinti savas pažeidžiamas kraujagysles, taip kontroliuodamas ligos simptomus, įskaitant inkstų pažeidimus.

Ultomiris taip pat vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems tam tikra raumenis veikiančia liga, vadinama generalizuota miastenija (GM), gydyti. GM sergančių pacientų raumenis gali atakuoti ir pažeisti imuninė sistema, tai gali sukelti raumenų silpnumą, regos ir mobilumo sutrikimą, dusulį, didelį nuovargį, svetimkūnių patekimo į kvėpavimo takus (aspiracijos) riziką bei labai sutrikdyti

kasdienę veiklą. Ultomiris gali blokuoti organizmo atsaką į uždegimą ir jo gebėjimą atakuoti ir pažeisti savo raumenis, taip pagerindamas raumenų susitraukimus ir palengvindamas ligos simptomus bei sumažindamas ligos poveikį kasdieniui veiklai. Ultomiris specialiai skirtas pacientams, kuriems simptomų išlieka nepaisant kito taikomo gydymo.

Ultomiris taip pat vartojamas suaugusiems pacientams, sergantiems optinio neuromielito spektro sutrikimu (angl. *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*, *NMOSD*) vadinama centrinės nervų sistemos liga, daugiausia veikiančia regos (akių) nervus ir nugaros smegenis, gydyti. *NMOSD* sergančių pacientų regos nervus ir nugaros smegenis puola ir pažeidžia sutrikusi imuninė sistema, tai gali sukelti regėjimo viena ar abiem akimis netekimą, kojų ar rankų silpnumą ar negalėjimą jų pajudinti, skausmingus spazmus, pojūčių praradimą, šlapimo pūslės ir žarnyno veiklos sutrikimus bei žymiai apsunkinti kasdienę veiklą. Ultomiris gali blokuoti nenormalų organizmo imuninės sistemos atsaką ir jos gebėjimą pulsti bei naikinti savus regos nervus ir nugaros smegenis, taip sumažindamas *NMOSD* atkryčio arba priepuolio riziką.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ultomiris

Ultomiris vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija ravulizumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu nesate skiepyti nuo meningokokinės infekcijos;
- jeigu sergate meningokokine infekcija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Ultomiris.

Meningokokinių ir kitų *Neisseria* infekcijų simptomai

Kadangi šis vaistas blokuoja komplemento sistemą, kuri yra organizmo gynybos nuo infekcijos sistemos dalis, Ultomiris didina riziką susirgti meningokokine infekcija, sukeliamą *Neisseria meningitidis*. Tai yra sunkios smegenų dangalų veikiančios infekcijos, kurios gali sukelti galvos smegenų uždegimą (encefalitą), jos gali išplisti po visą kraują ir organizmą (sepsis).

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami gydymą Ultomiris ir įsitikinkite, kad likus bent 2 savaitėms iki gydymo pradžios Jūs būtumėte paskiepyti nuo *Neisseria meningitidis*. Jeigu prieš 2 savaites Jūsų paskiepyti negalima, gydytojas 2 savaites po skiepavimo paskirs gydymą antibiotikais, siekiant sumažinti infekcijos riziką. Patikrinkite, ar Jūsų esami skiepai nuo meningokokinės infekcijos dar veikia. Taip pat turite žinoti, kad skiepai gali ir ne visada apsaugoti nuo šio tipo infekcijos. Pagal nacionalines rekomendacijas gydytojas gali pasiūlyti papildomų priemonių, kad būtų išvengta infekcijos.

Meningokokinės infekcijos simptomai

Kadangi svarbu greitai nustatyti ir gydyti meningokokinę infekciją pacientams, gydomiems Ultomiris, Jums bus pateikta paciento kortelė, kurioje bus surašyti visi meningokokinės infekcijos, sepsio ir (arba) encefalito požymiai ir simptomai ir kurią reikės visada su savimi nešiotis.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų, nedelsdami praneškite gydytojui:

- galvos skausmas kartu su šleikštuliu ar vėmimu;
- galvos skausmas ir karščiavimas;
- galvos skausmas kartu su kaklo ar nugaros raumenų sustingimu;
- karščiavimas;
- karščiavimas ir išbėrimas;
- minčių susipainiojimas;
- raumenų gėla kartu su į gripą panašiais simptomais;
- šviesai jautrios akys.

Meningokokinės infekcijos gydymas keliaujant

Jeigu keliaujate regionuose, kur nėra galimybės susisiekti su gydytoju arba kur laikinai nebus galimybės gauti medicininės pagalbos, gydytojas gali Jums išrašyti receptą antibiotikui nuo *Neisseria meningitidis*, kurį turėsite vežtis su savimi. Jeigu pasireiškė bet kuris iš pirmiau aprašytų simptomų, antibiotikų kursą reikia vartoti kaip nurodė gydytojas. Net jeigu išgėrė antibiotikų jaučiatės geriau, vis tiek kiek galima greičiau kreipkitės į gydytoją.

Infekcijos

Prieš pradėdant gydymą Ultomiris, informuokite gydytoją, jeigu Jums yra infekcijų.

Su infuzija susijusios reakcijos

Skiriant Ultomiris gali pasireikšti reakcijos į infuziją (lašelinę) (reakcija į infuziją), pvz., galvos skausmas, skausmas apatinėje nugaros dalyje ir su infuzija susijęs skausmas. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti alerginės ar padidėjusio jautrumo reakcijos (įskaitant anafilaksiją – sunkią alerginę reakciją, sukeliančią kvėpavimo pasunkėjimą ar svaigulį).

Vaikams ir paaugliams

Jaunesni nei 18 metų pacientai turi būti paskiepyti nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinių infekcijų.

Senyviems žmonėms

Specialių atsargumo priemonių gydant 65 metų ir vyresnius pacientus imtis nereikia, nors klinikinių tyrimų metu duomenų apie PNH, aHUS arba NMOSD sergančių senyvų pacientų gydymą Ultomiris gauta nedaug.

Kiti vaistai ir Ultomiris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Vaisingos moterys

Vaisto poveikis negimusiam vaikui nežinomas. Todėl moterims, kurios gali pastoti, reikia naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir 8 mėnesius po gydymo.

Nėštumas ir (arba) žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Ultomiris nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Ultomiris sudėtyje yra natrio

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, šio vaisto 72 ml didžiausioje dozėje yra 0,18 g natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 9,1 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Į tai būtina atsižvelgti, jei Jums kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

Ultomiris sudėtyje yra polisorbato

Kiekviename šio vaisto flakone yra 1,5 mg polisorbato 80, tai atitinka 0,53 mg/kg. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip vartoti Ultomiris

Likus mažiausiai 2 savaitėms iki gydymo Ultomiris pradžios, gydytojas Jus paskiepys nuo meningokokinių infekcijų, jeigu dar nebuvo paskiepytas anksčiau, arba jeigu skiepų galiojimo data pasibaigusi. Jeigu likus mažiausiai 2 savaitėms iki gydymo Ultomiris pradžios negalėsite būti paskiepyti, gydytojas Jums skirs gydymą antibiotikais infekcijos rizikai sumažinti, kol nepraeis 2 savaitės po vakcinacijos.

Jeigu Jūsų vaikas yra jaunesnis nei 18 metų, gydytojas paskirs vakciną (jei dar nepaskirta) nuo *Haemophilus influenzae* ir pneumokokinių infekcijų pagal nacionalines kiekvienos amžiaus grupės vakcinacijos rekomendacijas.

Tinkamo vartojimo instrukcija

Jūsų Ultomiris dozė apskaičiuos gydytojas pagal Jūsų kūno svorį, kaip nurodyta 1 lentelėje. Pirmoji Jūsų dozė vadinama įsotinamąja dozė. Praėjus dviem savaitėms po įsotinosios dozės, Jums bus skiriama palaikomoji Ultomiris dozė, ji bus pakartotinai skiriama kartą per 8 savaites daugiau kaip 20 kg sveriantiems pacientams ir kas 4 savaites mažiau kaip 20 kg sveriantiems pacientams.

Jeigu prieš tai Jums buvo skiriamas kitas vaistas nuo PNH, aHUS, GM arba NMOSD, vadinamas ekulizumabu, įsotinamąją dozę reikia suleisti praėjus 2 savaitėms nuo paskutinės ekulizumabo infuzijos.

1 lentelė. Pagal svorį nustatytas Ultomiris dozavimo režimas

Kūno svorio intervalas (kg)	Įsotinamoji dozė (mg)	Palaikomoji dozė (mg)
Nuo 10 iki mažiau nei 20 ^a	600	600
Nuo 20 iki mažiau nei 30 ^a	900	2 100
Nuo 30 iki mažiau nei 40 ^a	1 200	2 700
Nuo 40 iki mažiau nei 60	2 400	3 000
Nuo 60 iki mažiau nei 100	2 700	3 300
Daugiau nei 100	3 000	3 600

^a Tik PNH ir aHUS sergantiems pacientams.

Ultomiris skiriamas infuzija (lašeline) į veną. Infuzija trunka maždaug 45 minutes.

Ką daryti pavartojus per didelę Ultomiris dozę?

Jeigu įtariate, kad Jums netyčia suleista didesnė Ultomiris dozė nei buvo skirta, pasitarkite su gydytoju.

Pamiršus apsilankymą dėl Ultomiris suleidimo

Jeigu pamiršote nuvykti pavartoti vaistą numatytu laiku, kreipkitės į gydytoją kiek galima greičiau ir perskaitykite tolesnį skyrių „Nustojus vartoti Ultomiris“.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant PNH

Nutraukus arba baigus gydymą Ultomiris, PNH simptomai gali vėl pasireikšti ir būti stipresni.

Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir paaiškins riziką. Gydytojas gali norėti atidžiai Jus stebėti mažiausiai 16 savaičių.

Tarp rizikos faktorių nustojus vartoti Ultomiris yra padidėjęs raudonųjų kraujo ląstelių irimas, galintis sukelti:

- padidėjusį laktatdehidrogenazės (LDH) (laboratorinio žymens, rodančio raudonųjų kraujo ląstelių irimą) aktyvumą,
- reikšmingą raudonųjų kraujo ląstelių sumažėjimą (anemiją),
- tamsų šlapimą,
- nuovargį,

- pilvo skausmą,
- dusulį,
- pasunkėjusį rijimą,
- erekcijos disfunkciją (impotenciją),
- minčių susipainiojimą arba budrumo pokyčius,
- krūtinės skausmą arba anginą,
- padidėjusį kreatinino kiekį serume (inkstų funkcijos sutrikimus), arba
- trombozę (kraujo krešėjimą).

Jeigu Jums yra bet kuris iš šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant aHUS

Nutraukus arba baigus gydymą Ultomiris, aHUS simptomai gali vėl pasireikšti. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir paaiškins riziką. Gydytojas norės atidžiai Jus stebėti.

Tarp rizikos faktorių nustojus vartoti Ultomiris yra padidėjęs smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas, galintis sukelti:

- reikšmingą trombocitų kiekio sumažėjimą (trombocitopeniją),
- reikšmingą raudonųjų kraujo ląstelių irimo padidėjimą,
- padidėjusį laktatdehidrogenazės (LDH) (laboratorinio žymens, rodančio raudonųjų kraujo ląstelių irimą) aktyvumą,
- sumažėjusį šlapinimąsi (inkstų funkcijos sutrikimus),
- kreatinino kiekio serume padidėjimą (inkstų funkcijos sutrikimus),
- minčių susipainiojimą arba budrumo pokyčius,
- regos pakitimus,
- krūtinės skausmą arba anginą,
- dusulį,
- pilvo skausmą, viduriavimą, arba
- trombozę (kraujo krešėjimą).

Jeigu Jums yra bet kuris iš šių simptomų, kreipkitės į gydytoją.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant GM

Laikinais arba visiškai nutraukus gydymą Ultomiris, GM simptomai gali vėl pasireikšti. Prieš nustodami vartoti Ultomiris, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir riziką. Gydytojas taip pat norės atidžiai Jus stebėti.

Nustojus vartoti Ultomiris gydant NMOSD

Laikinais arba visiškai nutraukus gydymą Ultomiris, gali įvykti NMOSD atkrytis. Prieš nustodami vartoti Ultomiris, pasitarkite su gydytoju. Gydytojas su Jumis aptars galimą šalutinį poveikį ir riziką. Gydytojas taip pat norės atidžiai Jus stebėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gydytojas aptars galimą šalutinį poveikį su Jumis ir prieš pradedant gydymą Ultomiris paaiškins gydymo riziką ir naudą.

Sunkus šalutinis poveikis

Sunkiausias šalutinis poveikis yra meningokokinė infekcija, įskaitant meningokokinį sepsį ir meningokokinį encefalitą.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš meningokokinės infekcijos simptomų (žr. „Meningokokinės infekcijos simptomai“ 2 skyriuje), nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas šalutinis poveikis

Jei abejojate, koks yra toliau nurodytas šalutinis poveikis, paprašykite gydytojo Jums paaiškinti.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- galvos skausmas;
- svaigulys;
- viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmas;
- karščiavimas, nuovargio pojūtis (nuovargis);
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- bendras peršalimas (nosiaryklės uždegimas);
- nugaros skausmas, sąnarių skausmas (artralgija);
- šlapimo takų infekcija.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- vėmimas, skrandžio diskomfortas po valgio (dispepsija);
- dilgėlinė, išbėrimas, niežinti oda (niežėjimas);
- raumenų skausmas (mialgija) ir raumenų spazmai;
- į gripą panašūs simptomai, šaltkrėtis, silpnumas (astenija);
- su infuzija susijusi reakcija;
- alerginė reakcija (padidėjęs jautrumas).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- meningokokinė infekcija;
- sunki alerginė reakcija, sukelianti kvėpavimo pasunkėjimą ar svaigulį (anafilaksinė reakcija);
- išplitusi gonokokinė infekcija.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ultomiris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Praskiedus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, vaistą reikia suvartoti nedelsiant, per 24 valandas laikant šaldytuve arba per 4 valandas laikant kambario temperatūroje.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ultomiris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra ravulizumabas. Kiekviename tirpalo flakone yra 300 mg ravulizumabo.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (E 339), vienbазis natrio fosfatas monohidratas (E 339), polisorbato 80 (E 433), argininas, sacharozė, tirpiklis: injekcinis vanduo.

Šio vaisto sudėtyje yra natrio ir polisorbato 80 (žr. 2 skyriuje „Ultomiris sudėtyje yra natrio“ ir „Ultomiris sudėtyje yra polisorbato“).

Ultomiris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ultomiris tiekiamas kaip koncentratas infuziniam tirpalui (3 ml flakone, 1 flakono pakuotė).

Ultomiris yra puskaidris, skaidrus arba šiek tiek gelsvos spalvos tirpalas, kuriame beveik nėra dalelių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB

Malta

Tlf.: +46 (0) 8 557 727 50

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: 1 800 882 840

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

<----->
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimo instrukcija sveikatos priežiūros specialistams
Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrato infuziniam tirpalui ruošimas

1- Kaip tiekiamas Ultomiris?

Kiekviename Ultomiris flakone yra 300 mg veikliosios medžiagos 3 ml vaistinio preparato tirpale.

Siekiant pagerinti biologinių vaistų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

2- Prieš vartojant

Vaistas turi būti skiedžiamas pagal geros praktikos taisykles, ypač laikantis aseptikos reikalavimų.

Ultomiris paruošti vartojimui turi kvalifikuotas sveikatos priežiūros specialistas, laikydamasis aseptikos reikalavimų.

- Apžiūrėkite, ar Ultomiris tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva.
- Steriliu švirkštu įtraukite reikiamą Ultomiris kiekį iš flakono (-ų).
- Rekomenduojamą dozę perkelkite į infuzinį maišelį.
- Ultomiris praskieskite iki galutinės 50 mg/ml koncentracijos (pradinė koncentracija padalijama iš 2), į infuziją įmaišydami tinkamą natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo kiekį, kaip nurodyta instrukcijoje toliau pateikiamoje lentelėje.

1 lentelė. Referencinė įsotinamosios dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Įsotinamoji dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)	Mažiausia infuzijos trukmė minutės (valandos)
Nuo ≥ 10 iki < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
Nuo ≥ 20 iki < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
Nuo ≥ 30 iki < 40 ^c	1 200	12	12	24	31 (0,5)
Nuo ≥ 40 iki < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
Nuo ≥ 60 iki < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Kūno svoris gydymo metu

^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu

^c Tik PNH ir aHUS indikacijoms.

2 lentelė. Referencinė palaikomosios dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Palaikomoji dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)	Mažiausia infuzijos trukmė minutės (valandos)
Nuo ≥ 10 iki < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
Nuo ≥ 20 iki < 30 ^c	2 100	21	21	42	75 (1,3)
Nuo ≥ 30 iki < 40 ^c	2 700	27	27	54	65 (1,1)
Nuo ≥ 40 iki < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
Nuo ≥ 60 iki < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Kūno svoris gydymo metu

^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu

^c Tik PNH ir aHUS indikacijoms.

3 lentelė. Referencinė papildomos dozės vartojimo lentelė

Kūno svorio intervalas (kg) ^a	Papildom a dozė (mg)	Ultomiris tūris (ml)	NaCl skiediklio tūris ^b (ml)	Bendras tūris (ml)	Mažiausia infuzijos trukmė minutės (h)
nuo ≥ 40 iki < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
nuo ≥ 60 iki < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^a Kūno svoris gydymo metu

^b Ultomiris reikia skiesti tik natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu

- Švelniai judinkite infuzinį maišelį, kuriame yra praskiestas Ultomiris tirpalas, kad vaistas gerai susimaišytų su skiedikliu. Ultomiris negalima kratyti.
- Praskiestą tirpalą reikia palaikyti aplinkos ore maždaug 30 min., kad prieš vartojimą spėtų sušilti iki kambario temperatūros (18 °C – 25 °C).
- Praskiesto tirpalo negalima kaitinti mikrobangų krosnelėje arba naudojant kitą šilumos šaltinį, išskyrus vyraujančią kambario temperatūrą.
- Nesuvartotą flakone likusį tirpalą išmeskite.
- Paruoštą tirpalą reikia suleisti iškart po paruošimo. Infuziją reikia skirti per 0,2 µm filtrą. Suleidę Ultomiris, praplaukite visą liniją 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu (USP).
- Jei vaistas nėra vartojamas nedelsiant po praskiedimo, laikymo trukmė negali viršyti 24 valandų laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje arba 4 valandų laikant kambario temperatūroje, atsižvelgiant į numatomą infuzijos suleidimo laiką.

3- Vartojimas

- Ultomiris negalima leisti į veną greita srove arba boliusine injekcija.
- Ultomiris turi būti tik lašinamas infuzija į veną.
- Praskiestą Ultomiris tirpalą reikia sulašinti infuzija į veną maždaug per 45 minutes, naudojant švirkšto tipo pompą arba infuzinę pompą. Pacientui lašinant praskiestą Ultomiris, tirpalo apsaugoti nuo šviesos nebūtina.

Po infuzijos pacientus reikia vieną valandą stebėti. Jei leidžiant Ultomiris pasireiškia nepageidaujamas reiškinys, gydytojo nuožiūra galima sulėtinti infuzijos greitį arba ją iš viso nutraukti.

4- Specialios ruošimo ir laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ant dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistinis preparatas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.