

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ultomiris ir ravulizumaba (*ravulizumab*) preparāts, kas ar rekombinētās DNS tehnoloģiju radīts Ķīnas kāmja olnīcu (*CHO-Chinese hamster ovary*) šūnu kultūrā.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs 3 ml flakons satur 300 mg ravulizumaba (100 mg/ml).
Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 50 mg/ml.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
nātrijs (4,6 mg vienā 3 ml flakonā)

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs 11 ml flakons satur 1100 mg ravulizumaba (100 mg/ml).
Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 50 mg/ml.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
nātrijs (16,8 mg vienā 11 ml flakonā)

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Katrs 30 ml flakons satur 300 mg ravulizumaba (10 mg/ml).
Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību:
nātrijs (115 mg vienā 30 ml flakonā)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts).

Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Caurspīdīgs, dzidrs vai dzeltenīgas krāsas šķīdums ar pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs vai caurspīdīgs, nedaudz bālganas krāsas šķīdums ar pH 7,0.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija (PNH)

Ultomiris ir paredzēts pieaugušo un pediatriko pacientu, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ar PNH ārstēšanai:

- pacientiem ar hemolīzi un klīniskiem simptomiem, kas liecina par lielu slimības aktivitāti;
- pacientiem, kas ir klīniski stabili pēc ārstēšanas ar ekulizumabu vismaz iepriekšējos 6 mēnešus.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms (aHUS)

Ultomiris ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušos un pediatrikos pacientus, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg, ar aHUS, kuriem iepriekš nav bijusi nozīmēta komplementa inhibitoru terapija vai kuri vismaz 3 mēnešus ir saņēmuši ekulizumabu un kuriem ir iegūti pierādījumi par atbildes reakciju uz ekulizumaba lietošanu.

Generalizēta miastēnija (generalized myasthenia gravis, gMG)

Ultomiris ir paredzēts lietot papildus standarta terapijai, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar gMG, kuriem konstatētas antivielas pret acetilholīna receptoriem (AChR).

Optikomiēlīta spektra slimība (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)

Ultomiris ir paredzēts pieaugušo pacientu ar NMOSD, kuri ir pozitīvi pret akvaporīna 4 (AQP4) antivielām, ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ravulizumabs jāievada veselības aprūpes speciālistam un tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze pacientu ar hematoloģiskiem, nieru darbības, neiromuskulāriem traucējumiem vai iekaisīgām nervu slimībām ārstēšanā.

Devas

Pieauguši pacienti ar PNH, aHUS, gMG vai NMOSD

Ieteicamā dozēšanas shēma ir piesātinošā deva un pēc tam balstdevas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā. Ievadāmo devu pamatā ir pacienta ķermeņa masa atbilstoši 1. tabulā norādītajam. Pieaugušiem pacientiem (vecums ≥ 18 gadi) balstdevas jāievada vienreiz ik pēc 8 nedēļām, sākot 2 nedēļas pēc piesātinošās devas ievadīšanas.

Dozēšanas režīms reizēm drīkst atšķirties par ± 7 dienām no plānotās infūzijas dienas (izņemot ravulizumaba pirmo balstdevu), taču nākamā deva jāievada atbilstoši sākotnējam režīmam.

1. tabula. Ravulizumaba dozēšanas režīms atbilstoši ķermeņa masai pieaugušiem pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg

Ķermeņa masas intervāls (kg)	Piesātinošā deva (mg)	Balstdeva (mg)*	Devu ievadīšanas intervāls
no ≥ 40 līdz < 60	2400	3000	Ik pēc 8 nedēļām
no ≥ 60 līdz < 100	2700	3300	Ik pēc 8 nedēļām
≥ 100	3000	3600	Ik pēc 8 nedēļām

* Pirmo balstdevu ievada 2 nedēļas pēc piesātinošās devas ievadīšanas.

Norādījumi par ārstēšanas uzsākšanu pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši komplementa inhibitoru terapiju vai maina ārstēšanu no ekulizumaba, ir parādīti 2. tabulā.

2. tabula. Ravulizumaba terapijas uzsākšanas norādījumi

Populācija	Ķermeņa masai pielāgota ravulizumaba piesātinošā deva	Laiks, kad ievada pirmo ķermeņa masai pielāgoto ravulizumaba balstdevu
Pašlaik nesaņem ārstēšanu ar ravulizumabu vai ekulizumabu	Ārstēšanas sākumā	2 nedēļas pēc ravulizumaba piesātinošās devas
Pašlaik saņem ārstēšanu ar ekulizumabu	Nākamās plānotās ekulizumaba devas laikā	2 nedēļas pēc ravulizumaba piesātinošās devas

Pediatriskie pacienti ar PNH vai aHUS

Pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu ≥ 40 kg

Šie pacienti jāārstē atbilstoši devu ieteikumiem, kas paredzēti pieaugušajiem (skatīt 1. tabulu)

Pediatriskie pacienti ar ķermeņa masu no ≥ 10 kg līdz < 40 kg

Devas atbilstoši ķermeņa masai un devu ievadīšanas intervāli pediatriskajiem pacientiem ar ķermeņa masu no ≥ 10 kg līdz < 40 kg ir norādīti 3. tabulā.

Pacientiem, kuri pāriet no ekulizumaba lietošanas uz ravulizumabu, ravulizumaba piesātinošā deva ir jāievada 2 nedēļas pēc ekulizumaba pēdējās infūzijas un pēc tam, sākot no 2 nedēļām pēc piesātinošās devas ievadīšanas, ir jāievada balstdeva atbilstoši dozēšanas shēmai, kas pamatojas uz ķermeņa masu, kā norādīts 3. tabulā.

3. tabula. Ravulizumaba dozēšanas režīms atbilstoši ķermeņa masai pediatriskajiem pacientiem ar PNH vai aHUS ar ķermeņa masu mazāku par 40 kg

Ķermeņa masas intervāls (kg)	Piesātinošā deva (mg)	Balstdeva (mg)*	Devu ievadīšanas intervāls
no ≥ 10 līdz < 20	600	600	Ik pēc 4 nedēļām
no ≥ 20 līdz < 30	900	2100	Ik pēc 8 nedēļām
no ≥ 30 līdz < 40	1200	2700	Ik pēc 8 nedēļām

* Pirmo balstdevu ievada 2 nedēļas pēc piesātinošās devas ievadīšanas.

Ravulizumabs nav pētīts pediatriskajiem pacientiem ar PNH, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 30 kg. Šiem pacientiem ieteicamās devas ir balstītas uz devām, kas tiek lietotas pediatriskajiem pacientiem ar aHUS, pamatojoties uz farmakokinētikas/farmakodinamikas (FK/FD) datiem, kas pieejami par aHUS un PNH slimniekiem, kuri tiek ārstēti ar ravulizumabu.

PNH ir hroniska slimība, tāpēc ārstēšanu ar ravulizumabu ieteicams turpināt visu pacienta mūžu, izņemot, ja ravulizumaba lietošanas pārtraukšana ir klīniski indicēta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstējot aHUS, trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) izpausmju novēršanai ravulizumaba kursam jābūt vismaz 6 mēnešus ilgam, pēc tam ārstēšanas ilgums jāapsver katram pacientam atsevišķi. Pacientiem, kuriem ir lielāks TMA recidīva risks, ko noteicis ārstējošais veselības aprūpes sniedzējs (vai ja klīniski indicēts), var būt nepieciešama hroniska terapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pieaugušiem pacientiem ar gMG vai NMOSD ārstēšana ar ravulizumabu pētīta tikai ilgstošas lietošanas apstākļos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ravulizumaba lietošana nav pētīta gMG pacientiem ar slimības V klasi pēc MGFA klasifikācijas.

Papildu devas pēc ārstēšanas ar plazmas apmaiņu (PA), plazmaferēzi (PF) vai intravenozi ievadāmo imūnglobulīnu (IVIg)

Ir pierādīts, ka plazmas apmaiņa (PA), plazmaferēze (PF) un intravenozi ievadāmais imūnglobulīns (IVIg) var pazemināt ravulizumaba līmeni serumā. Veicot ārstēšanu ar PA, PF vai IVIg, nepieciešama papildu ravulizumaba deva (4. tabula).

4. tabula. Papildu ravulizumaba deva pēc PF, PA vai IVIg

Ķermeņa masas intervāls (kg)	Pēdējā ravulizumaba deva (mg)	Papildu deva (mg) pēc katras PA vai PF procedūras	Papildu deva (mg) pēc IVIg cikla beigām
no ≥ 40 līdz < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
no ≥ 60 līdz < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Papildu ravulizumaba devas lietošanas laiks		4 stundu laikā pēc katras PA vai PF procedūras	4 stundu laikā pēc IVIg cikla beigām

Saīsinājumi: IVIg = intravenozi ievadāmais imūnglobulīns, kg = kilogrami, PA = plazmas apmaiņa, PF = plazmaferēze.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ar PNH, aHUS, gMG vai NMOSD deva nav jāpielāgo. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka geriatriskās populācijas ārstēšanā nepieciešami kādi īpaši piesardzības pasākumi, lai gan pieredze ravulizumaba lietošanā gados vecākiem pacientiem ar PNH, aHUS vai NMOSD klīniskajos pētījumos ir ierobežota.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Ravulizumaba drošums un efektivitāte pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav pētīta; tomēr farmakokinētikas dati liecina, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Ravulizumaba drošums un efektivitāte bērniem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 10 kg, ar PNH vai aHUS nav noteikti. Pašlaik pieejamie dati ir izklāstīti 4.8. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām dot nav iespējams.

Ravulizumaba drošums un efektivitāte bērniem ar gMG vai NMOSD nav noteikti. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai ievadīšanai intravenozas infūzijas veidā.

Šīs zāles jāievada caur 0,2 μ m filtru, tās nedrīkst ievadīt intravenozas strūklas vai bolus injekcijas veidā.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar Ultomiris 300 mg/3 ml vai 1100 mg/11 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ultomiris koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai, kas ir 3 ml un 11 ml flakonos (100 mg/ml), ir jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 50 mg/ml. Pēc atšķaidīšanas Ultomiris jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni, vismaz 0,17–1,3 stundu (10–75 minūšu) laikā atkarībā no ķermeņa masas (skatīt tālāk 5. un 6. tabulu).

5. tabula. Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai devas ievadīšanas ātrums

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Piesātinošā deva (mg)	Minimālais infūzijas ilgums minūtes (stundas)	Balstdeva (mg)	Minimālais infūzijas ilgums minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz $< 20^b$	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
no ≥ 20 līdz $< 30^b$	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
no ≥ 30 līdz $< 40^b$	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
no ≥ 40 līdz < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
no ≥ 60 līdz < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

6. tabula. Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai ievadīšanas ātrums papildu devu gadījumā

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Papildu deva ^b (mg)	Minimālais infūzijas ilgums minūtes (stundas)
no ≥ 40 līdz < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
no ≥ 60 līdz < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Skatīt 4. tabulu, lai izvēlētos piemērotu papildu ravulizumaba devu.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Ultomiris koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ir 30 ml flakonā (10 mg/ml) un ir jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 5 mg/ml. Pēc atšķaidīšanas Ultomiris jāievada intravenozas infūzijas veidā, izmantojot šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni, vismaz 0,4–3,3 stundu (22–194 minūšu) laikā atkarībā no ķermeņa masas (skatīt tālāk 7. un 8. tabulu).

7. tabula. Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai devas ievadīšanas ātrums

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Piesātinošā deva (mg)	Minimālais infūzijas ilgums minūtes (stundas)	Balstdeva (mg)	Minimālais infūzijas ilgums minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz $< 20^b$	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
no ≥ 20 līdz $< 30^b$	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
no ≥ 30 līdz $< 40^b$	1200	77 (1,3)	2700	167 (2,8)
no ≥ 40 līdz < 60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,3)
no ≥ 60 līdz < 100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥ 100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

8. tabula. Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāta infūziju šķīduma pagatavošanai papildu devas ievadīšanas ātrums

Ķermeņa masas intervāls (kg)^a	Papildu deva^b (mg)	Minimālais infūzijas ilgums minūtes (stundas)
no ≥ 40 līdz < 60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
no ≥ 60 līdz < 100	600	23 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Skatīt 4. tabulu, lai izvēlētos piemērotu papildu ravulizumaba devu.

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti, kam, uzsākot ārstēšanu, ir neizārstēta *Neisseria meningitidis* infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Pacienti, kuri pašlaik nav vakcinēti pret *Neisseria meningitidis*, izņemot, ja viņus profilaktiski ārstē ar piemērotām antibiotikām, līdz 2 nedēļām pēc vakcinācijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Nopietna meningokoku infekcija

Ravulizumaba darbības mehānisma dēļ tā lietošana palielina pacienta uzņēmību pret meningokoku (*Neisseria meningitidis*) infekciju/sepsi. Var rasties jebkuras serogrupas izraisīta meningokoku slimība (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu inficēšanās risku, visi pacienti jāvakcinē pret meningokoku infekcijām, vismaz divas nedēļas pirms sāk lietot ravulizumabu, izņemot, ja ārstēšanas ar ravulizumabu atlikšanas risks ir lielāks par meningokoku infekcijas attīstīšanās risku. Pacienti, kam ārstēšanu ar ravulizumabu sāk mazāk nekā 2 nedēļas pēc meningokoku vakcīnas saņemšanas, profilaktiski jāārstē ar piemērotām antibiotikām, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Ja iespējams, ieteicamas vakcīnas pret serogrupām A, C, Y, W135 un B, lai aizkavētu parasti patogēnas meningokoku serogrupas. Pacienti jāvakcinē vai atkārtoti jāvakcinē saskaņā ar pašreizējām valstī noteiktajām vakcinācijas vadlīnijām. Ja pacientam maina ārstēšanu no ekulizumaba lietošanas, ārstiem jāpārbauda, vai pacients ir saņēmis kārtējo vakcīnu pret meningokoku infekciju saskaņā ar valstī noteiktajām vakcinācijas vadlīnijām.

Vakcinācija var būt nepietiekama meningokoku infekcijas novēršanai. Jāņem vērā oficiālie norādījumi par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu. Pacientiem, kuri ārstēti ar ravulizumabu un pacientiem, kuri ārstēti ar citiem terminālā komplementa inhibitoriem, ziņots par būtiskas vai letālas meningokoku infekcijas/sepses gadījumiem. Lai pamanītu meningokoku infekcijas un sepses agrīnas pazīmes, visi pacienti jāuzrauga, aizdomu gadījumā par infekciju nekavējoties jānovērtē viņu stāvoklis un jāārstē ar piemērotām antibiotikām. Pacienti jāinformē par šīm pazīmēm un simptomiem, un nekavējoties jāvērsas pēc medicīniskas palīdzības. Ārstiem jāizsniedz pacientiem informatīva brošūra pacientam un pacienta kartīte.

Imunizācija

Pirms terapijas sākšanas ar ravulizumabu ir ieteicams, ka pacienti sāk imunizāciju saskaņā ar pašreizējām imunizācijas vadlīnijām.

Vakcinācija var vēl vairāk aktivēt komplementu. Rezultātā pacientiem ar komplementa mediētām slimībām pamatslimības pazīmes un simptomi var būt izteiktāki. Tāpēc pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai pēc ieteicamās vakcinācijas viņiem nerodas slimības simptomi.

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, un ir stingri jāievēro nacionālie vakcinācijas ieteikumi katrai vecuma grupai.

Citas sistēmiskas infekcijas

Ar ravulizumabu piesardzīgi jāārstē pacienti ar aktīvām sistēmiskām infekcijām. Ravulizumabs bloķē terminālā komplementa aktivāciju; tāpēc pacientiem var būt lielāka uzņēmība pret infekcijām, ko izraisa *Neisseria* suga un iekapsulētas baktērijas. Ziņots par nopietnām infekcijām ar *Neisseria* sugām (izņemot *Neisseria meningitidis*), tostarp diseminētām gonokoku infekcijām.

Pacientiem jāsniedz lietošanas instrukcijā norādītā informācija, lai palielinātu viņu izpratni par iespējamām būtiskām infekcijām un to pazīmēm un simptomiem. Ārstiem jāinformē pacienti par gonorejas profilaksi.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ravulizumaba ievadīšana var izraisīt sistēmiskas ar infūziju saistītas reakcijas un alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp anafilaksi) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ar infūziju saistītas sistēmiskas reakcijas gadījumā, ja rodas kardiovaskulāra nestabilitāte vai elpošanas funkciju traucējumu pazīmes, ravulizumaba infūzija jāpārtrauc un jāsāk atbilstoši atbalstošās terapijas pasākumi.

Ārstēšanas pārtraukšana, ārstējot PNH

Ja pacienti ar PNH pārtrauc ārstēšanos ar ravulizumabu, viņi rūpīgi jāuzrauga, vai nerodas pazīmes un simptomi būtiskai intravaskulārai hemolīzei, ko nosaka pēc paaugstināta LDH (laktātdehidrogenāze) līmeņa kopā ar pēkšņu PNH klona izmēra samazināšanos vai hemoglobīna līmeņa pazemināšanos, vai atkārtoti nerodas tādi simptomi kā nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, elpas trūkums (aizdusa), nozīmīga nevēlama vaskulāra epizode (ieskaitot trombozi), disfāģija vai erektilā disfunkcija. Ikviens pacients, kas pārtrauc lietot ravulizumabu, jāuzrauga vismaz 16 nedēļas, lai konstatētu hemolīzi un citas reakcijas. Ja pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas rodas hemolīzes pazīmes un simptomi, ieskaitot paaugstinātu LDH līmeni, jāapsver iespēja atsākt ārstēšanu ar ravulizumabu.

Ārstēšanas pārtraukšana, ārstējot aHUS

Nav specifisku datu par ravulizumaba lietošanas pārtraukšanu. Ilgtermiņa prospektīvā novērojuma pētījumā, pārtraucot terapiju ar komplementa C5 inhibitoru (ekulizumabu), TMA recidīva rādītājs bija 13,5 reizes lielāks un parādījās tendence pasliktināties nieru darbībai, salīdzinot ar pacientiem, kas terapiju turpināja.

Ja pacientiem ārstēšana ar ravulizumabu ir jāpārtrauc, viņi pastāvīgi jānovēro, vai viņiem neparādās TMA pazīmes un simptomi. Tomēr uzraudzība var izrādīties nepietiekama, lai prognozētu vai novērstu smagas TMA komplikācijas.

TMA komplikācijas pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas var noteikt, ja novēro kādu no šiem faktoriem:

- vienlaicīgi novēro vismaz 2 no šiem laboratorijas rezultātiem: trombocītu skaita samazināšanās par 25% vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējā stāvokļa līmeni vai ar trombocītu skaita maksimumu ārstēšanas ar ravulizumabu laikā; kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā par 25% vai vairāk,

salīdzinot ar sākotnējā stāvokļa līmeni vai ar zemāko līmeni ārstēšanas ar ravulizumabu laikā; vai LDH līmeņa paaugstināšanās serumā par 25% vai vairāk, salīdzinot ar sākotnējā stāvokļa līmeni vai ar zemāko līmeni ārstēšanas ar ravulizumabu laikā (rezultāti jāapstiprina ar otru mērījumu);

vai

- ir kāds no šiem TMA simptomiem: izmaiņas garīgajā stāvoklī vai krampji, vai citas TMA izpausmes ārpus nierēm, piemēram, patoloģijas kardiovaskulārajā sistēmā, perikardīts, simptomi kuņģa-zarnu traktā/caureja; vai tromboze.

Ja TMA komplikācijas rodas pēc ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas, jāapsver ārstēšanas turpināšana ar ravulizumabu, sākot ar piesātinošo devu un balstdevu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas pārtraukšana gMG gadījumā

Tā kā gMG ir hroniska slimība, pacienti, kuriem ravulizumaba terapija bijusi efektīva, pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas jānovēro, vai nerodas pamatslimības simptomi. Ja pēc ārstēšanas pārtraukšanas parādās gMG simptomi, jāapsver ārstēšanas atsākšana ar ravulizumabu.

Ārstēšanas pārtraukšana NMOSD gadījumā

Ņemot vērā, ka NMOSD ir hroniska slimība, pacienti, kuriem ir ieguvums no ārstēšanas ar ravulizumabu un pārtrauc ārstēšanu, ir jānovēro, vai nerodas NMOSD recidīva simptomi. Ja pēc lietošanas pārtraukšanas parādās NMOSD recidīva simptomi, jāapsver iespēja atsākt ārstēšanu ar ravulizumabu.

Pāreja no ekulizumaba lietošanas uz ravulizumabu

Pacientiem ar gMG, kuriem nav novērota atbildes reakcija pēc ārstēšanas ar apstiprināto ekulizumaba devu shēmu, nav ieteicama ārstēšana ar ravulizumabu.

Nātrija saturs

Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šīs zāles satur 0,18 g nātrija 72 mililitros maksimālajā devā, kas ir līdzvērtīgi 9,1% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šīs zāles satur 2,65 g nātrija 720 mililitros maksimālajā devā, kas ir līdzvērtīgi 133% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Pamatojoties uz ravulizumaba iespējamo inhibējošo ietekmi uz rituksimaba no komplementa atkarīgo citotoksicitāti, ravulizumabs var mazināt rituksimaba paredzamo farmakodinamisko iedarbību.

Ilgstoša ārstēšana ar intravenozu cilvēka imūnglobulīnu (IVIg) var traucēt monoklonālo antivielu, piemēram, ravulizumaba, endosomālo jaundzimušo Fc receptoru (FcRn) atkārtotas piesaistīšanās mehānismu un tādējādi samazināt ravulizumaba koncentrāciju serumā.

Norādījumus par rīcību gadījumos, kad vienlaicīgi tiek veikta ārstēšana ar PA, PF vai IVIg, skatīt 4.2. apakšpunktā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un līdz 8 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Grūtniecība

Klīniskie dati par ravulizumaba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Neklīniskie reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi ar ravulizumabu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Reproductīvās toksikoloģijas pētījumi veikti pelēm, izmantojot peļu surogātmolekulu BB5.1, un tajos novērtēja C5 blokādes ietekmi uz reproduktīvo sistēmu. Šajos pētījumos nekonstatēja īpašu ar pētāmajām zālēm saistītu reproduktīvo toksicitāti. Ir zināms, ka cilvēka imūnglobulīns G (IgG) šķērso cilvēka placentāro barjeru, tātad ravulizumabs var potenciāli izraisīt terminālā komplementa inhibēšanu augļa asinsritē.

Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Ravulizumaba lietošanu grūtniecēm var apsvērt pēc risku un ieguvumu novērtējuma.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ravulizumabs izdalās cilvēka pienā. Neklīniskajos reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos, ko veica pelēm ar peļu surogātmolekulu BB5.1, mazuļiem nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi, kas izrietētu no piena zīšanas no ārstētām mātītēm.

Nevar izslēgt risku zīdaiņiem.

Tā kā cilvēka pienā izdalās daudzas zāles un imūnglobulīni un zīdaiņiem iespējamās nopietnas blakusparādības, terapijas laikā ar ravulizumabu un līdz 8 mēnešus pēc ārstēšanas beigām barošana ar krūti būtu jāpārtrauc.

Fertilitāte

Īpaši neklīniskie pētījumi par ietekmi uz fertilitāti ar ravulizumabu nav veikti.

Neklīniskajos reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos, ko veica pelēm ar peļu surogātmolekulu (BB5.1), nekonstatēja nelabvēlīgu ietekmi uz ārstēto mātīšu vai tēviņu fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Uzturējot neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, lietojot ravulizumabu, ir galvassāpes (30%), augšējo elpceļu infekcija (21,1%), nazofaringīts (20,1%), caureja (18,1%), pireksija (17,6%), slikta dūša (14,6%), artralģija (14,1%), muguras sāpes (13,5%), nogurums (13,1%), sāpes vēderā (12,3%), reibonis (10,5%) un urīnceļu infekcija (10,2%). Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības ir meningokoku infekcija (0,7%), tai skaitā meningokoku sepse, meningokoku encefalīts un meningokoku infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu), un diseminēta gonokoku infekcija (0,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

9. tabulā norādītas klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē novērotās nevēlamās blakusparādības.

Nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) un biežuma atbilstoši šādam iedalījumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

9. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzē

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)
Infekcijas un infestācijas	Urīnceļu infekcija ^a Augšējo elpceļu infekcija, nazofaringīts		Meningokoku infekcija ^b , diseminēta gonokoku infekcija ^c
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība ^c	Anafilaktiska reakcija ^d
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes, reibonis		
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Caureja, slikta dūša, sāpes vēderā,	Vemšana, dispepsija	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nātrene, nieze, izsitumi	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Artralģija, sāpes mugurā	Mialģija, muskuļu spazmas	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Pireksija, nogurums	Gripai līdzīga slimība, drebuļi, astēnija	
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		Ar infūziju saistīta reakcija	

^aUrīnceļu infekcija ir apkopojošs termins, kurā ietverti šādi ieteicamie termini: urīnceļu infekcija, bakteriālā urīnceļu infekcija, enterokoku urīnceļu infekcija un *Escherichia* urīnceļu infekcija.

^bMeningokoku infekcija ietver ieteicamos terminus: meningokoku infekcija, meningokoku sepse un meningokoku encefalīts.

^cDiseminēta gonokoku infekcija ietver ieteicamos terminus: diseminēta gonokoku infekcija un gonokoku infekcija.

^dNovērtēts pēcreģistrācijas periodā.

^ePaaugstināta jutība ir apkopojošs termins, kas apzīmē ieteicamo terminu "paaugstināta jutība pret zālēm ar saistītu cēloņsakarību" un ieteicamo terminu "paaugstināta jutība"

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Meningokoku infekcija/sepse/encefalīts

Vakcinācija mazina, taču neizslēdz meningokoku infekcijas risku. Klīniskajos pētījumos $<1\%$ pacientu attīstījās nopietna meningokoku infekcija, kamēr viņi ārstējās ar ravulizumabu. Visi bija pieaugušie pacienti ar PNH vai NMOSSD, kuri bija vakcināti.

Informāciju par domājamas meningokoku infekcijas profilaksi un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā. Ar ravulizumabu ārstētiem pacientiem meningokoku infekcija izpaužas kā meningokoku sepse un meningokoku encefalīts. Pacienti jāinformē par meningokoku infekcijas pazīmēm un simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties vērsties pēc medicīniskas palīdzības.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ar infūziju saistītas reakcijas novēroja bieži ($\geq 1\%$). Šie notikumi, kas bija viegli vai vidēji smagi un pārejoši, ietvēra sāpes mugurā, sāpes vēderā, muskuļu spazmas, asinsspiediena pazemināšanos, asinsspiediena paaugstināšanos, drebuļus, diskomfortu ekstremitātēs, paaugstinātu jutību (alerģiska reakcija), disgeiziju (slikta garša) un miegainību. Šo reakciju dēļ ravulizumaba lietošana nebija jāpārtrauc.

Imūngenitāte

Pieaugušo PNH pacientu pētījumos (N = 475), pediatriko PNH pacientu pētījumā (N = 13), aHUS pētījumos (N = 89), gMG pētījumā (N = 86) un NMOSD pētījumā (N = 58), saistībā ar ravulizumaba lietošanu ir ziņots par 2 (0,3%) ārstēšanas izraisītiem antivielu pret zālēm veidošanās gadījumiem (1 pieaugušajam pacientam ar PNH un 1 pieaugušajam pacientam ar aHUS). Šīs antivielas pret zālēm pēc būtības bija pārejošas ar mazu titru un nekorelēja ar klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamajām blakusparādībām.

Pediatrikā populācija

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija (PNH)

Pediatrikajiem PNH pacientiem (N = 13, vecumā no 9 līdz 17 gadiem), kuri bija iekļauti pediatriko PNH pacientu pētījumā (ALXN1210-PNH-304), drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem PNH pacientiem. Biežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pediatrikajiem PNH pacientiem, bija sāpes vēderā, slikta dūša, nazofaringīts un galvassāpes, kas radās 3 pacientiem (23,1%).

Atipisks hemolītiski urēmisks sindroms (aHUS)

Pediatrikajiem pacientiem ar pierādītu aHUS (N = 34, vecumā no 10 mēnešiem līdz nepilniem 18 gadiem), kuri tika iekļauti pētījumā ALXN1210-aHUS-312, ravulizumaba drošuma profils bija līdzīgs tam, kāds novērots pieaugušiem pacientiem ar pierādītu aHUS. Drošuma profils dažādās pediatrikajās apakšgrupās bija līdzīgs. Drošuma dati par pacientiem līdz 2 gadu vecumam ir ierobežoti līdz četriem pacientiem. Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ($> 20\%$), par kurām ziņots pediatrikajiem pacientiem, bija pireksija, vemšana, caureja, galvassāpes, nazofaringīts, augšējo elpceļu infekcija un sāpes vēderā.

Ģeneralizēta miastēnija (gMG)

Ravulizumaba lietošana pediatrikiem pacientiem ar gMG nav pētīta.

Optikomielīta spektra slimība (NMOSD)

Ravulizumaba lietošana nav pētīta pediatrikiem pacientiem ar NMOSD.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacientiem, kam ir pārdozēšana, nekavējoties jāpārtrauc infūzija, un viņi rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās jebkādas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, komplementa inhibitori, ATK kods: L04A J02

Darbības mehānisms

Ravulizumabs ir monoklonāla antivielu IgG_{2/4K}, kas specifiski piesaistās komplementa proteīnam C5, tādējādi inhibējot tā sašķelšanos par C5a (proiekaisuma anafilatoksīnu) un C5b (membrānas uzbrukuma kompleksa ierosinošo apakšvienību [MAC vai C5b-9]) un novēršot C5b-9 ģenerēšanu. Ravulizumabs saglabā komplementa aktivācijas agrīnos komponentus, kas ir būtiski mikroorganismu opsonizācijai un imūnkompleksu klīrensam.

Farmakodinamiskā iedarbība

3. fāzes pētījumos pēc ārstēšanas ar ravulizumabu pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši komplementa inhibitoru, un pacientiem ar PNH, kas lietojuši ekulizumabu, līdz pirmās infūzijas beigām novēroja tūlītēju, pilnīgu un ilgstošu brīvā C5 inhibīciju serumā (koncentrācija < 0,5 µg/ml), kas saglabājās visu 26 nedēļas ilgo ārstēšanas posmu visiem pacientiem. Līdz pirmās infūzijas beigām un visā primārajā ārstēšanas periodā tūlītēju un pilnīgu brīvā C5 inhibīciju serumā novēroja arī pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem ar aHUS, pieaugušiem pacientiem ar gMG, un pieaugušajiem pacientiem ar NMOSD.

Farmakodinamiskās atbildes reakcijas pakāpe un ilgums pacientiem ar PNH, aHUS, gMG vai NMOSD bija atkarīgi no ravulizumaba iedarbības. Brīvā C5 līmeni, kas bija mazāks par 0,5 µg/ml, saistīja ar maksimālu intravaskulārās hemolīzes kontroli un pilnīgu terminālā komplementa inhibīciju. Pacientiem ar gMG terminālā komplementa aktivācija izraisa MAC veidošanos neiromuskulārās sinapsēs un neiromuskulārās pārvades traucējumus. NMOSD gadījumā terminālā komplementa aktivācija izraisa MAC un C5a atkarīga iekaisuma veidošanos, astrocītu nekrozi un apkārtējo glijas šūnu un neironu bojājumus.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija (PNH)

Ravulizumaba drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar PNH novērtēja divos atklātos, randomizētos, aktīvi kontrolētos 3. fāzes pētījumos:

- komplementa inhibitoru iepriekš nesaņēmušo pētījums pieaugušiem pacientiem ar PNH, kas iepriekš nav ārstēti ar komplementa inhibitoru,
- ekulizumabu iepriekš lietojušo pētījums pieaugušiem pacientiem ar PNH, kas bija klīniski stabili pēc ārstēšanas ar ekulizumabu vismaz iepriekšējos 6 mēnešus.

Ravulizumaba deva bija saskaņā ar 4.2. apakšpunktā aprakstīto ieteicamo dozēšanas režīmu (4 ravulizumaba infūzijas 26 nedēļās), bet ekulizumabu ievadīja saskaņā ar apstiprināto ekulizumaba dozēšanas režīmu pa 600 mg katru nedēļu pirmās 4 nedēļas un 900 mg ik pēc 2 nedēļām (15 infūzijas 26 nedēļās).

Pacientus pirms ārstēšanas ar ravulizumabu vai ekulizumabu sākuma vai šādas ārstēšanas sākumā vakcinēja pret meningokoku infekciju, vai arī viņus līdz 2 nedēļas pēc vakcinācijas profilaktiski ārstēja ar piemērotām antibiotikām.

Nevienā no 3. fāzes pētījumiem nebija ievērojamu atšķirību ārstēšanas ar ravulizumabu un ekulizumabu grupu demogrāfiskajā vai sākotnējā stāvokļa raksturojumā. Katrā 3. fāzes pētījumā asins pārliešana 12 mēnešu anamnēzē ārstēšanas ar ravulizumabu un ekulizumabu grupās bija līdzīga.

Pētījums pieaugušiem pacientiem ar PNH, kas iepriekš nav saņēmuši komplementa inhibitoru (ALXN1210-PNH-301)

Komplementa inhibitoru iepriekš nesaņēmušo pētījums bija 26 nedēļas ilgs daudzcentru, atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts 3. fāzes pētījums 246 pacientiem, kas nebija ārstēti ar komplementa inhibitoru pirms iesaistīšanās pētījumā un pēc tam tika novēroti ilgtermiņa pagarinājuma periodā, kurā visi pacienti saņēma ravulizumabu. Dalības kritērijiem atbilstošiem pacientiem, lai piedalītos šajā pētījumā, 3 mēnešos pirms atlasē bija jābūt lielai slimības aktivitātei, kas noteikta kā LDH līmenis $\geq 1,5 \times$ normas augšējā robeža (NAR) atlasē brīdī kopā ar 1 vai vairākām no tālāk norādītajām ar PNH saistītām pazīmēm vai simptomiem: nogurums, hemoglobīnūrija, sāpes vēderā, elpas trūkums (aizdusa), anēmija (hemoglobīns < 10 g/dl), anamnēzē nozīmīga nevēlama vaskulāra epizode (ieskaitot trombozi), disfāģija vai erektilā disfunkcija; vai arī anamnēzē eritrocītu masas (*packed red blood cell*, pRBC) pārliešana PNH dēļ.

Vairāk nekā 80% pacientu abās ārstēšanas grupās anamnēzē bija asins pārliešana 12 mēnešos pirms iesaistīšanās pētījumā. Komplementa inhibitoru iepriekš nesaņēmušo pētījumā vairākums populācijas pētījuma sākumā bija ļoti hemolītiski; 86,2% iesaistīto pacientu PNH dēļ bija paaugstināts LDH līmenis $\geq 3 \times$ NAR, kas ir intravaskulārās hemolīzes tiešs mērījums.

10. tabulā ir komplementa inhibitoru iepriekš nesaņēmušo pētījumā iesaistīto PNH pacientu sākotnējā stāvokļa raksturojums, ārstēšanas grupās nenovēroja acīmredzamas klīniski nozīmīgas atšķirības.

10. tabula. Sākotnējā stāvokļa raksturojums komplementa inhibitoru iepriekš nesaņēmušo pētījumā

Raksturlielums	Statistika	Ravulizumabs (N = 125)	Ekulizumabs (N = 121)
Vecums (gados) PNH diagnozes noteikšanas brīdī	Vidējā vērtība (SN) Mediāna Min.; maks.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Vecums (gados) pirmās infūzijas pētījumā brīdī	Vidējā vērtība (SN) Mediāna Min.; maks.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2; (16,24) 45,0 18; 86
Dzimums (n, %)	Vīrieši Sievietes	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
LDH līmenis pirms ārstēšanas	Vidējā vērtība (SN) Mediāna	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
To pacientu skaits, kam 12 mēnešos pirms pirmās devas pārlieta eritrocītu masa (pRBC)	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
12 mēnešos pirms pirmās devas pārlietās pRBC vienības	Kopā Vidējā vērtība (SN) Mediāna	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Kopējais PNH RBC klona izmērs	Mediāna	33,6	34,2
Kopējais PNH granulocītu klona izmērs	Mediāna	93,8	92,4

Raksturlielums	Statistika	Ravulizumabs (N = 125)	Ekulizumabs (N = 121)
Pacienti ar jebkādiem PNH stāvokļiem ^a pirms informētās piekrišanas	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anēmija		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematūrija vai hemoglobīnūrija		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastiska anēmija		41 (32,8)	38 (31,4)
Nieru mazspēja		19 (15,2)	11 (9,1)
Mielodisplastisks sindroms		7 (5,6)	6 (5,0)
Komplikācija grūtniecības laikā		3 (2,4)	4 (3,3)
Cits ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

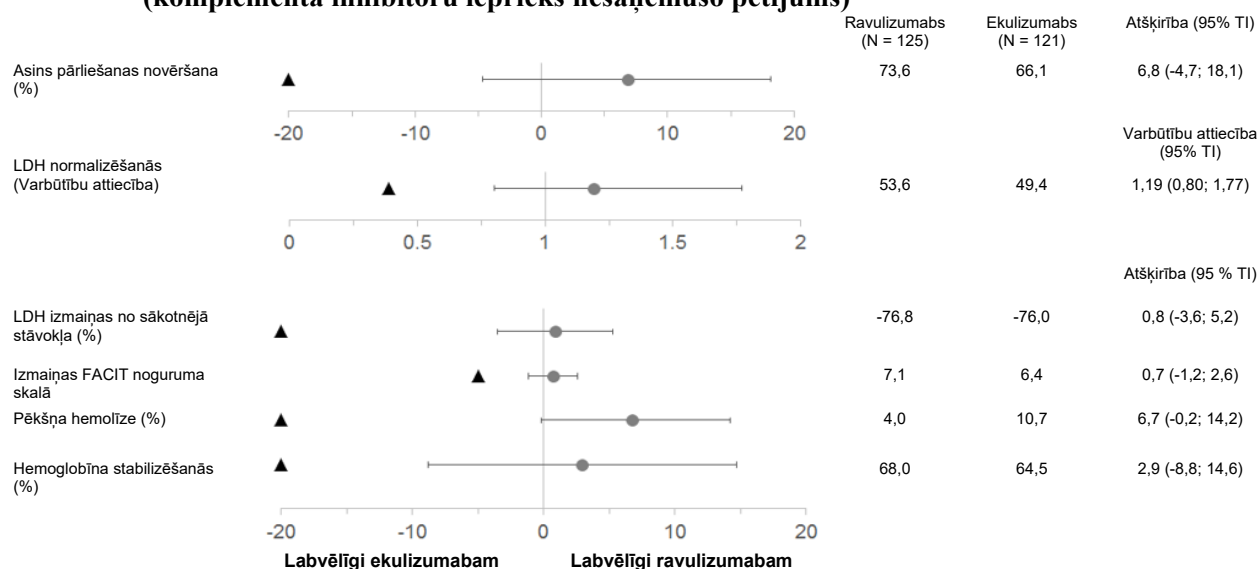
^a Atbilstoši slimības vēsturei.

^b “Cits” atbilstoši datu reģistrācijas veidlapā norādītajam ietvēra trombocitopēniju, hronisku nieru slimību un pancitopēniju, kā arī vairākus citus stāvokļus.

Līdzvērtīgie primārie mērķa kritēriji bija asins pārliešanas novēršana un hemolīze, ko tieši nosaka pēc LDH līmeņa normalizēšanās (LDH līmenis $\leq 1 \times \text{NAR}$; NAR LDH ir 246 V/l). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra LDH līmeņa izmaiņas procentos no sākotnējā stāvokļa, dzīves kvalitātes izmaiņas (FACIT - nogurums), tādu pacientu procentuālo daļu, kam radās pēkšņa hemolīze, un pacientu procentuālo daļu ar stabilizētu hemoglobīnu.

Ravulizumabs bija līdzvērtīgs salīdzinājumā ar ekulizumabu attiecībā uz abiem līdzvērtīgajiem primārajiem mērķa kritērijiem – pRBC pārliešanas novēršanu saskaņā ar protokolā norādītajām vadlīnijām un LDH normalizēšanos no 29. dienas līdz 183. dienai, kā arī visiem 4 galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem (1. attēls).

1. attēls. Līdzvērtīgā primārā un sekundāro mērķa kritēriju analīze – pilnās analīzes kopa (komplementa inhibitoru iepriekš nesaņēmušo pētījums)



Piezīme. Melnais trīsstūris norāda līdzvērtīguma robežas, bet pelēkie punkti norāda punktu aprēķinus.

Piezīme. LDH = laktātdehidrogenāze; TI = ticamības intervāls; FACIT = hronisku slimību terapijas funkcionāls novērtējums.

Pētījuma galīgajā efektivitātes analīzē tika iekļauti visi pacienti, kas jebkad ārstēti ar ravulizumabu (n = 244), un ārstēšanas ilguma mediāna bija 1423 dienas. Galīgā analīze apstiprināja, ka primārās novērtēšanas periodā novērotā atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ravulizumabu saglabājās visu pētījuma laiku.

Pētījums pieaugušiem PNH pacientiem, kas iepriekš ārstēti ar ekulizumabu (ALXN1210-PNH-302)

Ekulizumabu iepriekš lietojušo pētījums bija 26 nedēļas ilgs daudzcentru, atklāts, randomizēts, aktīvi kontrolēts 3. fāzes pētījums 195 pacientiem ar PNH, kas bija klīniski stabili ($\text{LDH} \leq 1,5 \times \text{NAR}$) pēc

ārstēšanas ar ekulizumabu vismaz iepriekšējos 6 mēnešus, un pēc tam tika novēroti ilgtermiņa pagarinājuma periodā, kurā visi pacienti saņēma ravulizumabu.

PNH slimības vēsture ārstēšanas ar ravulizumabu un ekulizumabu grupās bija līdzīga. Asins pārliešana 12 mēnešu anamnēzē ārstēšanas ar ravulizumabu un ekulizumabu grupās bija līdzīga, un vairāk nekā 87% pacientu abās ārstēšanas grupās asinis netika pārlietas 12 mēnešos kopš iesaistīšanās pētījumā. Vidējais kopējais PNH RBC klona izmērs bija 60,05%, vidējais kopējais PNH granulocītu klona izmērs bija 83,30%, bet vidējais kopējais PNH monocītu klona izmērs bija 85,86%.

11. tabulā ir ekulizumabu iepriekš lietojušo pētījumā iesaistīto PNH pacientu sākotnējā stāvokļa raksturojums, ārstēšanas grupās nenovēroja acīmredzamas klīniski nozīmīgas atšķirības.

11. tabula. Sākotnējā stāvokļa raksturojums ekulizumabu iepriekš lietojušo pētījumā

Raksturlielums	Statistika	Ravulizumabs (N = 97)	Ekulizumabs (N = 98)
Vecums (gados) PNH diagnozes noteikšanas brīdī	Vidējā vērtība (SN) Mediāna Min.; maks.	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Vecums (gados) pirmās infūzijas pētījumā brīdī	Vidējā vērtība (SN) Mediāna Min.; maks.	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Dzimums (n, %)	Vīrieši Sievietes	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
LDH līmenis pirms ārstēšanas	Vidējā vērtība (SN) Mediāna	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
To pacientu skaits, kam 12 mēnešos pirms pirmās devas pārlieta pRBC/pilnasinis	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
12 mēnešos pirms pirmās devas pārlietās pRBC/pilnasiņu vienības	Kopā Vidējā vērtība (SN) Mediāna	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Pacienti ar jebkādiem PNH stāvokļiem ^a pirms informētās piekrišanas	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anēmija		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematūrija vai hemoglobīnūrija		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastiska anēmija		34 (35,1)	39 (39,8)
Nieru mazspēja		11 (11,3)	7 (7,1)
Mielodisplastisks sindroms		3 (3,1)	6 (6,1)
Komplikācija grūtniecības laikā		4 (4,1)	9 (9,2)
Cits ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

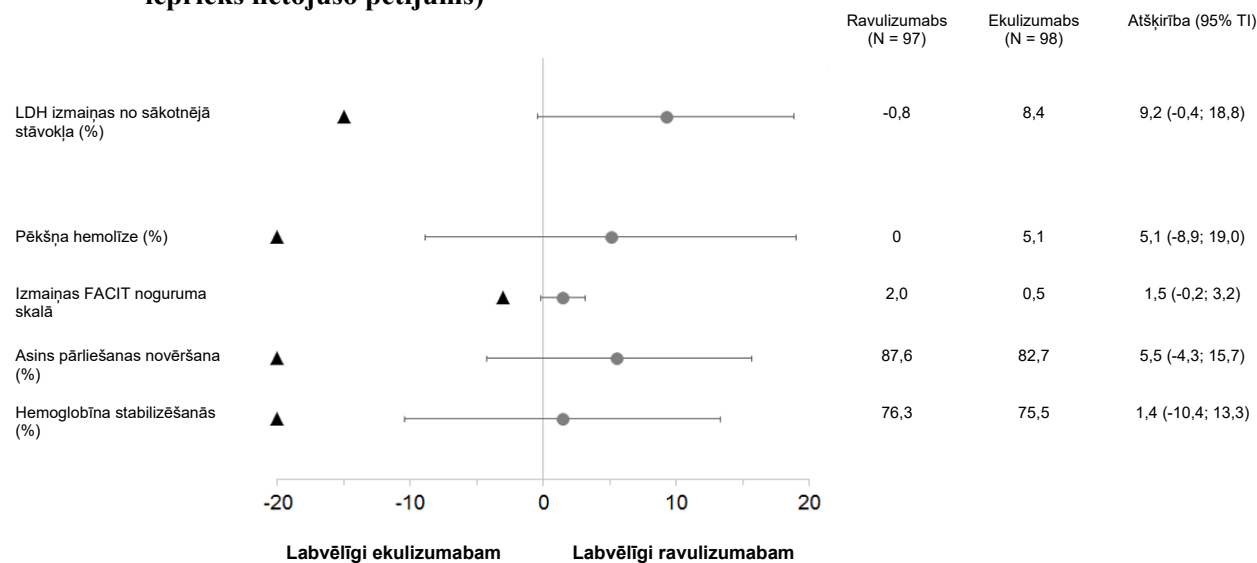
^a Atbilstoši slimības vēsturei.

^b Kategorijā "Cits" ietilpa neitropēnija, nieru disfunkcija un trombopēnija, kā arī vairāki citi stāvokļi.

Primārais mērķa kritērijs bija hemolīze, nosakot pēc LDH izmaiņām procentos no sākotnējā stāvokļa. Sekundārie mērķa kritēriji ietvēra tādu pacientu procentuālo daļu, kam radās pēkšņa hemolīze, dzīves kvalitāti (FACIT - nogurums), asins pārliešanas novēršanu (*transfusion avoidance*, TA) un pacientu procentuālo daļu ar stabilizētu hemoglobīnu.

Ravulizumabs bija līdzvērtīgs salīdzinājumā ar ekulizumabu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju – LDH izmaiņām procentos no pētījuma sākuma līdz 183. dienai, kā arī visiem 4 galvenajiem sekundārajiem mērķa kritērijiem (2. attēls).

2. attēls. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju analīze – pilnās analīzes kopa (ekulizumabu iepriekš lietojušo pētījums)



Piezīme. Melnais trīsstūris norāda līdzvērtīguma robežas, bet pelēkais punkts norāda punktu aprēķinus.

Piezīme. LDH = laktātdehidrogenāze; TI = ticamības intervāls.

Pētījuma galīgajā efektivitātes analīzē tika iekļauti visi pacienti, kas jebkad tika ārstēti ar ravulizumabu (n = 192), un ārstēšanas ilguma mediāna bija 968 dienas. Galīgā analīze apstiprināja, ka primārās novērtēšanas periodā novērotā atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ravulizumabu saglabājās visu pētījuma laiku.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms (aHUS)

Pētījums par pieaugušiem pacientiem ar aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Pieaugušo pētījums bija daudzcentru, vienas grupas, 3. fāzes pētījums, kas tika veikts pacientiem ar dokumentētu aHUS, kuri pirms pētījuma uzsākšanas nebija iepriekš saņēmuši komplementa inhibitoru un kuriem bija trombotiskas mikroangiopātijas (TMA) pazīmes. Pētījumu veidoja 26 nedēļas ilgs sākotnējais novērtēšanas periods, un pacientiem bija atļauts piedalīties pagarinājuma periodā, kas ilga 4,5 gadus.

Kopumā tika iekļauti 58 pacienti ar dokumentētu aHUS. Iekļaušanas kritēriji nepieļāva ieskaitīt pacientus, kam bija TMA, dezintegrīna un metaloproteināzes ar 1. tipa trombospondīna domēnu, 13. enzīma (ADAMTS13) iztrūkuma, Šiga toksīnu producējošās *Escherichia coli* saistībā ar hemolītiski urēmisko sindromu (STEC HUS) un kobalamīna C metabolisma ģenētiska defekta dēļ. No pilnās analīzes kopas tika izslēgti divi pacienti, jo tika apstiprināta STEC HUS diagnoze. Devīdesmit trim procentiem pacientu sākotnējā stāvoklī bija simptomu izpausmes ārpus nierēm (kardiovaskulārajā sistēmā, plaušās, centrālajā nervu sistēmā, kuņģa-zarnu traktā, ādā, skeleta muskuļos) vai aHUS simptomi.

12. tabulā apkopoti demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi pētījumā ALXN1210-aHUS-311 iesaistītajiem 56 pieaugušajiem pacientiem, kas veidoja pilno analīzes kopu.

12. tabula. Sākotnējā stāvokļa raksturlielumi pieaugušo pacientu pētījumā

Raksturlielums	Statistika	Ravulizumabs (N = 56)
Vecums (gados) pirmās infūzijas laikā	Vidējā vērtība (SN) Min., maks.	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Dzimums Vīriešu	n (%)	19 (33,9)
Rase Aziātu Baltā Nav zināma/cita	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Transplantācija anamnēzē	n (%)	8 (14,3)
Trombocīti (10 ⁹ /l) asinīs	n Mediāna (min., maks.)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobīns (g/l) asinīs	n Mediāna (min., maks.)	56 85,00 (60,5, 140)
LDH (V/l) serumā	n Mediāna (min., maks.)	56 508,00 (229,5, 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Mediāna (min., maks.)	55 10,00 (4, 80)
Dialīzes pacienti	N (%)	29 (51,8)
Pacienti <i>post partum</i>	N (%)	8 (14,3)

Piezīme. Procenti aprēķināti pēc pacientu kopējā skaita.

Saīsinājumi: eGFR (*estimated glomerular filtration rate*) = aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums;

LDH = laktātdehidrogenāze; maks. = maksimālais rādītājs; min. = minimālais rādītājs.

Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga TMA atbildes reakcija 26 nedēļas ilgajā sākotnējā novērtēšanas periodā, par ko liecina hematoloģisko rādītāju normalizēšanās (trombocītu skaits $\geq 150 \times 10^9/l$ un LDH ≤ 246 V/l) un $\geq 25\%$ uzlabojums kreatinīna līmenī serumā, salīdzinot ar līmeni sākotnējā stāvoklī. Pacienti bija jāatbilst katram pilnīgas TMA atbildes reakcijas kritērijam divos atsevišķos novērtējumos, kas iegūti ar vismaz 4 nedēļu (28 dienu) intervālu, un visos mērījumos starp tiem.

Pilnīga TMA atbildes reakcija 26 nedēļas ilgajā sākotnējā novērtēšanas periodā tika novērota 30 pacientiem no 56 (53,6%), tas parādīts 13. tabulā.

13. tabula. Pilnīgas TMA atbildes reakcijas un pilnīgas TMA atbildes reakcijas komponentu analīze 26 nedēļas ilgajam sākotnējās novērtēšanas periodam (ALXN1210-aHUS-311)

	Kopā	Pacientu, kam novērota atbildes reakcija,	
		skaits (n)	proporcija (95% TI) ^a
Pilnīga TMA atbildes reakcija	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas komponenti			
Trombocītu skaita normalizēšanās	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
LDH normalizēšanās	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
$\geq 25\%$ uzlabojums kreatinīna līmenī serumā kopš sākotnējā stāvokļa	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a 95% TI proporcijai aprēķināts pēc asimptotiskās Gausa tuvināšanas metodes ar nepārtrauktības korekciju.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; LDH = laktātdehidrogenāze; TMA = trombotiska mikroangiopātija.

Pilnīga TMA atbildes reakcija tika novērota vēl sešiem pacientiem pagarinājuma perioda 169., 302., 401., 407., 1247. un 1359. dienā, tātad pilnīgu TMA atbildes reakciju līdz pētījuma beigām kopumā uzrādīja 36 pacienti no 56 (64,3%; 95% TI: 50,8%, 77,7%). Atsevišķo komponentu atbildes reakcija palielinājās 48 pacientiem (85,7%; 95% TI: 75,7%, 95,8%), kuriem normalizējās trombocītu skaits,

49 pacientiem (87,5%; 95% TI: 77,9%, 97,1%), kuriem normalizējās LDH, un 37 pacientiem (66,1%; 95% TI: 52,8%, 79,4%), kuriem uzlabojās nieru darbība.

Laika mediāna līdz pilnīgas TMA atbildes reakcijas sasniegšanai bija 86 dienas (no 7 līdz 1359 dienām). Pēc ravulizumaba lietošanas sākuma tika novērota strauja vidējā trombocītu skaita palielināšanās, no $118,52 \times 10^9/l$ sākotnējā stāvoklī palielinoties līdz $243,54 \times 10^9/l$ 8. dienā un paliekot virs $227 \times 10^9/l$ visos nākamajos apmeklējumos sākotnējā novērtēšanas periodā (26 nedēļas). Līdzīgi vidējā LDH vērtība terapijas pirmo 2 mēnešu laikā samazinājās attiecībā pret sākotnējo rādītāju un tika uzturēta sākotnējā novērtēšanas perioda (26 nedēļu) laikā.

Vairāk nekā divas trešdaļas pacientu populācijas, kam galvenokārt bija 4.vai 5. stadijas HNS sākotnējā stāvoklī, bija uzlabojums par 1 vai vairākām HNS stadijām līdz 743. pētījuma dienai. Nieru darbības uzlabojums, nosakot ar āGFĀ, saglabājās stabils līdz pētījuma beigām. Pēc pilnīgas TMA atbildes reakcijas sasniegšanas 26 nedēļas ilgajā sākotnējā novērtēšanas periodā daudziem pacientiem (19/30) turpināja uzlaboties hroniskas nieru slimības stadija.

No 27 pacientiem, kuriem pētījuma sākumā nebija nepieciešama dialīze, 19 pacientiem nebija vajadzīga dialīze visā pētījuma laikā, 8 pacienti uzsāka dialīzi pētījuma laikā, un 2 no šiem pacientiem pētījuma laikā dialīze tika pārtraukta. Viens no pacientiem, kurš pārtrauca dialīzi pētījuma pagarinājuma periodā, pēc tam atsāka dialīzi un turpināja to līdz pētījuma beigām.

14. tabula. Sekundārais efektivitātes rezultāts 26 nedēļas ilgajam sākotnējās novērtēšanas periodam pētījumā ALXN1210-aHUS-311

Raksturlielumi	Pētījums ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hematoloģiskie TMA rādītāji, 183. diena	Novērotā vērtība (n = 48)	Izmaiņas kopš sākotnējā stāvokļa (n = 48)
Trombocīti ($10^9/l$) asinīs		
Vidējā vērtība (SN)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediāna	232,00	125,00
LDH (V/l) serumā		
Vidējā vērtība (SN)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediāna	176,50	-310,75
Hemoglobīna pieaugums par ≥ 20 g/l kopš sākotnējā stāvokļa ar apstiprinošu rezultātu sākotnējā novērtēšanas periodā n/m	40/56	
proporcija (95% TI)**	0,714 (0,587, 0,842)	
HNS stadijas maiņa kopš sākotnējā stāvokļa, 183. diena		
Uzlabošanās ^a		
n/m	32/47	
Proporcija (95% TI)*	0,681 (0,529, 0,809)	
Pasliktināšanās ^b		
n/m	2/13	
Proporcija (95% TI)*	0,154 (0,019, 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. diena	Novērotā vērtība (n = 48)	Izmaiņas kopš sākotnējā stāvokļa (n = 47)
Vidējā vērtība (SN)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediāna	40,00	29,00

Piezīme. N: pacientu skaits, par kuriem ir pieejami dati īpašam novērtējumam 183. dienas apmeklējumā. M: pacientu skaits, kas atbilst noteiktam kritērijam. Hroniskas nieru slimības (HNS) stadija noteikta pēc Nacionālā Nieru fonda hroniskas nieru slimības stadiju klasifikācijas. 5. stadija tiek uzskatīta par vissliktāko kategoriju, bet 1. stadija tiek uzskatīta par vislabāko kategoriju. Sākotnējais stāvoklis tiek noteikts pēc pēdējā pieejamā eGFR rādītāja pirms ārstēšanas uzsākšanas. Uzlabošanās/pasliktināšanās: salīdzinot ar HNS stadiju sākotnējā stāvoklī. * 95% ticamības intervāli (95% TI) aprēķināti pēc precīzām ticamības robežvērtībām, izmantojot Klopera–Pīrsona (Clopper-Pearson) metodi. ^a Izslēdz tos, kuriem sākotnējā stāvoklī ir HNS 1. stadija, jo viņu stadija nevar uzlaboties. ^b Izslēdz pacientus ar 5. stadiju sākotnējā stāvoklī, jo viņu stadija nevar pasliktināties. Saīsinājumi: eGFR = aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums; LDH = laktātdehidrogenāze; TMA = trombotiska mikroangiopātija.

Pētījuma galīgā efektivitātes analīze visiem pacientiem, kuri saņēma ravulizumabu ar ārstēšanas ilguma mediānu 130,36 nedēļas, apstiprināja, ka primārajā novērtēšanas periodā novērotā atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ravulizumabu saglabājās visā pētījuma laikā.

Ģeneralizēta miastēnija (gMG)

Pētījums par pieaugušiem pacientiem ar gMG

Ravulizumaba drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar gMG novērtēja randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā (pētījums ALXN1210-MG-306). Pacientiem, kuri piedalījās šajā pētījumā, vēlāk bija atļauts piedalīties atklātā pagarinājuma periodā, kura laikā visi pacienti saņēma ravulizumabu.

Pacienti ar apstiprinātu gMG diagnozi (vismaz 6 mēnešus) un pozitīvu seroloģiskā testa rezultātu attiecībā uz antivielu klātbūtni pret acetilholīna receptoriem (AchR), kā arī II līdz IV slimības klasi pēc MGFA (Amerikas Miastēnijas biedrības, *Myasthenia Gravis Foundation of America*) klīniskās klasifikācijas un atlikušo simptomu kopējo punktu skaitu ≥ 6 , vērtējot pēc Miastēnijas ikdienas dzīves aktivitāšu skalas (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL), tika randomizēti, lai saņemtu ravulizumabu (N = 86) vai placebo (N = 89). Pacientiem, kuri saņēma imūnsupresīvu terapiju (kortikosteroīdus, azatioprīnu, ciklofosfamīdu, ciklosporīnu, metotreksātu, mikofenolāta mofetilu vai takrolimu), bija atļauts turpināt šo zāļu lietošanu pētījuma laikā. Turklāt bija atļauts saņemt glābjošo terapiju (ieskaitot kortikosteroīdus lielās devās, PA/PF vai IVIg), ja pacientam tika novērota klīniskā stāvokļa pasliktināšanās atbilstoši pētījuma protokolam.

Kopumā 162 (92,6%) pacienti pabeidza dalību 26 nedēļu ilgajā pētījuma ALXN1210-MG-306 randomizētajā, kontrolētajā periodā. Pacientu sākotnējā stāvokļa raksturojums norādīts 15. tabulā. Vairums (97%) pētījumā iekļauto pacientu iepriekš bija ārstēti ar vismaz vienu imūnmodulatoru, ieskaitot imūnsupresīvu terapiju, PA/PF vai IVIg pēdējo divu gadu laikā pirms iekļaušanas pētījumā.

15. tabula. Slimības sākotnējā stāvokļa raksturojums pētījumā ALXN1210-MG-306

Raksturlielums	Statistika	Placebo (N = 89)	Ravulizumabs (N = 86)
Dzimums	n (%)		
Vīriešu		44 (49,4)	42 (48,8)
Sieviešu		45 (50,6)	44 (51,2)
Vecums pirmās pētījuma zāļu devas saņemšanas laikā (gadi)	Vidējā vērtība (SN) (min., maks.)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci) pētījuma sākumā	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
MG ilgums kopš diagnozes noteikšanas (gadi)	Vidējā vērtība (SN) (min., maks.) Mediāna	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Punktu skaits MG-ADL skalā sākotnējā stāvoklī	Vidējā vērtība (SN) (min., maks.) Mediāna	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Punktu skaits QMG skalā sākotnējā stāvoklī	Vidējā vērtība (SN) (min., maks.) Mediāna	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA klasifikācija sākotnējā stāvoklī	n (%)		
II klase (vieglis vājums)		39 (44)	39 (45)
III klase (vidēji smags vājums)		45 (51)	41 (48)
IV klase (smags vājums)		5 (6)	6 (7)
Iepriekšējas intubācijas epizodes kopš diagnozes noteikšanas (V klase pēc MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)

Pacientu skaits ar iepriekšēju MG krīzi kopš diagnozes noteikšanas^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Stabilu imūnsupresantu terapiju^b skaits pētījuma sākumā	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Informācija par iepriekšējo MG krīzi tika iegūta no medicīniskās anamnēzes un netika vērtēta saskaņā ar klīniskā protokola definīciju.

^b Imūnsupresīvās terapijas līdzekļi ietver kortikosteroīdus, azatioprīnu, ciklofosfamīdu, ciklosporīnu, metotreksātu, mikofenolāta mofetilu vai takrolimu.

Saīsinājumi: maks. = maksimālais rādītājs; min. = minimālais rādītājs; MG = miastēnija (*myasthenia gravis*); MG-ADL = Miastēnijas ikdienas dzīves aktivitāšu skala; MGFA = Amerikas Miastēnijas biedrība (*Myasthenia Gravis Foundation of America*); QMG = Kvantitatīvā miastēnijas skala; SN = standartnovirze.

Primārais mērķa kritērijs bija MG-ADL skalas kopējā punktu skaita izmaiņas 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli.

Sekundārie mērķa kritēriji arī ietvēra vērtējumu izmaiņām 26. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli, tajā skaitā Kvantitatīvās miastēnijas skalas (QMG) kopējā punktu skaita izmaiņas, pacientu īpatsvaru ar QMG un MG-ADL skalu kopējā punktu skaita uzlabošanos par attiecīgi vismaz 5 un 3 punktiem, kā arī izmaiņas dzīves kvalitātes novērtējumos.

Ārstēšana ar ravulizumabu izraisīja statistiski nozīmīgas MG-ADL skalas kopējā punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar placebo. Primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti ir norādīti 16. tabulā.

16. tabula. Primāro un sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju analīze

Efektivitātes mērķa kritēriji 26. nedēļā	Placebo (N = 89) LS vidējā vērtība (SEM)	Ravulizumabs (N = 86) LS vidējā vērtība (SEM)	Salīdzinājuma statistika	Ārstēšanas efekts (95% TI)	p vērtība (izmantojot atkārtoto mērījumu jaukto modeli)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Atšķirība izmaiņās no sākotnējā stāvokļa	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Atšķirība izmaiņās no sākotnējā stāvokļa	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Atšķirība izmaiņās no sākotnējā stāvokļa	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Atšķirība izmaiņās no sākotnējā stāvokļa	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Mērķa kritērija statistiskais nozīmīgums netika oficiāli vērtēts; tika ziņota nominālā p vērtība.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; LS = mazāko kvadrātu vērtība (*least squares*); MG-ADL = Miastēnijas ikdienas dzīves aktivitāšu skala; MG-QoL15r = pārskatītā miastēnijas pacienta dzīves kvalitātes anketa ar 15 jautājumiem; Neuro-QoL-fatigue = Neiroloģiskā dzīves kvalitātes un noguruma novērtējuma anketa (*Neurological Quality of Life Fatigue*); QMG = Kvantitatīvā miastēnijas skala; SEM = vidējās vērtības standartklūda (*standard error of mean*).

Pētījumā ALXN1210-MG-306 klīniskā atbildes reakcija, vērtējot MG-ADL skalas kopējo punktu skaitu, bija noteikta kā uzlabošanās par vismaz 3 punktiem. Ravulizumaba lietotāju grupā pacientu proporcija ar klīnisko atbildes reakciju 26. nedēļā bija 56,7%, salīdzinot ar 34,1% placebo grupā (nominālā p vērtība = 0,0049). Vērtējot QMG skalas kopējo punktu skaitu, klīniskā atbildes reakcija

bija noteikta kā uzlabošanās par vismaz 5 punktiem. Ravulizumaba lietotāju grupā pacientu proporcija ar klīnisko atbildes reakciju 26. nedēļā bija 30,0%, salīdzinot ar 11,3% placebo grupā (p vērtība = 0,0052).

17. tabulā ir norādīta informācija par pacientiem ar klīniskā stāvokļa pasliktināšanos un pacientiem, kuriem bija nepieciešama glābjoša terapija 26 nedēļas ilgajā randomizētajā, kontrolētajā pētījuma periodā.

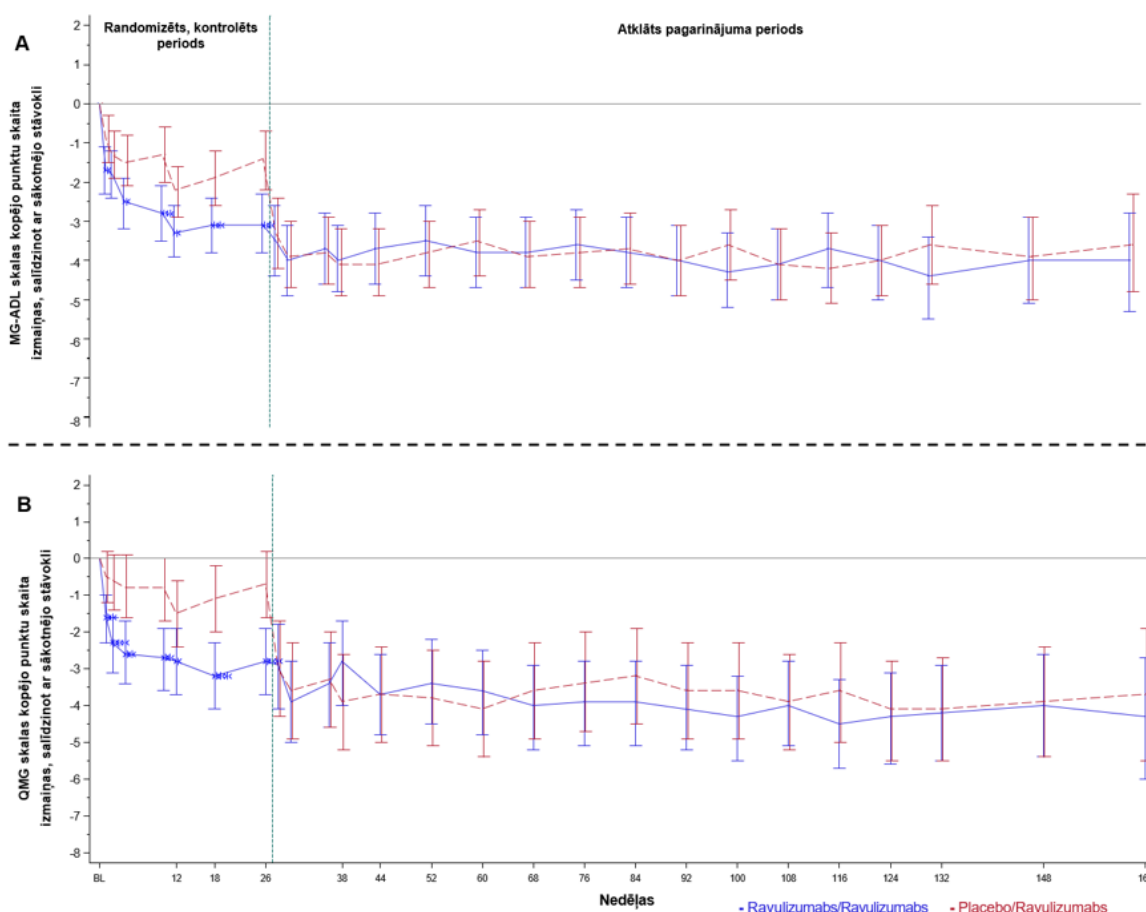
17. tabula. Klīniskā stāvokļa pasliktināšanās un glābjoša terapija

Mainīgais	Statistika	Placebo (N = 89)	Ravulizumabs (N = 86)
Kopējais pacientu skaits ar klīniskā stāvokļa pasliktināšanos	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Kopējais pacientu skaits ar nepieciešamību saņemt glābjošo terapiju ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Glābjoša terapija ietvēra kortikosteroīdus lielās devās, plazmas apmaiņu/plazmaferēzi vai intravenozi ievadāmo imūnglobulīnu.

Pacientiem, kuri sākotnēji saņēma ULTOMIRIS randomizētajā, kontrolētajā pētījuma periodā un turpināja saņemt ULTOMIRIS līdz 164 nedēļas pētījuma atklātajā pagarinājuma periodā, ārstēšanas efekts joprojām saglabājās (3. attēls). Pacientiem, kuri sākotnēji saņēma placebo 26 nedēļas ilgajā randomizētajā, kontrolētajā pētījuma periodā un uzsāka ārstēšanu ar ULTOMIRIS pētījuma atklātajā pagarinājuma periodā ar ārstēšanas ilguma mediānu aptuveni 2 gadi, novēroja strauju un ilgstošu ārstēšanas atbildes reakciju visiem mērķa kritērijiem, tostarp MG-ADL un QMG (3. attēls).

3. attēls. MG-ADL skalas (A) un QMG skalas (B) kopējā punktu skaita izmaiņas līdz 164. nedēļai salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli randomizētajā, kontrolētajā pētījuma periodā (vidējā vērtība un 95% TI)



Piezīme. Randomizētā kontrolētā perioda līknes ir balstītas uz datiem par 175 pacientiem. Atklātā pagarinājuma perioda līknes ir balstītas uz datiem par 161 pacientu.

Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; MG-ADL = Miastēnijas ikdienas dzīves aktivitāšu skala;
QMG = Kvantitatīvā miastēnijas skala.

Pētījuma atklātajā pagarinājuma periodā klīnikas speciālistiem bija iespēja pielāgot imūnsupresīvo terapiju. Pētījuma atklātā pagarinājuma perioda beigās (ULTOMIRIS terapijas ilguma mediāna gan randomizētās kontroles periodā, gan atklātajā pagarinājuma periodā bija 759 dienas), 30,1% tika samazināta ikdienā lietotā kortikosteroīdu deva un 12,4% pārtrauca kortikosteroīdu lietošanu. Biežākais iemesls kortikosteroīdu terapijas izmaiņām bija miastēnijas simptomu uzlabošanās, saņemot ārstēšanu ar ravulizumabu.

Optikomiēlīta spektra slimība (NMOSD)

Pētījums pieaugušiem pacientiem ar NMOSD

Ravulizumaba efektivitāte pieaugušiem NMOSD pacientiem, kuriem bija pozitīvs seroloģiskā testa rezultāts pret AQP4 antivielām, tika novērtēta globālā, atklātā klīniskajā pētījumā (ALXN1210-NMO-307).

Pētījumā ALXN1210-NMO-307 tika iesaistīti 58 pieaugušie pacienti ar NMOSD, kuriem bija pozitīvs seroloģiskā testa rezultāts pret AQP4 antivielām, vismaz 1 recidīvs pēdējo 12 mēnešu laikā pirms atlases, kā arī izvērtstās invaliditātes statusa skalas (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) punktu skaits ≤ 7 . Lai iesaistītos pētījumā iepriekš saņemta ārstēšana ar imūnsupresantu terapijām (IST) nebija nepieciešama, un 51,7% pacientu saņēma ravulizumaba monoterapiju. Pacientiem, kuri lietoja noteiktus IST (t.i., kortikosteroīdus, azatioprīnu, mikofenolāta mofetilu, takrolimu), bija atļauts turpināt terapiju kombinācijā ar ravulizumabu, ievērojot prasību nemainīt devas, līdz viņi sasniedz pētījuma 106. nedēļu. Turklāt, ja pacientam pētījuma laikā novēroja recidīvu, tika atļauta akūtas terapijas lietošana recidīva ārstēšanai (tai skaitā lielas kortikosteroīdu devas, PE/PP un IVIg).

Pētījumā iekļauto pacientu vidējais vecums bija 47,4 gadi (no 18 līdz 74 gadiem), un lielākā daļa no viņiem bija sievietes (90%). Vecuma mediāna NMOSD klīniskās izpausmes laikā bija 42,5 gadi, diapazons: no 16 līdz 73 gadiem. Slimības sākotnējā stāvokļa raksturojums ir norādīts 18. tabulā.

18. tabula: Pacienta slimības vēsture un raksturlielumi sākotnējā stāvoklī pētījumā ALXN1210-NMO-307

Mainīgais	Statistika	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumabs (N = 58)
Laiks no NMOSD sākotnējās klīniskās izpausmes līdz pētījuma zāļu pirmajai devai (gadi)	Vidējā vērtība (SN)	5,2 (6,38)
	Mediāna	2,0
	Min., maks.	0,19; 24,49
Recidīvu gada rādītājs (ARR) anamnēzē 24 mēnešos pirms atlases	Vidējā vērtība (SN)	1,87 (1,59)
	Mediāna	1,44
	Min., maks.	0,5; 6,9
HAI punktu skaits sākotnējā stāvoklī	Vidējā vērtība (SN)	1,2 (1,42)
	Mediāna	1,0
	Min., maks.	0, 7
EDSS punktu skaits sākotnējā stāvoklī	Vidējā vērtība (SN)	3,30 (1,58)
	Mediāna	3,25
	Min., maks.	0,0; 7,0

Rituksimaba lietošana anamnēzē	n (%)	21 (36,2)
Pacientu skaits, kuri saņēma tikai nemainīgu kortikosteroīdu devu, uzsākot pētījumu	n (%)	12 (20,7)
Pacientu skaits, kuri nesaņēma IST pētījuma sākumā, uzsākot pētījumu	n (%)	30 (51,7)

Saīsinājumi: ARR (*annualized relapse rate*) = recidīvu gada rādītājs; EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) = paplašinātā invaliditātes statusa skala; HAI = Hauzera ambulācijas indekss; IST = imūnsupresanta terapija; maks. = maksimālais rādītājs; min. = minimālais rādītājs; NMOSD = optikomiēlīta spektra slimība; SN = standartnovirze.

Pētījuma ALXN1210-NMO-307 primārais mērķa kritērijs bija laiks līdz pirmajam izvērtējamam recidīvam pētījuma laikā, ko noteica neatkarīga izvērtēšanas komiteja. Primārās ārstēšanas periodā ar ravulizumabu ārstētiem pacientiem netika konstatēts izvērtējams recidīvs pētījuma laikā. Mediānā 90,93 nedēļu ilgā novērošanas perioda laikā nevienam no ar ravulizumabu ārstētajiem pacientiem recidīvu nenovēroja. Ar ravulizumabu ārstētiem pacientiem konstatēja konsekvētu primārā mērķa kritērija rezultātu bez recidīviem, vienlaicīgi ārstējoties vai neārstējoties ar IST.

Ravulizumabs nav pētīts akūtu recidīvu ārstēšanai NMOSD pacientiem.

Pediātriskā populācija

Paroksismāla nakts hemoglobīnūrija (PNH)

Pētījums pediātriskajiem pacientiem ar PNH (ALXN1210-PNH-304)

Pediātrisko pacientu pētījums (ALXN1210-PNH-304) ir daudzcentru, atklāts, 3. fāzes pētījums, kas tiek veikts, iesaistot pediātriskos pacientus ar PNH, kuri iepriekš saņēmuši ekulizumabu un kuri iepriekš nav saņēmuši komplementa inhibitoru. Starpposma rezultāti liecina, ka pētījuma ALXN1210-PNH-304 primārajā novērtēšanas periodā (26 nedēļas) ravulizumaba terapiju pabeidza kopumā 13 PNH pediātriskie pacienti. Pieci no 13 pacientiem nekad nebija ārstēti ar komplementa inhibitoru, un 8 pacienti pirms iekļaušanas pētījumā saņēma ārstēšanu ar ekulizumabu. Pirmās infūzijas laikā lielākā daļa pacientu bija vecumā no 12 līdz 17 gadiem (vidējais: 14,4 gadi), no kuriem 2 pacienti bija jaunāki par 12 gadiem (11 un 9 gadus veci).

Astoņi no 13 pacientiem bija sieviešu dzimuma. Sākotnējā stāvoklī vidējā ķermeņa masa bija 56 kg, diapazonā no 37 līdz 72 kg. 19. tabulā apkopoti pētījumā ALXN1210-PNH-304 iekļauto pediātrisko pacientu slimības vēsture un raksturlielumi sākotnējā stāvoklī.

19. tabula. Slimības vēsture un raksturlielumi sākotnējā stāvoklī (pilnā analīzes kopa)

Mainīgais	Pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši komplementa inhibitoru (N = 5)	Pacienti, kuri iepriekš saņēmuši ekulizumabu (N = 8)
Kopējais PNH eritrocītu klonu izmērs (%)	(N = 4)	(N = 6)
Mediāna (min., maks.)	40,05 (6,9; 68,1)	71,15 (21,2; 85,4)
Kopējais PNH granulocītu klonu izmērs (%)		
Mediāna (min., maks.)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Pacientu skaits, kuriem 12 mēnešos pirms pirmās devas pārlieš pRBC/pilnasinis, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
pRBC/pilnasinju pārliešanu skaits 12 mēnešos pirms pirmās devas		
Kopā	10	2
Mediāna (min., maks.)	5,0 (4; 6)	1,0 (1; 1)
12 mēnešos pirms pirmās devas pārlieš pRBC/pilnasinju vienības		
Kopā	14	2
Mediāna (min., maks.)	7,0 (3; 11)	2,0 (2; 2)
Pacienti ar jebkādiem ar PNH saistītiem stāvokļiem pirms informētās piekrišanas, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anēmija	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematūrija vai hemoglobīnūrija	2 (40,0)	5 (62,5)
Aplastiskā anēmija	3 (60,0)	1 (12,5)
Nieru mazspēja	2 (40,0)	2 (25,0)
Citi ^a	0	1 (12,5)
LDH līmenis pirms ārstēšanas (V/l)		
Mediāna (min., maks.)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Citi ar PNH saistīti stāvokļi tika ziņoti kā “nieru un liesas infarkti” un “vairāki embolijas procesa izraisīti bojājumi”.

Piezīme. Procentuālais īpatsvars tika aprēķināts, pamatojoties uz kopējo pacientu skaitu katrā kohortā.

Saīsinājumi: LDH = laktātdehidrogenāze; maks. = maksimālais rādītājs; min. = minimālais rādītājs; PNH = paroksismāla nakts hemoglobīnūrija; pRBC = eritrocītu masa.

Pamatojoties uz ķermeņa masu, pacienti 1. dienā saņēma ravulizumaba piesātinošo devu, kam sekoja balstterapija 15. dienā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām (q8w) pacientiem, kuru ķermeņa masa bija ≥ 20 kg, vai ik pēc 4 nedēļām (q4w) pacientiem, kuru ķermeņa masa bija < 20 kg. Pacientiem, kuri tika iekļauti pētījumā un lietoja ekulizumaba terapiju, pētījuma ārstēšanas 1. diena bija plānota 2 nedēļas pēc pacienta pēdējās ekulizumaba devas.

Ravulizumaba dozēšanas shēma, kas pamatojas uz ķermeņa masu, nodrošināja tūlītēju, pilnīgu un ilgstošu terminālā komplementa inhibēšanu visa 26 nedēļu primārās novērtēšanas periodā neatkarīgi no iepriekšējās ekulizumaba lietošanas. Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar ravulizumabu terapeitiskā ravulizumaba līdzsvara koncentrācija serumā tika sasniegta tūlīt pēc pirmās devas un saglabājās visu 26 nedēļu primārā novērtējuma periodu abās kohortās. Pētījumā netika konstatēti pēkšņi hemolīzes gadījumi, un nevienam pacientam pēc sākotnējā stāvokļa brīvā C5 līmenis nebija augstāks par 0,5 $\mu\text{g/ml}$. LDH vidējās procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, 183. dienā komplementa inhibitoru nesaņēmušo kohortā bija -47,91% un saglabājās stabilas ekulizumabu saņēmušo kohortā 26 nedēļu primārā novērtējuma periodā. Sešdesmit procenti (3/5) komplementa inhibitoru nesaņēmušo pacientu un 75% (6/8) ekulizumabu saņēmušo pacientu sasniedza hemoglobīna stabilizāciju līdz 26. nedēļai. 26 nedēļu primārā novērtējuma periodā pārliešanu novērsa 84,6% (11/13) pacientu.

Šie starpposma efektivitātes rezultāti ir atspoguļoti 20. tabulā tālāk.

20. tabula. Efektivitātes rezultāti pediatriko PNH pacientu pētījumā (ALXN1210-PNH-304) – 26 nedēļu primārā novērtējuma periods

Mērķa kritērijs	Ravulizumabs (nesaņēmušie, N = 5)	Ravulizumabs (pārgājušie, N = 8)
LDH procentuālās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli Vidējais (SN)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Pārliešanas novēršana Procentuāli (95% TI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Hemoglobīna stabilizācija Procentuāli (95% TI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Pēkšņa hemolīze (%)	0	0

Saīsinājumi: LDH = laktātdehidrogenāze.

Ilgtermiņa efektivitātes rezultāti līdz pētījuma beigām ar ārstēšanas ilguma mediānu 915 dienas apstiprināja noturīgu atbildes reakciju pediatrikajiem PNH pacientiem.

Pamatojoties uz datiem no šiem starpposma rezultātiem, ravulizumaba efektivitāte pediatrikajiem PNH pacientiem ir līdzīga tai, kāda novērota pieaugušajiem PNH pacientiem.

Atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms (aHUS)

Ultomiris lietošanu pediatrikās vecumgrupas pacientiem aHUS ārstēšanai apstiprina pierādījumi no viena pediatrikās vecumgrupas klīniskā pētījuma (kopumā tika iesaistīts 31 pacients ar dokumentētu aHUS; pilnās analīzes kopā tika iekļauti 28 pacienti vecumā no 10 mēnešiem līdz 17 gadiem).

Pētījums pediatrikajiem pacientiem ar aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Pediatrikais pētījums bija 26 nedēļu ilgs daudzcentru, vienas grupas, 3. fāzes pētījums, kas veikts pediatrikajiem pacientiem un pacientiem tika atļauts iesaistīties pagarinājuma periodā līdz 4,5 gadiem.

Kopumā tika iekļauts 24 ar ekulizumabu iepriekš neārstēts pacients ar dokumentētu aHUS diagnozi un pierādījumiem par TMA, pilnās analīzes kopā tika iekļauti 20 pacienti no kopskaita. Iekļaušanas kritēriji nepieļāva ieskaitīt pacientus, kam TMA bija dezintegrāta un metaloproteināzes ar 1. tipa trombospondīna motīvu, 13. locekļa (ADAMTS13) deficīta, STEC-HUS un kobalamīna C metabolisma ģenētiska defekta dēļ. Četriem pacientiem tika ievadīta 1 vai 2 devas, taču pēc tam devu ievadi pārtrauca un pacientus no pilnas analīzes kopas izslēdza, jo netika apstiprināta aHUS piemērotība. Kopējais vidējais svars sākotnējā stāvoklī bija 21,2 kg; sākotnējā stāvoklī lielākā daļa pacientu ietilpa svara kategorijā no ≥ 10 līdz < 20 kg. Lielākajai daļai pacientu (70,0%) pirms ārstēšanas bija simptomu izpausmes ārpus nierēm (kardiovaskulārajā sistēmā, plaušās, centrālajā nervu sistēmā, kuņģa-zarnu traktā, ādā, skeleta muskuļos) vai aHUS simptomi sākotnējā stāvoklī. Sākotnējā stāvoklī HNS 5. stadija bija 35,0% pacientu ($n = 7$).

Kopā tika iekļauti 10 pacienti, kuri ar dokumentētu aHUS diagnozi un pierādījumiem par TMA no ekulizumaba pārgāja uz ravulizumabu. Pirms iekļaušanas pacientiem bija jābūt klīniskai atbildes reakcijai uz ekulizumabu (t.i., $LDH < 1,5 \times NAR$ un trombocītu daudzums $\geq 150\,000/\mu l$, un $eGFR > 30\,ml/min/1,73\,m^2$). Rezultātā informācijas par ravulizumaba lietošanu pret ekulizumabu refraktāram pacientam nav.

21. tabulā apkopoti pētījumā ALXN1210-aHUS-312 iekļauto pediatriko pacientu raksturlielumi sākotnējā stāvoklī.

21. tabula. Demogrāfiskie dati un sākotnējā stāvokļa raksturlielumi pētījumā ALXN1210-aHUS-312

Raksturlielums	Statistika	Ravulizumabs (iepriekš nesaņēmušie, N = 20)	Ravulizumabs (mainījušie uz, N = 10)
Vecuma (gados) kategorija pirmās infūzijas laikā	n (%)		
no dzimšanas līdz < 2 gadiem		4 (20,0)	1 (10,0)
no 2 līdz < 6 gadiem		9 (45,0)	1 (10,0)
no 6 līdz < 12 gadiem		5 (25,0)	1 (10,0)
no 12 līdz < 18 gadiem		2 (10,0)	7 (70,0)
Dzimums	n (%)		
Vīriešu		8 (40,0)	9 (90,0)
Rase ^a	n (%)		
Amerikas indiāņu vai Aļaskas iedzimto		1 (5,0)	0 (0,0)
Aziātu		5 (25,0)	4 (40,0)
Melnā vai afroamerikāņu		3 (15,0)	1 (10,0)
Baltā		11 (55,0)	5 (50,0)
Nezināma		1 (5,0)	0 (0,0)
Transplantācija anamnēzē	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocīti (10 ⁹ /l) asinīs	Mediāna (min., maks.)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Hemoglobīns (g/l)	Mediāna (min., maks.)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (V/l)	Mediāna (min., maks.)	1963,0 (772, 4985)	206,5 (138,5, 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Mediāna (min., maks.)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Sākotnējā stāvoklī nepieciešama dialīze	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Piezīme. Procenti aprēķināti pēc pacientu kopējā skaita.

^a Pacientiem var būt atlasītas vairākas rases.

Saīsinājumi: eGFR= aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums; LDH = laktātdehidrogenāze; maks. = maksimālais rādītājs; min. = minimālais rādītājs.

Primārais mērķa kritērijs bija pilnīga TMA atbildes reakcija 26 nedēļas ilgajā sākotnējā novērtēšanas periodā, par ko liecina hematoloģisko rādītāju normalizēšanās (trombocīti $\geq 150 \times 10^9/l$ un LDH ≤ 246 V/l) un $\geq 25\%$ uzlabojums kreatinīna līmenī serumā, salīdzinot ar līmeni sākotnējā stāvoklī pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ekulizumabu. Pacientiem bija jāatbilst visiem pilnīgas TMA atbildes reakcijas kritērijiem divos atsevišķos novērtējumos, kas iegūti ar vismaz 4 nedēļu (28 dienu) intervālu, un visos mērījumos starp tiem.

Pilnīga TMA atbildes reakcija 26 nedēļas ilgajā sākotnējā novērtēšanas periodā tika novērota 15 pacientiem no 20 iepriekš neārstētajiem (75,0%), tas parādīts 22. tabulā.

22. tabula. Pilnīgas TMA atbildes reakcijas un pilnīgas TMA atbildes reakcijas komponentu analīze 26 nedēļas ilgajā sākotnējā novērtēšanas periodā (ALXN1210-aHUS-312)

	Kopā	Pacientu, kam novērota atbildes reakcija,	
		skaits (n)	proporcija (95% TI) ^a
Pilnīga TMA atbildes reakcija	20	15	0,750 (0,509, 0,913)
Pilnīgas TMA atbildes reakcijas komponenti			
Trombocītu skaita normalizēšanās	20	19	0,950 (0,751, 0,999)
LDH normalizēšanās	20	18	0,900 (0,683, 0,988)
$\geq 25\%$ uzlabojums kreatinīna līmenī serumā kopš sākotnējā stāvokļa	20	16	0,800 (0,563, 0,943)
Hematoloģisko rādītāju normalizēšanās	20	18	0,900 (0,683, 0,988)

^a 95% TI proporcijai aprēķināts pēc asimptotiskās Gausa tuvināšanas metodes ar nepārtrauktības korekciju. Saīsinājumi: TI = ticamības intervāls; LDH = laktātdehidrogenāze; TMA = trombotiska mikroangiopātija.

Pilnīga TMA atbildes reakcija sākotnējā novērtēšanas periodā tika sasniegta vidēji pēc 30 dienām (no 15 līdz 99 dienām). Visiem pacientiem ar pilnīgu TMA atbildes reakciju tā saglabājās sākotnējā novērtēšanas periodā, ko apliecināja pastāvīgi uzlabojumi nieru darbībā. Pēc ravulizumaba lietošanas sākuma tika novērota strauja trombocītu skaita palielināšanās, no $71,70 \times 10^9/l$ sākotnējā stāvoklī palielinoties līdz $302,41 \times 10^9/l$ 8. dienā un paliekot virs $304 \times 10^9/l$ visos nākamajos apmeklējumos pēc 22. dienas sākotnējā novērtēšanas periodā (26 nedēļas).

Pilnīga TMA atbildes reakcija tika novērota vēl trim pacientiem pagarinājuma periodā, 2 pacientiem 295. dienā un 1 pacientam 351. dienā, ar pilnīgu TMA atbildes reakciju līdz pētījuma beigām 18 no 20 pediatriiskajiem pacientiem (90%; 95% TI: 68,3%, 98,8%). Atsevišķo komponentu atbildes reakcija palielinājās 19 pacientiem no 20 (95,0%; 95% TI: 75,1%, 99,9%) attiecībā uz trombocītu daudzuma normalizāciju, 19 pacientiem no 20 (95,0%; 95% TI: 75,1%, 99,9%) attiecībā uz LDH normalizāciju un 18 pacientiem no 20 (90,0%; 95% TI: 68,3%, 98,8%) attiecībā uz nieru darbības uzlabojumu.

Visi 7 pacienti, kuriem pētījuma sākumā bija nepieciešama dialīze, varēja pārtraukt dialīzi; 6 no viņiem to bija izdarījuši līdz 36. dienai. Pētījuma laikā nevienam pacientam netika sāka vai atsākta dialīze. No 16 pacientiem, par kuriem bija pieejami sākotnējie un 52. nedēļas (351. dienas) dati, 16 pacientiem uzlabojās hroniskās nieru slimības (HNS) stadija, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli. Pacientiem, par kuriem bija pieejami dati līdz pētījuma beigām, HNS stadijas turpināja uzlaboties vai arī izmaiņu nebija. Nieru darbības uzlabojums, ko noteica ar āGFĀ, saglabājās stabils līdz pētījuma beigām. 23. tabulā apkopoti sekundārie efektivitātes rezultāti pētījumā ALXN1210-aHUS-312.

23. tabula. Sekundārais efektivitātes rezultāts 26 nedēļas ilgajam sākotnējās novērtēšanas periodam pētījumā ALXN1210-aHUS-312

Raksturlielumi	Pētījums ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Hematoloģiskie TMA rādītāji, 183. diena	Novērotā vērtība (n = 17)	Izmaiņas kopš sākotnējā stāvokļa (n = 17)
Trombocīti ($10^9/l$) asinīs		
Vidējā vērtība (SN)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediāna	318,00	247,00
LDH (V/l) serumā		
Vidējā vērtība (SN)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Mediāna	247,00	-1851,50
Hemoglobīna pieaugums par ≥ 20 g/l kopš sākotnējā stāvokļa ar apstiprinošu rezultātu sākotnējā novērtēšanas periodā	17/20	
m/N	0,850 (0,621, 0,968)	
proporcija (95% TI)*		
HNS stadijas maiņa kopš sākotnējā stāvokļa, 183. diena		
Uzlabošanās ^a	15/17	
n/m	0,882 (0,636, 0,985)	
Proporcija (95% TI)*		
Pasliktināšanās ^b	0/11	
n/m	0,000 (0,000, 0,285)	
Proporcija (95% TI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. diena	Novērotā vērtība (n = 17)	Izmaiņas kopš sākotnējā stāvokļa (n = 17)
Vidējā vērtība (SN)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediāna	108,0	80,0

Piezīme. N: pacientu skaits, par kuriem ir pieejami dati īpašam novērtējumam 183. dienas apmeklējumā. M: pacientu skaits, kas atbilst noteiktam kritērijam. Hroniskas nieru slimības (HNS) stadija noteikta pēc Nacionālā Nieru fonda hroniskas nieru slimības stadiju klasifikācijas. 1. stadija tiek uzskatīta par vislabāko kategoriju, bet 5. stadija tiek uzskatīta par vissliktāko kategoriju. Sākotnējais stāvoklis tiek noteikts pēc pēdējā pieejamā eGFR rādītāja pirms ārstēšanas uzsākšanas. Uzlabošanās/pasliktināšanās: salīdzinot ar HNS stadiju sākotnējā stāvoklī. * 95% ticamības intervāli (95% TI) aprēķināti pēc precīzām ticamības robežvērtībām, izmantojot Klopnera-Pirsona (*Clopper-Pearson*) metodi.

^a Pie “uzlabošanās” izslēgti pacienti ar 1. stadiju sākotnējā stāvoklī, jo viņu stadija nevar uzlaboties. ^b Pie “pasliktināšanās” izslēgti pacienti ar 5. stadiju sākotnējā stāvoklī, jo viņu stadija nevar pasliktināties. Saīsinājumi: eGFR = aprēķinātais glomerulu filtrācijas ātrums; Terapija; LDH = laktātdehidrogenāze; TMA = trombotiska mikroangiopātija.

Pacientiem, kas bija lietojuši ekulizumabu un kam to nomainīja pret ravulizumabu, slimība aizvien tika kontrolēta, ko apliecina stabili hematoloģiskie un nieru darbības rādītāji, neatstājot acīmredzamu ietekmi uz drošumu.

Ravulizumaba efektivitāte aHUS ārstēšanā pediatriiskajiem pacientiem un pieaugušajiem šķiet līdzīga. Pētījuma galīgā efektivitātes analīze visiem bērniem, kuri saņēma ravulizumabu ar ārstēšanas ilguma mediānu 130,60 nedēļas, apstiprināja, ka primārajā novērtēšanas periodā novērotā atbildes reakcija uz ārstēšanu ar ravulizumabu saglabājās visā pētījuma laikā.

Ģeneralizēta miastēnija (gMG)

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ultomiris vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās miastēnijas (*myasthenia gravis*) ārstēšanā. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Optikomielīta spektra slimība (NMOSD)

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ultomiris vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās NMOSD ārstēšanai. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Ievadīšanas veids ir intravenoza infūzija un farmaceitiskā forma ir šķīdums, tāpēc uzskatāms, ka ravulizumaba ievadītās devas bioloģiskā pieejamība ir 100%. Laiks līdz maksimālajai novērotajai koncentrācijai (t_{max}) paredzams infūzijas beigās (EOI) vai drīz pēc tām. Zāļu terapeitiskā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc pirmās devas.

Izkliede

Vidējais (standartnovirze [SN]) centrālais tilpums un izkļedes tilpums līdzsvara koncentrācijā pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar PNH vai, aHUS, un pieaugušajiem pacientiem ar gMG vai NMOSD ir norādīti 24. tabulā.

Biotransformācija un eliminācija

Paredzams, ka ravulizumabs kā gamma imūnglobulīna (IgG) monoklonāla antivielas metabolizējas tādā pašā veidā kā endogēnais IgG (katabolisma ceļos sadalās mazos peptīdos un aminoskābēs), un tā eliminācija notiek līdzīgi. Ravulizumabs satur tikai dabiskās aminoskābes, un tam nav zināmu aktīvo metabolītu. Ravulizumaba galīgās eliminācijas pusperioda un klīrensa vidējās (SN) vērtības pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar PNH, un pieaugušajiem un pediatriiskajiem pacientiem ar aHUS un pieaugušajiem pacientiem ar gMG vai NMOSD ir norādītas 24. tabulā.

24. tabula. Aprēķinātās centrālā tilpuma, izkļiedes, biotransformācijas un eliminācijas rādītāju vērtības pēc ravulizumaba ievadīšanas

	Pieaugušie un pediatriskie pacienti ar PNH	Pieaugušie un pediatriskie pacienti ar aHUS	Pieaugušie pacienti ar gMG	Pieaugušie pacienti ar NMOSD
Aprēķinātais centrālais tilpums (litri) Vidējā vērtība (SN)	Pieaugušie: 3,44 (0,66) Pediatriskie pacienti: 2,87 (0,60)	Pieaugušie: 3,25 (0,61) Pediatriskie pacienti: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (litri) Vidējā vērtība (SN)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Terminālais eliminācijas pusperiods (dienas) Vidējā vērtība (SN)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Klīrenss (litri/dienā) Vidējā vērtība (SN)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Saīsinājumi: aHUS = atipisks hemolītiski urēmiskais sindroms; gMG = ģeneralizēta miastēnija (*myasthenia gravis*); NMOSD = optikomielīta spektra slimība; PNH = paroksismāla nakts hemoglobīnūrija; SN = standartnovirze.

Linearitāte/nelinearitāte

Pētītājā devu un režīma intervālā ravulizumaba farmakokinētika (FK) bija proporcionāla devai un lineāra laikā.

Īpašas pacientu grupas

Ķermeņa masa

Ķermeņa masa ir ievērojams līdzmainīgais pacientiem ar PNH, aHUS, gMG vai NMOSD, tāpēc zāļu iedarbība smagākiem pacientiem ir vājāka. Dozēšanas shēma atbilstoši ķermeņa masai ir piedāvāta 4.2. apakšpunktā 1. tabulā, 3. tabulā un 4. tabulā.

Oficiāli pētījumi par dzimuma, rases, vecuma (geriatriku), aknu vai nieru darbības traucējumu ietekmi uz ravulizumaba farmakokinētiku nav veikti. Taču atbilstoši populācijas FK novērtējumam pētītajiem veseliem brīvprātīgajiem, pētījumu dalībniekiem un pacientiem ar PNH, aHUS, gMG vai NMOSD nekonstatēja dzimuma, vecuma, rases un aknu vai nieru darbības ietekmi uz ravulizumaba FK, tāpēc uzskatāms, ka deva nav jāpielāgo.

Ravulizumaba farmakokinētika ir pētīta aHUS pacientiem ar dažādiem nieru darbības traucējumiem, iekļaujot dialīzes pacientus. Šajās pacientu apakšgrupās, ieskaitot pacientus ar proteinūriju, netika novērotas atšķirības farmakokinētikas rādītājos.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dzīvnieku reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi ar ravulizumabu nav veikti, taču tie ir veikti pelēm ar peļu komplementu inhibējošu surogātantiem BB5.1. Šīs peļu surogātanti reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar pelēm nenovēroja droši ar ārstēšanu saistītu ietekmi vai nevēlamās blakusparādības. Pakļaujot mātītes antielas iedarbībai organoģenēzes posmā, novēroja divus tīklenes displāzijas un vienu nabassaites trūces gadījumu uz 230 pēcnācējiem, kas bija dzimuši mātītēm, kuras saņēma lielāku antielas devu (apmēram 4 reizes lielāku par cilvēkiem ieteicamo maksimālo ravulizumaba devu, pamatojoties uz ķermeņa masas salīdzinājumu); tomēr iedarbības rezultātā nepalielinājās augļu zuduma vai jaundzimušo mirstības rādītājs.

Pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu ravulizumaba iespējamu genotoksicitāti un kancerogenitāti, nav veikti.

Neklīniskajos pētījumos ar pelēm, izmantojot peļu surogātmolekulu BB5.1, iegūtie dati neliecina par īpašu risku cilvēkam.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts
Polisorbāts 80
Arginīns
Saharoze
Ūdens injekcijām

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Nātrijs hidroģēnfosfāta heptahidrāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāta monohidrāts
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās. Atšķaidīšanai jāizmanto tikai nātrijs hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdums injekcijām.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

18 mēneši.

Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties. Tomēr pierādīts, ka atšķaidītu zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas līdz 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā un līdz 4 stundām istabas temperatūrā.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

30 mēneši.

Pēc atšķaidīšanas zāles jāizlieto nekavējoties. Tomēr pierādīts, ka atšķaidītu zāļu ķīmiskā un fizikālā stabilitāte saglabājas līdz 24 stundām 2 °C–8 °C temperatūrā un līdz 6 stundām istabas temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C)
Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir viens flakons.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

3 ml sterila koncentrāta flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni un uzvāzni.

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

11 ml sterila koncentrāta flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni un uzvāzni.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

30 ml sterila koncentrāta flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni un uzvāzni.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 50 mg/ml.

Jāievēro aseptisks paņēmieni.

Ultomiris koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai sagatavo, kā aprakstīts tālāk.

1. Atšķaidāmo flakonu skaitu nosaka atbilstoši konkrētā pacienta ķermeņa masai un parakstītajai devai, skatīt 4.2. apakšpunktu.
2. Pirms atšķaidīšanas šķīdums flakonos jāapskata; šķīdumā nedrīkst būt nekādu daļiņu vai nogulsnes.
3. Zāļu aprēķināto daudzumu atvelk no attiecīgā skaita flakonu un atšķaida infūzijas maisā, kā atšķaidītāju izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Ievadišanas atsaucē tabulas skatīt tālāk. Zāles jā sajauc uzmanīgi. Tās nedrīkst kratīt.
4. Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgajā koncentrācijā ir 50 mg/ml.
5. Sagatavotais šķīdums jāievada tūlīt pēc sagatavošanas, izņemot, ja to glabā 2 °C–8 °C temperatūrā. Ja glabā 2 °C–8 °C temperatūrā, pirms ievadīšanas jānogaida, līdz atšķaidītais šķīdums sasilst līdz istabas temperatūrai. Neievadīt intravenozas strūkļas vai bolus injekcijas veidā. Minimālo infūzijas ilgumu skatīt 5. tabulā un 6. tabulā. Zāles infūzijas veidā jāievada caur 0,2 µm filtru.
6. Ja zāles neizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā, ņemot vērā paredzamo infūzijas ilgumu.

25. tabula. Piesātinošās devas ievadīšanas atsaucē tabula Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Piesātinošā deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)
no ≥ 10 līdz < 20	600	6	6	12
no ≥ 20 līdz < 30	900	9	9	18
no ≥ 30 līdz < 40	1200	12	12	24
no ≥ 40 līdz < 60	2400	24	24	48
no ≥ 60 līdz < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

26. tabula. Balstdevas ievadišanas atsaucis tabula Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Balstdeva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)
no ≥ 10 līdz < 20	600	6	6	12
no ≥ 20 līdz < 30	2100	21	21	42
no ≥ 30 līdz < 40	2700	27	27	54
no ≥ 40 līdz < 60	3000	30	30	60
no ≥ 60 līdz < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

27. tabula. Papildu devas ievadišanas atsaucis tabula Ultomiris 300 mg/3 ml un 1100 mg/11 ml koncentrātam infūziju šķīduma pagatavošanai

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Papildu deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)
no ≥ 40 līdz < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
no ≥ 60 līdz < 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

Šīs zāles jāatšķaida līdz galīgajai koncentrācijai 5 mg/ml.

Jāievēro aseptisks paņēmieni.

Ultomiris koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai sagatavo, kā aprakstīts tālāk.

1. Atšķaidāmo flakonu skaitu nosaka atbilstoši konkrētā pacienta ķermeņa masai un parakstītajai devai, skatīt 4.2. apakšpunktu.
2. Pirms atšķaidīšanas šķīdums flakonos jāapskata; šķīdumā nedrīkst būt nekādu daļiņu vai nogulsnes.
3. Zāļu aprēķināto daudzumu atvelk no attiecīgā skaita flakonu un atšķaida infūzijas maisā, kā atšķaidītāju izmantojot nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Ievadišanas atsaucis tabulas skatīt tālāk. Zāles jā sajauc uzmanīgi. Tās nedrīkst kratīt.
4. Pēc atšķaidīšanas infūzijas šķīduma galīgajā koncentrācijā ir 5 mg/ml.
5. Sagatavotais šķīdums jāievada tūlīt pēc sagatavošanas, izņemot, ja to glabā 2 °C–8 °C temperatūrā. Ja glabā 2 °C–8 °C temperatūrā, pirms ievadišanas jānogaida, līdz atšķaidītais šķīdums sasilst līdz istabas temperatūrai. Neievadīt intravenozas strūklas vai bolus injekcijas veidā. Minimālo infūzijas ilgumu skatīt 7. tabulā un 8. tabulā. Zāles infūzijas veidā jāievada caur 0,2 µm filtru.
6. Ja zāles neizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā vai 6 stundas istabas temperatūrā, ņemot vērā paredzamo infūzijas ilgumu.

28. tabula. Piesātinošās devas ievadišanas atsaucis tabula Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātā infūziju šķīduma pagatavošanai

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Piesātinošā deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)
no ≥ 10 līdz < 20	600	60	60	120
no ≥ 20 līdz < 30	900	90	90	180
no ≥ 30 līdz < 40	1200	120	120	240
no ≥ 40 līdz < 60	2400	240	240	480
no ≥ 60 līdz < 100	2700	270	270	540
≥ 100	3000	300	300	600

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

29. tabula. Balstdevas ievadišanas atsaucis tabula Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātā infūziju šķīduma pagatavošanai

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Balstdeva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)
no ≥ 10 līdz < 20	600	60	60	120
no ≥ 20 līdz < 30	2100	210	210	420
no ≥ 30 līdz < 40	2700	270	270	540
no ≥ 40 līdz < 60	3000	300	300	600
no ≥ 60 līdz < 100	3300	330	330	660
≥ 100	3600	360	360	720

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

30. tabula. Papildu devas ievadišanas atsaucis tabula Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātā infūziju šķīduma pagatavošanai

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Papildu deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)
no ≥ 40 līdz < 60	600	60	60	120
	1200	120	120	240
	1500	150	150	300
no ≥ 60 līdz < 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 2. jūlijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 19. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
AMERIKAS SAVIENOTĀS VALSTIS

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

• Papildu riska mazināšanas pasākumi

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) pirms Ultomiris laišanas tirgū/lietošanas katrā dalībvalstī jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās un kontrolētas izplatīšanas programmas saturu un formātu, arī par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas sistēmām un visiem pārējiem programmas aspektiem.

Izglītojošās un kontrolētas izplatīšanas programmas mērķis ir izglītēt veselības aprūpes speciālistus/pacientus un dot viņiem norādījumus par atsevišķu ar Ultomiris saistītu drošuma apsvērumu konstatēšanu, rūpīgu kontroli un/vai pareiziem pasākumiem.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kuras tirgū Ultomiris nonāks, visu veselības aprūpes speciālistu un pacientu, kuri, kā paredzams, parakstīs, izsniegs vai lietos Ultomiris, rīcībā būtu tālāk minētais izglītojošais komplekts, kas jāizplata profesionālajām struktūrām.

- Izglītojoši materiāli ārstam.
- Informatīvs komplekts pacientam.

Izglītojošajos materiālos ārstam jāietver tālāk norādītie dokumenti.

- Zāļu apraksts.
- Norādes veselības aprūpes speciālistiem.

• Norādēs veselības aprūpes speciālistiem jāietver tālāk norādītie pamatelementi.

- Jānorāda meningokoku infekcijas, smagas hemolīzes pēc ārstēšanas pārtraukšanas PNH pacientiem, smagu TMA komplikāciju aHUS pacientiem pēc ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas, imūngenitātes, smagu infekciju, ļaundabīgu audzēju un patoloģisku hematoloģisko rādītāju PNH pacientiem, lietošanas grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnus ar krūti, riski.
- Ārstēšana ar ravulizumabu paaugstina *N. meningitidis* infekciju risku.

- Visi pacienti jāuzrauga, vai viņiem nerodas *meningitidis* pazīmes.
- Pacienti divas nedēļas pirms ekulizumaba saņemšanas jāvakcinē pret *N. meningitidis*, un/vai viņiem jāsaņem antibiotiski līdzekļi profilaksei.
- Imūngenitātes risks un ieteikumi uzraudzībai pēc infūzijas.
- Antivielu pret ravulizumabu veidošanās risks.
- Klīniskie dati par ietekmi uz grūtniecību nav pieejami. Grūtniecēm ravulizumabu drīkst dot tikai tad, ja tas ir absolūti nepieciešams. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz astoņus mēnešus pēc ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode. Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas laikā un astoņus mēnešus pēc tās.
- Smagas hemolīzes risks pēc ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas un zāļu ievadīšanas atlikšanas, kritēriji, nepieciešamā uzraudzība pēc ārstēšanas un ieteicamie pasākumi (tikai PNH).
- Smagu TMA komplikāciju risks pēc ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas un zāļu ievadīšanas atlikšanas, tā pazīmes, simptomi, uzraudzība un pārvaldība (tikai aHUS).
- Pacientiem jāizskaidro un jāraugās, lai viņi izprastu:
 - ārstēšanas ar ravulizumabu risku (iekļaujot ļaundabīgu audzēju un hematoloģisko rādītāju noviržu iespējamus riskus PNH pacientiem un smagas infekcijas);
 - meningokoku infekcijas pazīmes un simptomus, kā arī rīcību to gadījumā;
 - norādes pacientam/pacienta vecākiem un to saturu;
 - nepieciešamību nēsāt līdzī pacienta kartīti un informēt veselības aprūpes ārstus, ka viņš/viņa ārstējas ar ravulizumabu;
 - prasību par vakcināciju pirms ārstēšanas/antibiotisko līdzekļu profilaktisku lietošanu;
 - iekļaušanu PNH un aHUS reģistros.
- Informācija par PNH reģistru, aHUS reģistru un par pacientu datu ievadīšanu tajos.

Pacientam/pacienta vecākiem paredzētajā informatīvajā komplektā jāietver tālāk norādītie dokumenti.

- Lietošanas instrukcija.
- Norādes pacientam.
- Norādes pacienta vecākiem.
- Pacienta kartīte.
- **Norādēs pacientam jābūt šādam galvenajam vēstījumam.**
 - Jānorāda meningokoku infekcijas, smagas hemolīzes pēc ārstēšanas pārtraukšanas PNH pacientiem, smagu TMA komplikāciju aHUS pacientiem pēc ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas, imūngenitātes, smagu infekciju, ļaundabīgu audzēju un patoloģisku hematoloģisko rādītāju PNH pacientiem, lietošanas grūtniecēm un sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, riski.
 - Ārstēšana ar ravulizumabu paaugstina *N. meningitidis* infekciju risku.
 - Meningokoku infekcijas pazīmes un simptomi un nepieciešamība saņemt neatliekamu medicīnisko aprūpi.
 - Pacienta brīdinājuma kartīte un nepieciešamība nēsāt to līdzī un informēt ārstējošos veselības aprūpes speciālistus par to, ka ārstējas ar ravulizumabu.
 - Cik svarīgi ir pirms ārstēšanas vakcinēties pret meningokoku infekciju un/vai saņemt antibiotisku līdzekli profilaksei.
 - Ar ravulizumaba lietošanu saistītais imūngenitātes, tostarp anafilakses, risks un klīniskas uzraudzības nepieciešamība pēc infūzijas.
 - Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz astoņus mēnešus pēc ārstēšanas jālieto efektīva kontracepcijas metode un barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas laikā un vismaz astoņus mēnešus pēc tās.
 - Smagas hemolīzes risks pēc ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas, pazīmes, simptomi un ieteikums pirms ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas konsultēties ar zāļu parakstītāju (tikai PNH).
 - Smagu TMA komplikāciju risks pēc ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas, pazīmes, simptomi un ieteikums pirms ravulizumaba lietošanas pārtraukšanas/ievadīšanas atlikšanas konsultēties ar zāļu parakstītāju (tikai aHUS).
 - Smagu, ne *neisseria* infekciju, ļaundabīgu audzēju un patoloģisku hematoloģisko rādītāju

- iespējamie riski PNH pacientiem, kas ārstējas ar ravulizumabu.
- Iekļaušana PNH un aHUS reģistros.
- **Norādēs pacienta vecākiem** (tās izsniedz kopā ar norādēm pacientam) jābūt šādam galvenajam vēstījumam.
 - Jānorāda riski meningokoku infekcijas un smagu infekciju attīstībai zīdaiņiem un bērniem.
- **Pacienta kartītē** jābūt šādam galvenajam vēstījumam.
 - Meningokoku infekcijas pazīmes un simptomi.
 - Brīdinājums par nepieciešamību nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja tie radušies.
 - Ieraksts par to, ka pacients saņem ravulizumabu.
 - Kontaktinformācija, kā veselības aprūpes speciālists var saņemt papildu informāciju.
 - Pacienta kartīte jā saglabā 8 mēnešus pēc ravulizumaba pēdējās devas ievadīšanas.

RAĪ katru gadu zāļu parakstītājiem vai farmaceitiem, kas paraksta/izsniedz ravulizumabu, jānosūta atgādinājums, lai parakstītājs/farmaceits pārbaudītu, vai viņa pacientiem, kas saņem ravulizumabu, nepieciešama (atkārtota) vakcinācija pret *Neisseria meningitidis*.

RAĪ jānodrošina, lai katrā dalībvalstī, kuras tirgū Ultomiris nonāks, papildus ikdienas riska mazināšanas pasākumiem darbotos sistēma, kuras mērķis ir kontrolēt Ultomiris izplatīšanu. Pirms zāļu izsniegšanas jāizpilda tālāk norādītās prasības.

- Rakstiska apstiprinājuma iesniegšana par to, ka pacients ir vakcinēts pret visiem iespējamajiem meningokoku infekcijas serotipiem *N. meningitidis* un/vai profilaktiski ārstēts ar antibiotikām saskaņā ar valstī noteiktajām vakcinācijas vadlīnijām.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastītes marķējums 300 mg/30 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ravulizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens 30 ml flakons satur 300 mg ravulizumaba.
(10 mg/ml)

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šķīduma galīgā koncentrācija ir 5 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.
Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nelietot maisījumā ar Ultomiris 1100 mg/11 ml (100 mg/ml) vai Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1371/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Vienreizējas lietošanas I klases stikla flakons 300 mg/30 ml****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Ultomiris 300 mg/30 ml sterils koncentrāts
ravulizumab
(10 mg/ml)
i.v. pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**6. CITA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastītes marķējums 1100 mg/11 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ravulizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 11 ml flakons satur 1100 mg ravulizumaba.
(100 mg/ml)

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šķīduma galīgā koncentrācija ir 50 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, polisorbāts 80, arginīns, saharoze un ūdens injekcijām.

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nelietot maisījumā ar Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1371/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Vienreizējas lietošanas I klases stikla flakons 1100 mg/11 ml****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Ultomiris 1100 mg/11 ml sterils koncentrāts
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**6. CITA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastītes marķējums 300 mg/3 ml

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
ravulizumab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 3 ml flakons satur 300 mg ravulizumaba.
(100 mg/ml)

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šķīduma galīgā koncentrācija ir 50 mg/ml.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, polisorbāts 80, arginīns, saharoze un ūdens injekcijām.

Plašāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.
Nelietot maisījumā ar Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1371/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**Vienreizējas lietošanas I klases stikla flakons 300 mg/3 ml****1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Ultomiris 300 mg/3 ml sterils koncentrāts
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. pēc atšķaidīšanas.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**6. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ravulizumab

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ultomiris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ultomiris lietošanas
3. Kā lietot Ultomiris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ultomiris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ultomiris un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ultomiris

Ultomiris ir zāles, kas satur aktīvo vielu ravulizumabu, un tas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām, kuras organismā piesaistās specifiskam mērķim. Ravulizumabam paredzēts piesaistīties komplementa olbaltumvielai C5, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas, kuru sauc par komplementa sistēmu.

Kādam nolūkam Ultomiris lieto

Ultomiris lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar ķermeņa masu vismaz 10 kg ar slimību, ko sauc par paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (PNH), tostarp pacientus, kas nav ārstēti ar komplementa inhibitoru, un pacientus, kas lietojuši ekulizumabu vismaz iepriekšējos 6 mēnešus. Pacientiem ar PNH komplementa sistēma ir pārlieku aktīva un uzbrūk eritrocītiem, tāpēc var rasties mazasinība (anēmija), pagurums, dažādu funkciju traucējumi, sāpes, sāpes vēderā, urīns var kļūt tumšs, var rasties elpas trūkums, rīšanas grūtības, erektilā disfunkcija un asins recekļi. Piesaistoties komplementa olbaltumvielai C5 un to bloķējot, šīs zāles var apturēt komplementa olbaltumvielu uzbrukšanu eritrocītiem un tādējādi kontrolēt slimības simptomus.

Ultomiris lieto arī tam, lai ārstētu pieaugušos pacientus un bērnus, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg un kam ir slimība, kura ietekmē asins sistēmu un nieres un kuru sauc par atipisku hemolītiski urēmisku sindromu (aHUS), tostarp pacientus, kas nav ārstēti ar komplementa inhibitoru, un pacientus, kas lietojuši ekulizumabu vismaz 3 mēnešus. Pacientiem, kam ir aHUS, var būt iekaisušas nieres un asinsvadi, tostarp skarti trombocīti, un tas var samazināt asins šūnu daudzumu (izraisīt trombocitopēniju un anēmiju), izraisīt nieru darbības pavājināšanos vai nieru funkcijas zudumu, asins recekļu veidošanos, nogurumu un grūtības darboties. Ultomiris var bloķēt organisma iekaisuma atbildes reakciju un tā spēju uzbrukt neaizsargātajiem asinsvadiem un tos iznīcināt, tādējādi kontrolējot slimības simptomus, tostarp nieru bojājumu.

Ultomiris lieto arī, lai ārstētu pieaugušos, kuriem diagnosticēta slimība, kas izraisa muskuļu vājumu un ko sauc par ģeneralizētu miastēniju (*generalized myasthenia gravis*, gMG). Pacientiem ar gMG raksturīgs imūnās sistēmas traucējumu izraisīts muskuļu bojājums, kā rezultātā var attīstīties izteikts muskuļu vājums, redzes un kustību traucējumi, elpas trūkums, izteikts nespēks un aspirācijas risks un var rasties ievērojamas grūtības veikt ikdienas aktivitātes. Ultomiris var bloķēt organisma iekaisuma

atbildes reakciju un tā spēju uzbrukt muskuļu audiem, tādējādi novēršot muskuļu bojājumu, uzlabojot muskuļu saraušanās spējas, samazinot slimības simptomus un slimības ietekmi uz ikdienas aktivitātēm. Ultomiris ir īpaši paredzēts pacientiem, kuriem saglabājas slimības simptomi, neraugoties uz iepriekš saņemto ārstēšanu.

Vēl Ultomiris lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar centrālās nervu sistēmas slimību, kas galvenokārt skar redzes (acs) nervus un muguras smadzenes un ko sauc par optikomielīta spektra slimību (NMOSD). NMOSD pacientiem redzes nervus un muguras smadzenes uzbrūkoši ietekmē un bojā viņu pašu imūnsistēma, kas darbojas nepareizi, kas var izraisīt redzes zudumu vienā vai abās acīs, vājumu vai kustību zudumu kājās vai rokās, sāpīgas spazmas, jušanas zudumu, problēmas ar urīnpūšļa un zarnu darbību un būtiskus ikdienas aktivitāšu traucējumus. Ultomiris var bloķēt organisma patoloģisko imūnreakciju un tā spēju uzbrukt un iznīcināt redzes nervus un muguras smadzenes, tādējādi samazinot NMOSD recidīva vai aktivizēšanās risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Ultomiris lietošanas

Nelietojiet Ultomiris šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ravulizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja neesat saņēmis vakcīnu pret meningokoku infekciju.
- Ja Jums ir meningokoku infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ultomiris lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Meningokoku un citu *Neisseria* infekciju simptomi

Zāles bloķē komplementa sistēmu, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas pret infekcijām, tāpēc Ultomiris lietošana paaugstina risku *Neisseria meningitidis* izraisītas meningokoku infekcijas attīstībai. Tā ir smaga infekcija, kas ietekmē smadzeņu apvalkus, kas var izraisīt smadzeņu iekaisumu (encefalītu) un var izplatīties visās asinīs un organismā (sepsē).

Konsultējieties ar ārstu, pirms Jūs sākat lietot Ultomiris, lai vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas sākuma Jūs noteikti saņemtu vakcināciju pret *Neisseria meningitidis*. Ja Jūs nevarat saņemt vakcīnu 2 nedēļas iepriekš, infekcijas riska mazināšanai ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Pārliecinieties, vai Jūsu pašreizējā vakcinācija pret meningokoku infekciju vēl ir derīga. Jums arī jāzina, ka vakcinācija ne vienmēr var pasargāt no šī infekcijas veida. Ārsts var uzskatīt, ka atbilstoši valstī noteiktajiem ieteikumiem Jums nepieciešami papildu pasākumi, lai novērstu infekciju.

Meningokoku infekcijas simptomi

Tā kā ir svarīgi pacientiem, kas saņem Ultomiris, ātri identificēt un ārstēt meningokoku infekciju, Jums izsniegs pacienta kartīti, kura vienmēr jānēsā līdzī un kurā uzskaitītas meningokoku infekcijas/sepses/encefalīta būtiskas pazīmes un simptomi.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu;
- galvassāpes un drudzis;
- galvassāpes ar stīvu kaklu vai stīvu muguru;
- drudzis;
- drudzis un izsitumi;
- apjukums;
- sāpes muskuļos ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- acu jutība pret gaismu.

Meningokoku infekcijas ārstēšana ceļojot

Ja Jūs ceļojat uz reģionu, kur Jūs nevarēsiet sazināties ar ārstu vai kādu laiku nevarēsiet saņemt medicīnisku palīdzību, ārsts var parakstīt antibiotiku pret *Neisseria meningitidis*, kuru Jūs ņemsiet līdzi. Ja Jums ir kāds no iepriekš aprakstītajiem simptomiem, Jums jālieto antibiotiku kurss atbilstoši norādījumiem. Jums jāatceras, ka tomēr jāvērsas pie ārsta, cik drīz vien iespējams, pat ja Jūs pēc antibiotiku lietošanas jūtaties labāk.

Infekcijas

Pirms sākat lietot Ultomiris, informējiet ārstu, ja Jums ir kāda infekcija.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Saņemot Ultomiris, Jums var rasties reakcijas uz infūziju (pilināšanu) (infūzijas reakcija), piemēram, galvassāpes, sāpes muguras lejasdaļā un ar infūziju saistītas sāpes. Dažiem pacientiem var rasties alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp anafilakse – smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni).

Bērni un pusaudži

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, ir jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešami īpaši piesardzības pasākumi, ārstējot pacientus vecumā no 65 gadiem, tomēr dati par Ultomiris lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ar PNH, aHUS vai NMOSD klīniskajos pētījumos ir ierobežoti.

Citas zāles un Ultomiris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Sievietes reproduktīvā vecumā

Šo zāļu iedarbība uz nedzimušu bērnu nav zināma. Tāpēc sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanās laikā un līdz 8 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Grūtniecība/barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ultomiris grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ultomiris satur nātriju

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šīs zāles satur 2,65 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) 720 mililitros maksimālajā devā. Tas ir līdzvērtīgi 133% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Tas jāņem vērā, ja ievērojat kontrolētu nātrija diētu.

Ultomiris satur polisorbātu

Šīs zāles satur 6,0 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas atbilst 0,2 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Ultomiris

Vismaz 2 nedēļas pirms Jūsu ārstēšanas sākšanas ar Ultomiris ārsts Jums ievadīs vakcīnu pret meningokoku infekciju, ja to Jūs neesat saņēmis jau agrāk vai ja Jūsu vakcīnas aizsardzības laiks ir beidzies. Ja Jūs vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanās ar Ultomiris sākšanas nevarat saņemt vakcīnu, ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, lai mazinātu infekcijas risku, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 18 gadiem, ārsts ievadīs vakcīnu (ja tas vēl nav izdarīts) pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, ievērojot valsts ieteikumus par vakcināciju katrai vecuma grupai.

Norādījumi pareizai lietošanai

Ultomiris devu Jums aprēķinās ārsts, un tās pamatā būs Jūsu ķermeņa masa atbilstoši 1. tabulā norādītajam. Pirmo devu sauc par piesātinošo devu. Divas nedēļas pēc piesātinošās devas Jūs saņemsiet Ultomiris balstdevu, un tas atkārtosies vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pacientiem virs 20 kg un ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 20 kg.

Ja iepriekš PNH, aHUS gMG vai NMOSSD ārstēšanai Jūs saņēmt citās zāles, ko sauc par ekulizumabu, piesātinošā deva jāsaņem 2 nedēļas pēc pēdējās ekulizumaba infūzijas.

1. tabula. Ultomiris dozēšanas režīms atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masas intervāls (kg)	Piesātinošā deva (mg)	Balstdeva (mg)
no 10 līdz mazāk nekā 20 ^a	600	600
no 20 līdz mazāk nekā 30 ^a	900	2100
no 30 līdz mazāk nekā 40 ^a	1200	2700
no 40 līdz mazāk nekā 60	2400	3000
no 60 līdz mazāk nekā 100	2700	3300
vairāk nekā 100	3000	3600

^a Tikai pacientiem ar PNH un aHUS.

Ultomiris ievada vēnā infūzijas (pilināšanas) veidā. Infūzija ilgs apmēram 2 stundas.

Ja esat saņēmis Ultomiris vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jūs nejauši esat saņēmis lielāku Ultomiris devu nekā parakstītā, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, lai saņemtu Ultomiris

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un izlasiet tālāk punktu “Ja pārtraucat lietot Ultomiris”.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot PNH

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt PNH simptomu atjaunošanos smagākā formā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēsies Jūs rūpīgi uzraudzīt vismaz 16 nedēļas.

Ar Ultomiris lietošanas pārtraukšanu saistītie riski ietver Jūsu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa, eritrocītu sabrukšanas laboratoriskā marķiera, paaugstināšanos;
- nozīmīgu eritrocītu skaita samazināšanos (anēmiju);
- tumšu urīnu;
- nogurumu;
- sāpes vēderā;
- elpas trūkumu;
- rīšanas grūtības;

- erektilo disfunkciju (impotenci);
- apjukumu vai modrības izmaiņas;
- sāpes krūškurvī vai stenokardiju;
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā (nieru darbības traucējumus);
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot aHUS

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt aHUS simptomu atjaunošanos. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēsies Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ar Ultomiris lietošanas pārtraukšanu saistītie riski ietver pastiprinātu bojājumu sīkajos asinsvados, kas var izraisīt:

- nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (trombocitopēniju);
- nozīmīgu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos;
- laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa, eritrocītu sabrukšanas laboratoriskā marķiera, paaugstināšanos;
- samazinātu urīna izvadi no organisma (nieru darbības traucējumus);
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā (nieru darbības traucējumus);
- apjukumu vai izmaiņas modrībā;
- redzes izmaiņas;
- sāpes krūškurvī jeb stenokardiju;
- elpas trūkumu;
- sāpes vēderā, caureju;
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot gMG

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt gMG simptomu rašanos. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms Ultomiris lietošanas pārtraukšanas. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēsies Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot NMOSD

Ārstēšanas ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt NMOSD recidīvu. Pirms Ultomiris lietošanas izbeigšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamās blakusparādības un riskus. Ārsts vēlēsies turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pirms ārstēšanas ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros ārstēšanas ar Ultomiris riskus un ieguvumus.

Nopietnas blakusparādības

Visbūtiskākā blakusparādība ir meningokoku infekcija, tai skaitā meningokoku sepse un meningokoku encefalīts.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums rodas kāds no meningokoku infekcijas simptomiem (skatīt sadaļu “Meningokoku infekcijas simptomi” 2. punktā).

Citas blakusparādības

Ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- galvassāpes;
- reibonis;
- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā;
- drudzis, noguruma sajūta (nogurums);
- augšējo elpceļu infekcija;
- saaukstēšanās (nazofaringīts);
- sāpes mugurā, sāpes locītavās (artralģija);
- urīnceļu infekcija.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- vemšana, diskomforts kuņģī pēc maltītes (dispepsija);
- nātrene, izsitumi, ādas nieze (nieze);
- sāpes muskuļos (mialģija) un muskuļu spazmas;
- gripai līdzīga slimība, drebuļi, nespēks (astēnija);
- ar infūziju saistīta reakcija;
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- meningokoku infekcija;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni (anafilaktiska reakcija);
- diseminēta gonokoku infekcija.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ultomiris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām zāles jāizlieto nekavējoties vai 24 stundās, ja glabā ledusskapī, vai 6 stundās, ja glabā istabas temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ultomiris satur

- Aktīvā viela ir ravulizumabs. Katrs šķīduma flakons satur 300 mg ravulizumaba.

- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

Šīs zāles satur nātriju (skatīt sadaļu “Ultomiris satur nātriju” 2. punktā).

Ultomiris ārējais izskats un iepakojums

Ultomiris ir koncentrāts infūzijas šķīduma pagatavošanai (30 ml vienā flakonā – iepakojumā 1 flakons).

Ultomiris ir dzidrs vai caurspīdīgs, nedaudz bālganas krāsas šķīdums praktiski bez daļiņām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

Alexion Pharma Spain, S.L.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS

Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

**Veselības aprūpes speciālistiem paredzētie lietošanas norādījumi
Rīkošanās ar Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai**

1-Kā Ultomiris tiek piegādāts?

Katrs Ultomiris flakons satur 300 mg aktīvās vielas 30 mililitros zāļu šķīduma.

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

2- Pirms ievadīšanas

Atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar Ultomiris 300 mg/3 ml vai 1100 mg/11 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

Ultomiris ievadīšanai jāgatavo kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptisku paņēmieni.

- Apskatiet, vai Ultomiris šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa.
- No flakona(-iem) sterilā šļircē ievelciet vajadzīgo Ultomiris daudzumu.
- Ieteicamo devu iepildiet infūzijas maisā.
- Atšķaidiet Ultomiris līdz galīgajai koncentrācijai 5 mg/ml (sākotnējā koncentrācija dalīta ar 2), infūzijas šķīdumam pievienojot atbilstošu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kā norādīts tālāk tabulā.

1. tabula. Piesātinošās devas ievadīšanas atsaucē tabula

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Piesātinošā deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
no ≥ 20 līdz < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1,5)
no ≥ 30 līdz < 40 ^c	1200	120	120	240	77 (1,3)
no ≥ 40 līdz < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)
no ≥ 60 līdz < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

^c Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

2. tabula. Balstdevas ievadīšanas atsaucē tabula

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Balstdeva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
no ≥ 20 līdz < 30 ^c	2100	210	210	420	194 (3,3)
no ≥ 30 līdz < 40 ^c	2700	270	270	540	167 (2,8)
no ≥ 40 līdz < 60	3000	300	300	600	140 (2,3)
no ≥ 60 līdz < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

^c Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

3. tabula. Papildu devas ievadišanas atsauces tabula

Kĕrmeņa masas intervāls (kg) ^a	Papildu deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 40 līdz < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1200	120	120	240	60 (1,0)
	1500	150	150	300	72 (1,2)
no ≥ 60 līdz < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1500	150	150	300	60 (1,0)
	1800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1500	150	150	300	60 (1,0)
	1800	180	180	360	65 (1,1)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

- Lai nodrošinātu zāļu un atšķaidītāja pilnīgu sajaukšanos, viegli pagāzelējiet infūzijas maisu ar atšķaidīto Ultomiris šķīdumu. Ultomiris nedrīkst kratīt.
- Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam jāsasilst līdz istabas temperatūrai (18 °C–25 °C), atstājot to apkārtējā gaisā apmēram 30 minūtes.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī vai ar citu siltuma avotu, izņemot apkārtējo istabas temperatūru.
- Neizmantojāt daļa zāļu, kas palikusi flakonā, jāiznīcina.
- Sagatavotais šķīdums jāievada tūlīt pēc sagatavošanas. Zāles infūzijas veidā jāievada caur 0,2 µm filtru.
- Ja zāles neizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā vai 6 stundas istabas temperatūrā, ņemot vērā paredzamo infūzijas ilgumu.

3- Ievadīšana

- Neievadīt Ultomiris intravenozas strūklas vai bolus injekcijas veidā.
- Ultomiris drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Atšķaidītais Ultomiris šķīdums jāievada vēnā infūzijas veidā apmēram 2 stundās ar šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto Ultomiris šķīdumu pacientam, tas nav jāargā no gaismas.

Pacients jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja Ultomiris ievadīšanas laikā rodas nevēlama blakusparādība, pēc ārsta ieskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt.

4- Īpaši norādījumi par rīkošanos un glabāšanu

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ravulizumab

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ultomiris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ultomiris lietošanas
3. Kā lietot Ultomiris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ultomiris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ultomiris un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ultomiris

Ultomiris ir zāles, kas satur aktīvo vielu ravulizumabu, un tas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām, kuras organismā piesaistās specifiskam mērķim. Ravulizumabam paredzēts piesaistīties komplementa olbaltumvielai C5, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas, kuru sauc par komplementa sistēmu.

Kādam nolūkam Ultomiris lieto

Ultomiris lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar ķermeņa masu vismaz 10 kg ar slimību, ko sauc par paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (PNH), tostarp pacientus, kas nav ārstēti ar komplementa inhibitoru, un pacientus, kas lietojuši ekulizumabu vismaz iepriekšējos 6 mēnešus. Pacientiem ar PNH komplementa sistēma ir pārlieku aktīva un uzbrūk eritrocītiem, tāpēc var rasties mazasinība (anēmija), pagurums, dažādu funkciju traucējumi, sāpes, sāpes vēderā, urīns var kļūt tumšs, var rasties elpas trūkums, rīšanas grūtības, erektilā disfunkcija un asins recekļi. Piesaistoties komplementa olbaltumvielai C5 un to bloķējot, šīs zāles var apturēt komplementa olbaltumvielu uzbrukšanu eritrocītiem un tādējādi kontrolēt slimības simptomus.

Ultomiris lieto arī tam, lai ārstētu pieaugušos pacientus un bērnus, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg un kam ir slimība, kura ietekmē asins sistēmu un nieru un kuru sauc par atipisku hemolītiski urēmisku sindromu (aHUS), tostarp pacientus, kas nav ārstēti ar komplementa inhibitoru, un pacientus, kas lietojuši ekulizumabu vismaz 3 mēnešus. Pacientiem, kam ir aHUS, var būt iekaisušas nieru un asinsvadi, tostarp skarti trombocīti, un tas var samazināt asins šūnu daudzumu (izraisīt trombocitopēniju un anēmiju), izraisīt nieru darbības pavājināšanos vai nieru funkcijas zudumu, asins recekļu veidošanos, nogurumu un grūtības darboties. Ultomiris var bloķēt organisma iekaisuma atbildes reakciju un tā spēju uzbrukt neaizsargātajiem asinsvadiem un tos iznīcināt, tādējādi kontrolējot slimības simptomus, tostarp nieru bojājumu.

Ultomiris lieto arī, lai ārstētu pieaugušos, kuriem diagnosticēta slimība, kas izraisa muskuļu vājumu un ko sauc par ģeneralizētu miastēniju (*generalized myasthenia gravis*, gMG). Pacientiem ar gMG raksturīgs imūnās sistēmas traucējumu izraisīts muskuļu bojājums, kā rezultātā var attīstīties izteikts muskuļu vājums, redzes un kustību traucējumi, elpas trūkums, izteikts nespēks un aspirācijas risks un var rasties ievērojamas grūtības veikt ikdienas aktivitātes. Ultomiris var bloķēt organisma iekaisuma

atbildes reakciju un tā spēju uzbrukt muskuļu audiem, tādējādi novēršot muskuļu bojājumu, uzlabojot muskuļu saraušanās spējas, samazinot slimības simptomus un slimības ietekmi uz ikdienas aktivitātēm. Ultomiris ir īpaši paredzēts pacientiem, kuriem saglabājas slimības simptomi, neraugoties uz iepriekš saņemto ārstēšanu.

Vēl Ultomiris lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar centrālās nervu sistēmas slimību, kas galvenokārt skar redzes (acs) nervus un muguras smadzenes un ko sauc par optikomiēlīta spektra slimību (NMOSD). NMOSD pacientiem redzes nervus un muguras smadzenes uzbrūkoši ietekmē un bojā viņu pašu imūnsistēma, kas darbojas nepareizi, kas var izraisīt redzes zudumu vienā vai abās acīs, vājumu vai kustību zudumu kājās vai rokās, sāpīgas spazmas, jušanas zudumu, problēmas ar urīnpūšļa un zarnu darbību un būtiskus ikdienas aktivitāšu traucējumus. Ultomiris var bloķēt organisma patoloģisko imūnreakciju un tā spēju uzbrukt un iznīcināt redzes nervus un muguras smadzenes, tādējādi samazinot NMOSD recidīva vai aktivizēšanās risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Ultomiris lietošanas

Nelietojiet Ultomiris šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ravulizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja neesat saņēmis vakcīnu pret meningokoku infekciju.
- Ja Jums ir meningokoku infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ultomiris lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Meningokoku un citu *Neisseria* infekciju simptomi

Zāles bloķē komplementa sistēmu, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas pret infekcijām, tāpēc Ultomiris lietošana paaugstina risku *Neisseria meningitidis* izraisītas meningokoku infekcijas attīstībai. Tā ir smaga infekcija, kas ietekmē smadzeņu apvalkus, kas var izraisīt smadzeņu iekaisumu (encefalītu) un var izplatīties visās asinīs un organismā (sepsē).

Konsultējieties ar ārstu, pirms Jūs sākat lietot Ultomiris, lai vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas sākuma Jūs noteikti saņemtu vakcināciju pret *Neisseria meningitidis*. Ja Jūs nevarat saņemt vakcīnu 2 nedēļas iepriekš, infekcijas riska mazināšanai ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Pārliecinieties, vai Jūsu pašreizējā vakcinācija pret meningokoku infekciju vēl ir derīga. Jums arī jāzina, ka vakcinācija ne vienmēr var pasargāt no šī infekcijas veida. Ārsts var uzskatīt, ka atbilstoši valstī noteiktajiem ieteikumiem Jums nepieciešami papildu pasākumi, lai novērstu infekciju.

Meningokoku infekcijas simptomi

Tā kā ir svarīgi pacientiem, kas saņem Ultomiris, ātri identificēt un ārstēt meningokoku infekciju, Jums izsniegs pacienta kartīti, kura vienmēr jānēsā līdzī un kurā uzskaitītas meningokoku infekcijas/sepses/encefalīta būtiskas pazīmes un simptomi.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu;
- galvassāpes un drudzis;
- galvassāpes ar stīvu kaklu vai stīvu muguru;
- drudzis;
- drudzis un izsitumi;
- apjukums;
- sāpes muskuļos ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- acu jutība pret gaismu.

Meningokoku infekcijas ārstēšana ceļojot

Ja Jūs ceļojat uz reģionu, kur Jūs nevarēsiet sazināties ar ārstu vai kādu laiku nevarēsiet saņemt medicīnisku palīdzību, ārsts var parakstīt antibiotiku pret *Neisseria meningitidis*, kuru Jūs ņemsiet līdzi. Ja Jums ir kāds no iepriekš aprakstītajiem simptomiem, Jums jālieto antibiotiku kurss atbilstoši norādījumiem. Jums jāatceras, ka tomēr jāvērsas pie ārsta, cik drīz vien iespējams, pat ja Jūs pēc antibiotiku lietošanas jūtaties labāk.

Infekcijas

Pirms sākat lietot Ultomiris, informējiet ārstu, ja Jums ir kāda infekcija.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Saņemot Ultomiris, Jums var rasties reakcijas uz infūziju (pilināšanu) (infūzijas reakcija), piemēram, galvassāpes, sāpes muguras lejasdaļā un ar infūziju saistītas sāpes. Dažiem pacientiem var rasties alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp anafilakse – smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni).

Bērni un pusaudži

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, ir jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešami īpaši piesardzības pasākumi, ārstējot pacientus vecumā no 65 gadiem, tomēr dati par Ultomiris lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ar PNH, aHUS vai NMOSD klīniskajos pētījumos ir ierobežoti.

Citas zāles un Ultomiris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Sievietes reproduktīvā vecumā

Šo zāļu iedarbība uz nedzimušu bērnu nav zināma. Tāpēc sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanās laikā un līdz 8 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Grūtniecība/barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ultomiris grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ultomiris satur nātriju

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šīs zāles satur 0,18 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) 72 mililitros maksimālajā devā. Tas ir līdzvērtīgi 9,1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Tas jāņem vērā, ja ievērojat kontrolētu nātrija diētu.

Ultomiris satur polisorbātu

Šīs zāles satur 5,5 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas atbilst 0,5 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Ultomiris

Vismaz 2 nedēļas pirms Jūsu ārstēšanās sākšanas ar Ultomiris ārsts Jums ievadīs vakcīnu pret meningokoku infekciju, ja to Jūs neesat saņēmis jau agrāk vai ja Jūsu vakcīnas aizsardzības laiks ir beidzies. Ja Jūs vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanās ar Ultomiris sākšanas nevarat saņemt vakcīnu, ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, lai mazinātu infekcijas risku, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 18 gadiem, ārsts ievadīs vakcīnu (ja tas vēl nav izdarīts) pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, ievērojot valsts ieteikumus par vakcināciju katrai vecuma grupai.

Norādījumi pareizai lietošanai

Ultomiris devu Jums aprēķinās ārsts, un tās pamatā būs Jūsu ķermeņa masa atbilstoši 1. tabulā norādītajam. Pirmo devu sauc par piesātinošo devu. Divas nedēļas pēc piesātinošās devas Jūs saņemsiet Ultomiris balstdevu, un tas atkārtosies vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pacientiem virs 20 kg un ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 20 kg.

Ja iepriekš PNH, aHUS gMG vai NMOSD ārstēšanai Jūs saņēmt citas zāles, ko sauc par ekulizumabu, piesātinošā deva jāsaņem 2 nedēļas pēc pēdējās ekulizumaba infūzijas.

1. tabula. Ultomiris dozēšanas režīms atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masas intervāls (kg)	Piesātinošā deva (mg)	Balstdeva (mg)
no 10 līdz mazāk nekā 20 ^a	600	600
no 20 līdz mazāk nekā 30 ^a	900	2100
no 30 līdz mazāk nekā 40 ^a	1200	2700
no 40 līdz mazāk nekā 60	2400	3000
no 60 līdz mazāk nekā 100	2700	3300
vairāk nekā 100	3000	3600

^a Tikai pacientiem ar PNH un aHUS.

Ultomiris ievada vēnā infūzijas (pilināšanas) veidā. Infūzija ilgs apmēram 45 minūtes.

Ja esat saņēmis Ultomiris vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jūs nejauši esat saņēmis lielāku Ultomiris devu nekā parakstītā, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, lai saņemtu Ultomiris

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un izlasiet tālāk punktu “Ja pārtraucat lietot Ultomiris”.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot PNH

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt PNH simptomu atjaunošanos smagākā formā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēsies Jūs rūpīgi uzraudzīt vismaz 16 nedēļas.

Ar Ultomiris lietošanas pārtraukšanu saistītie riski ietver Jūsu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa, eritrocītu sabrukšanas laboratoriskā marķiera, paaugstināšanos;
- nozīmīgu eritrocītu skaita samazināšanos (anēmiju);
- tumšu urīnu;
- nogurumu;
- sāpes vēderā;
- elpas trūkumu;
- rīšanas grūtības;

- erektilo disfunkciju (impotenci);
- apjukumu vai modrības izmaiņas;
- sāpes krūškurvī vai stenokardiju;
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā (nieru darbības traucējumus);
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot aHUS

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt aHUS simptomu atjaunošanos. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēties Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ar Ultomiris lietošanas pārtraukšanu saistītie riski ietver pastiprinātu bojājumu sīkajos asinsvados, kas var izraisīt:

- nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (trombocitopēniju);
- nozīmīgu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos;
- laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa, eritrocītu sabrukšanas laboratoriskā marķiera, paaugstināšanos;
- samazinātu urīna izvadi no organisma (nieru darbības traucējumus);
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā (nieru darbības traucējumus);
- apjukumu vai izmaiņas modrībā;
- redzes izmaiņas;
- sāpes krūškurvī jeb stenokardiju;
- elpas trūkumu;
- sāpes vēderā, caureju;
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot gMG

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt gMG simptomu rašanos. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms Ultomiris lietošanas pārtraukšanas. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēties Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot NMOSD

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt NMOSD recidīvu. Pirms Ultomiris lietošanas izbeigšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamās blakusparādības un riskus. Ārsts vēlēties turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pirms ārstēšanas ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros ārstēšanas ar Ultomiris riskus un ieguvumus.

Nopietnas blakusparādības

Visbūtiskākā blakusparādība ir meningokoku infekcija, tai skaitā meningokoku sepse un meningokoku encefalīts.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums rodas kāds no meningokoku infekcijas simptomiem (skatīt sadaļu “Meningokoku infekcijas simptomi” 2. punktā).

Citas blakusparādības

Ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- galvassāpes;
- reibonis;
- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā;
- drudzis, noguruma sajūta (nogurums);
- augšējo elpceļu infekcija;
- saaukstēšanās (nazofaringīts);
- sāpes mugurā, sāpes locītavās (artralģija);
- urīnceļu infekcija.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- vemšana, diskomforts kuņģī pēc maltītes (dispepsija);
- nātrene, izsitumi, ādas nieze (nieze);
- sāpes muskuļos (mialģija) un muskuļu spazmas;
- gripai līdzīga slimība, drebuļi, nespēks (astēnija);
- ar infūziju saistīta reakcija;
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- meningokoku infekcija;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni (anafilaktiska reakcija);
- diseminēta gonokoku infekcija.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ultomiris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām zāles jāizlieto nekavējoties vai 24 stundās, ja glabā ledusskapī, vai 4 stundās, ja glabā istabas temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ultomiris satur

- Aktīvā viela ir ravulizumabs. Katrs šķīduma flakons satur 1100 mg ravulizumaba.
- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, polisorbāts 80, arginīns, saharoze, ūdens injekcijām.

Šīs zāles satur nātriju (skatīt sadaļu “Ultomiris satur nātriju” 2. punktā).

Ultomiris ārējais izskats un iepakojums

Ultomiris ir koncentrāts infūzijas šķīduma pagatavošanai (11 ml vienā flakonā – iepakojumā 1 flakons).

Ultomiris ir caurspīdīgs, dzidrs vai dzeltenīgas krāsas šķīdums praktiski bez daļiņām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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.
Tel: +34 93 272 30 05

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

**Veselības aprūpes speciālistiem paredzētie lietošanas norādījumi
Rīkošanās ar Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai**

1- Kā Ultomiris tiek piegādāts?

Katrs Ultomiris flakons satur 1100 mg aktīvās vielas 11 mililitros zāļu šķīduma.

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

2- Pirms ievadīšanas

Atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

Ultomiris ievadīšanai jāgatavo kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptisku paņēmieni.

- Apskatiet, vai Ultomiris šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa.
- No flakona(-iem) sterilā šļircē ievelciet vajadzīgo Ultomiris daudzumu.
- Ieteicamo devu iepildiet infūzijas maisā.
- Atšķaidiet Ultomiris līdz galīgajai koncentrācijai 50 mg/ml (sākotnējā koncentrācija dalīta ar 2), infūzijas šķīdumam pievienojot atbilstošu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kā norādīts tālāk tabulā.

1. tabula. Piesātinošās devas ievadīšanas atsaucis tabula

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Piesātinošā deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
no ≥ 20 līdz < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
no ≥ 30 līdz < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
no ≥ 40 līdz < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
no ≥ 60 līdz < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

^c Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

2. tabula. Balstdevas ievadīšanas atsaucis tabula

Ķermeņa masas intervāls (kg) ^a	Balstdeva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
no ≥ 20 līdz < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
no ≥ 30 līdz < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
no ≥ 40 līdz < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
no ≥ 60 līdz < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

^c Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

3. tabula. Papildu devas ievadišanas atsauces tabula

KĶermeņa masas intervāls (kg) ^a	Papildu deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums ^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 40 līdz < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
no ≥ 60 līdz < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

- Lai nodrošinātu zāļu un atšķaidītāja pilnīgu sajaukšanos, viegli pagāzelējiet infūzijas maisu ar atšķaidīto Ultomiris šķīdumu. Ultomiris nedrīkst kratīt.
- Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam jāsasilst līdz istabas temperatūrai (18 °C–25 °C), atstājot to apkārtējā gaisā apmēram 30 minūtes.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī vai ar citu siltuma avotu, izņemot apkārtējo istabas temperatūru.
- Neizmantojāt daļu zāļu, kas palikusi flakonā, jāiznīcina.
- Sagatavotais šķīdums jāievada tūlīt pēc sagatavošanas. Zāles infūzijas veidā jāievada caur 0,2 µm filtru.
- Ja zāles neizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā, ņemot vērā paredzamo infūzijas ilgumu.

3- Ievadīšana

- Neievadīt Ultomiris intravenozas strūkļas vai bolus injekcijas veidā.
- Ultomiris drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Atšķaidītais Ultomiris šķīdums jāievada vēnā infūzijas veidā apmēram 45 minūtēs ar šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto Ultomiris šķīdumu pacientam, tas nav jāargā no gaismas.

Pacients jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja Ultomiris ievadīšanas laikā rodas nevēlama blakusparādība, pēc ārsta ieskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt.

4- Īpaši norādījumi par rīkošanos un glabāšanu

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai ravulizumab

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiēt šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējiēties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ultomiris un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ultomiris lietošanas
3. Kā lietot Ultomiris
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ultomiris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ultomiris un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ultomiris

Ultomiris ir zāles, kas satur aktīvo vielu ravulizumabu, un tas pieder zāļu grupai, ko sauc par monoklonālām antivielām, kuras organismā piesaistās specifiskam mērķim. Ravulizumabam paredzēts piesaistīties komplementa olbaltumvielai C5, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas, kuru sauc par komplementa sistēmu.

Kādam nolūkam Ultomiris lieto

Ultomiris lieto, lai ārstētu pieaugušos un bērnus ar ķermeņa masu vismaz 10 kg ar slimību, ko sauc par paroksismālu nakts hemoglobīnūriju (PNH), tostarp pacientus, kas nav ārstēti ar komplementa inhibitoru, un pacientus, kas lietojuši ekulizumabu vismaz iepriekšējos 6 mēnešus. Pacientiem ar PNH komplementa sistēma ir pārlieku aktīva un uzbrūk eritrocītiem, tāpēc var rasties mazasinība (anēmija), pagurums, dažādu funkciju traucējumi, sāpes, sāpes vēderā, urīns var kļūt tumšs, var rasties elpas trūkums, rīšanas grūtības, erektilā disfunkcija un asins recekļi. Piesaistoties komplementa olbaltumvielai C5 un to bloķējot, šīs zāles var apturēt komplementa olbaltumvielu uzbrukšanu eritrocītiem un tādējādi kontrolēt slimības simptomus.

Ultomiris lieto arī tam, lai ārstētu pieaugušos pacientus un bērnus, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg un kam ir slimība, kura ietekmē asins sistēmu un nieres un kuru sauc par atipisku hemolītiski urēmisku sindromu (aHUS), tostarp pacientus, kas nav ārstēti ar komplementa inhibitoru, un pacientus, kas lietojuši ekulizumabu vismaz 3 mēnešus. Pacientiem, kam ir aHUS, var būt iekaisušas nieres un asinsvadi, tostarp skarti trombocīti, un tas var samazināt asins šūnu daudzumu (izraisīt trombocitopēniju un anēmiju), izraisīt nieru darbības pavājināšanos vai nieru funkcijas zudumu, asins recekļu veidošanos, nogurumu un grūtības darboties. Ultomiris var bloķēt organisma iekaisuma atbildes reakciju un tā spēju uzbrukt neaizsargātajiem asinsvadiem un tos iznīcināt, tādējādi kontrolējot slimības simptomus, tostarp nieru bojājumu.

Ultomiris lieto arī, lai ārstētu pieaugušos, kuriem diagnosticēta slimība, kas izraisa muskuļu vājumu un ko sauc par ģeneralizētu miastēniju (*generalized myasthenia gravis*, gMG). Pacientiem ar gMG raksturīgs imūnās sistēmas traucējumu izraisīts muskuļu bojājums, kā rezultātā var attīstīties izteikts muskuļu vājums, redzes un kustību traucējumi, elpas trūkums, izteikts nespēks un aspirācijas risks un var rasties ievērojamas grūtības veikt ikdienas aktivitātes. Ultomiris var bloķēt organisma iekaisuma atbildes reakciju un tā spēju uzbrukt muskuļu audiem, tādējādi novēršot muskuļu bojājumu, uzlabojot

muskuļu saraušanās spējas, samazinot slimības simptomus un slimības ietekmi uz ikdienas aktivitātēm. Ultomiris ir īpaši paredzēts pacientiem, kuriem saglabājas slimības simptomi, neraugoties uz iepriekš saņemto ārstēšanu.

Vēl Ultomiris lieto, lai ārstētu pieaugušos pacientus ar centrālās nervu sistēmas slimību, kas galvenokārt skar redzes (acs) nervus un muguras smadzenes un ko sauc par optikomielīta spektra slimību (NMOSD). NMOSD pacientiem redzes nervus un muguras smadzenes uzbrūkoši ietekmē un bojā viņu pašu imūnsistēma, kas darbojas nepareizi, kas var izraisīt redzes zudumu vienā vai abās acīs, vājumu vai kustību zudumu kājās vai rokās, sāpīgas spazmas, jušanas zudumu, problēmas ar urīnpūšļa un zarnu darbību un būtiskus ikdienas aktivitāšu traucējumus. Ultomiris var bloķēt organisma patoloģisko imūnreakciju un tā spēju uzbrukt un iznīcināt redzes nervus un muguras smadzenes, tādējādi samazinot NMOSD recidīva vai aktivizēšanās risku.

2. Kas Jums jāzina pirms Ultomiris lietošanas

Nelietojiet Ultomiris šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret ravulizumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja neesat saņēmis vakcīnu pret meningokoku infekciju.
- Ja Jums ir meningokoku infekcija.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ultomiris lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Meningokoku un citu *Neisseria* infekciju simptomi

Zāles bloķē komplementa sistēmu, kas ir daļa no organisma aizsargsistēmas pret infekcijām, tāpēc Ultomiris lietošana paaugstina risku *Neisseria meningitidis* izraisītas meningokoku infekcijas attīstībai. Tā ir smaga infekcija, kas ietekmē smadzeņu apvalkus, kas var izraisīt smadzeņu iekaisumu (encefalītu) un var izplatīties visās asinīs un organismā (sepsē).

Konsultējieties ar ārstu, pirms Jūs sākat lietot Ultomiris, lai vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanas sākuma Jūs noteikti saņemtu vakcināciju pret *Neisseria meningitidis*. Ja Jūs nevarat saņemt vakcīnu 2 nedēļas iepriekš, infekcijas riska mazināšanai ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas. Pārliecinieties, vai Jūsu pašreizējā vakcinācija pret meningokoku infekciju vēl ir derīga. Jums arī jāzina, ka vakcinācija ne vienmēr var pasargāt no šī infekcijas veida. Ārsts var uzskatīt, ka atbilstoši valstī noteiktajiem ieteikumiem Jums nepieciešami papildu pasākumi, lai novērstu infekciju.

Meningokoku infekcijas simptomi

Tā kā ir svarīgi pacientiem, kas saņem Ultomiris, ātri identificēt un ārstēt meningokoku infekciju, Jums izsniegs pacienta kartīti, kura vienmēr jānēsā līdzī un kurā uzskaitītas meningokoku infekcijas/sepses/encefalīta būtiskas pazīmes un simptomi.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- galvassāpes ar sliktu dūšu vai vemšanu;
- galvassāpes un drudzis;
- galvassāpes ar stīvu kaklu vai stīvu muguru;
- drudzis;
- drudzis un izsitumi;
- apjukums;
- sāpes muskuļos ar gripai līdzīgiem simptomiem;
- acu jutība pret gaismu.

Meningokoku infekcijas ārstēšana ceļojot

Ja Jūs ceļojat uz reģionu, kur Jūs nevarēsiet sazināties ar ārstu vai kādu laiku nevarēsiet saņemt medicīnisku palīdzību, ārsts var parakstīt antibiotiku pret *Neisseria meningitidis*, kuru Jūs ņemsiet

līdzī. Ja Jums ir kāds no iepriekš aprakstītajiem simptomiem, Jums jālieto antibiotiku kurss atbilstoši norādījumiem. Jums jāatceras, ka tomēr jāvērsas pie ārsta, cik drīz vien iespējams, pat ja Jūs pēc antibiotiku lietošanas jūtaties labāk.

Infekcijas

Pirms sākat lietot Ultomiris, informējiet ārstu, ja Jums ir kāda infekcija.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Saņemot Ultomiris, Jums var rasties reakcijas uz infūziju (pilināšanu) (infūzijas reakcija), piemēram, galvassāpes, sāpes muguras lejasdaļā un ar infūziju saistītas sāpes. Dažiem pacientiem var rasties alerģiskas vai paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp anafilakse – smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni).

Bērni un pusaudži

Pacienti, kas jaunāki par 18 gadiem, ir jāvakcinē pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām.

Gados vecāki cilvēki

Nav nepieciešami īpaši piesardzības pasākumi, ārstējot pacientus vecumā no 65 gadiem, tomēr dati par Ultomiris lietošanu gados vecākiem cilvēkiem ar PNH, aHUS vai NMOSD klīniskajos pētījumos ir ierobežoti.

Citas zāles un Ultomiris

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Sievietes reproduktīvā vecumā

Šo zāļu iedarbība uz nedzimušu bērnu nav zināma. Tāpēc sievietēm, kam var iestāties grūtniecība, jālieto efektīva kontracepcijas metode ārstēšanās laikā un līdz 8 mēnešus pēc ārstēšanas beigām.

Grūtniecība/barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ultomiris grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šīs zāles neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ultomiris satur nātriju

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām šīs zāles satur 0,18 g nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) 72 mililitros maksimālajā devā. Tas ir līdzvērtīgi 9,1% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Tas jāņem vērā, ja ievērojat kontrolētu nātrija diētu.

Ultomiris satur polisorbātu

Šīs zāles satur 1,5 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas atbilst 0,5 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

3. Kā lietot Ultomiris

Vismaz 2 nedēļas pirms Jūsu ārstēšanās sākšanas ar Ultomiris ārsts Jums ievadīs vakcīnu pret meningokoku infekciju, ja to Jūs neesat saņēmis jau agrāk vai ja Jūsu vakcīnas aizsardzības laiks ir beidzies. Ja Jūs vismaz 2 nedēļas pirms ārstēšanās ar Ultomiris sākšanas nevarat saņemt vakcīnu, ārsts nozīmēs Jums antibiotiku lietošanu, lai mazinātu infekcijas risku, līdz būs pagājušas 2 nedēļas pēc vakcinācijas.

Ja Jūsu bērns ir jaunāks par 18 gadiem, ārsts ievadīs vakcīnu (ja tas vēl nav izdarīts) pret *Haemophilus influenzae* un pneimokoku infekcijām, ievērojot valsts ieteikumus par vakcināciju katrai vecuma grupai.

Norādījumi pareizai lietošanai

Ultomiris devu Jums aprēķinās ārsts, un tās pamatā būs Jūsu ķermeņa masa atbilstoši 1. tabulā norādītajam. Pirmo devu sauc par piesātinošo devu. Divas nedēļas pēc piesātinošās devas Jūs saņemsiet Ultomiris balstdevu, un tas atkārtosies vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pacientiem virs 20 kg un ik pēc 4 nedēļām pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 20 kg.

Ja iepriekš PNH, aHUS gMG vai NMOSD ārstēšanai Jūs saņēmtāt citas zāles, ko sauc par ekulizumabu, piesātinošā deva jāsaņem 2 nedēļas pēc pēdējās ekulizumaba infūzijas.

1. tabula. Ultomiris dozēšanas režīms atbilstoši ķermeņa masai

Ķermeņa masas intervāls (kg)	Piesātinošā deva (mg)	Balstdeva (mg)
no 10 līdz mazāk nekā 20 ^a	600	600
no 20 līdz mazāk nekā 30 ^a	900	2100
no 30 līdz mazāk nekā 40 ^a	1200	2700
no 40 līdz mazāk nekā 60	2400	3000
no 60 līdz mazāk nekā 100	2700	3300
vairāk nekā 100	3000	3600

^a Tikai pacientiem ar PNH un aHUS.

Ultomiris ievada vēnā infūzijas (pilināšanas) veidā. Infūzija ilgs apmēram 45 minūtes.

Ja esat saņēmis Ultomiris vairāk nekā noteikts

Ja Jums ir aizdomas, ka Jūs nejauši esat saņēmis lielāku Ultomiris devu nekā parakstītā, konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, lai saņemtu Ultomiris

Ja esat aizmirsis par vizīti pie ārsta, nekavējoties konsultējieties ar ārstu un izlasiet tālāk punktu “Ja pārtraucat lietot Ultomiris”.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot PNH

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt PNH simptomu atjaunošanos smagākā formā. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēsies Jūs rūpīgi uzraudzīt vismaz 16 nedēļas.

Ar Ultomiris lietošanas pārtraukšanu saistītie riski ietver Jūsu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos, kas var izraisīt:

- laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa, eritrocītu sabrukšanas laboratoriskā marķiera, paaugstināšanos;
- nozīmīgu eritrocītu skaita samazināšanos (anēmiju);
- tumšu urīnu;
- nogurumu;
- sāpes vēderā;
- elpas trūkumu;
- rīšanas grūtības;
- erektilo disfunkciju (impotenci);
- apjukumu vai modrības izmaiņas;

- sāpes krūškurvī vai stenokardiju;
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā (nieru darbības traucējumus);
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot aHUS

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt aHUS simptomu atjaunošanos. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēšies Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ar Ultomiris lietošanas pārtraukšanu saistītie riski ietver pastiprinātu bojājumu sīkajos asinsvados, kas var izraisīt:

- nozīmīgu trombocītu skaita samazināšanos (trombocitopēniju);
- nozīmīgu eritrocītu sabrukšanas pastiprināšanos;
- laktātdehidrogenāzes (LDH) līmeņa, eritrocītu sabrukšanas laboratoriskā marķiera, paaugstināšanos;
- samazinātu urīna izvadi no organisma (nieru darbības traucējumus);
- kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā (nieru darbības traucējumus);
- apjukumu vai izmaiņas modrībā;
- redzes izmaiņas;
- sāpes krūškurvī jeb stenokardiju;
- elpas trūkumu;
- sāpes vēderā, caureju;
- trombozi (asins recekļu veidošanos).

Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem, sazinieties ar ārstu.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot gMG

Ārstēšanās ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt gMG simptomu rašanos. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu pirms Ultomiris lietošanas pārtraukšanas. Ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros riskus. Ārsts vēlēšies Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja pārtraucat lietot Ultomiris, ārstējot NMOSD

Ārstēšanas ar Ultomiris pārtraukšana vai izbeigšana var izraisīt NMOSD recidīvu. Pirms Ultomiris lietošanas izbeigšanas, lūdzu, konsultējieties ar ārstu. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamās blakusparādības un riskus. Ārsts vēlēšies turpināt Jūs rūpīgi uzraudzīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pirms ārstēšanas ārsts apspriedīs ar Jums iespējamās blakusparādības un izskaidros ārstēšanas ar Ultomiris riskus un ieguvumus.

Nopietnas blakusparādības

Visbūtiskākā blakusparādība ir meningokoku infekcija, tai skaitā meningokoku sepse un meningokoku encefalīts.

Jums nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums rodas kāds no meningokoku infekcijas simptomiem (skatīt sadaļu “Meningokoku infekcijas simptomi” 2. punktā).

Citas blakusparādības

Ja neesat pārliecināts, ka saprotat, kādas ir tālāk minētās blakusparādības, palūdziet ārstam tās izskaidrot.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10):

- galvassāpes;
- reibonis;
- caureja, slikta dūša, sāpes vēderā;
- drudzis, noguruma sajūta (nogurums);
- augšējo elpceļu infekcija;
- saaukstēšanās (nazofaringīts);
- sāpes mugurā, sāpes locītavās (artralģija);
- urīnceļu infekcija.

Bieži (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- vemšana, diskomforts kuņģī pēc maltītes (dispepsija);
- nātrene, izsitumi, ādas nieze (nieze);
- sāpes muskuļos (mialģija) un muskuļu spazmas;
- gripai līdzīga slimība, drebuļi, nespēks (astēnija);
- ar infūziju saistīta reakcija;
- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība).

Retāk (var rasties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100):

- meningokoku infekcija;
- smaga alerģiska reakcija, kas izraisa apgrūtinātu elpošanu vai reiboni (anafilaktiska reakcija);
- diseminēta gonokoku infekcija.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu, vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ultomiris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc atšķaidīšanas ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām zāles jāizlieto nekavējoties vai 24 stundās, ja glabā ledusskapī, vai 4 stundās, ja glabā istabas temperatūrā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ultomiris satur

- Aktīvā viela ir ravulizumabs. Katrs šķīduma flakons satur 300 mg ravulizumaba.

- Citas sastāvdaļas ir: nātrija hidroģēnfosfāta heptahidrāts, nātrija dihidroģēnfosfāta monohidrāts, polisorbāts 80, arginīns, saharoze, ūdens injekcijām.

Šīs zāles satur nātriju (skatīt sadaļu “Ultomiris satur nātriju” 2. punktā).

Ultomiris ārējais izskats un iepakojums

Ultomiris ir koncentrāts infūzijas šķīduma pagatavošanai (3 ml vienā flakonā – iepakojumā 1 flakons).
Ultomiris ir caurspīdīgs, dzidrs vai dzeltenīgas krāsas šķīdums praktiski bez daļiņām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

**Veselības aprūpes speciālistiem paredzētie lietošanas norādījumi
Rīkošanās ar Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai**

1- Kā Ultomiris tiek piegādāts?

Katrs Ultomiris flakons satur 300 mg aktīvās vielas 3 mililitros zāļu šķīduma.

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

2- Pirms ievadīšanas

Atšķaidīšana jāveic saskaņā ar labas prakses noteikumiem, īpaši tas attiecas uz aseptiku.

Saderības pētījumu trūkuma dēļ Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrātu infūziju šķīduma pagatavošanai.

Ultomiris ievadīšanai jāgatavo kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, ievērojot aseptisku paņēmieni.

- Apskatiet, vai Ultomiris šķīdumā nav daļiņu un vai nav mainījusies krāsa.
- No flakona(-iem) sterilā šļircē ievelciet vajadzīgo Ultomiris daudzumu.
- Ieteicamo devu iepildiet infūzijas maisā.
- Atšķaidiet Ultomiris līdz galīgajai koncentrācijai 50 mg/ml (sākotnējā koncentrācija dalīta ar 2), infūzijas šķīdumam pievienojot atbilstošu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, kā norādīts tālāk tabulā.

1. tabula. Piesātinošās devas ievadīšanas atsaucis tabula

Ķermeņa masas intervāls (kg)^a	Piesātinošā deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
no ≥ 20 līdz < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
no ≥ 30 līdz < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
no ≥ 40 līdz < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
no ≥ 60 līdz < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

^c Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

2. tabula. Balstdevas ievadīšanas atsaucis tabula

Ķermeņa masas intervāls (kg)^a	Balstdeva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 10 līdz < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
no ≥ 20 līdz < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
no ≥ 30 līdz < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
no ≥ 40 līdz < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
no ≥ 60 līdz < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

^c Tikai PNH un aHUS indikāciju gadījumā.

3. tabula. Papildu devas ievadišanas atsauces tabula

Ķermeņa masas intervāls (kg)^a	Papildu deva (mg)	Ultomiris tilpums (ml)	Atšķaidītāja NaCl tilpums^b (ml)	Kopējais tilpums (ml)	Minimālais infūzijas ilgums Minūtes (stundas)
no ≥ 40 līdz < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
no ≥ 60 līdz < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Ķermeņa masa ārstēšanas laikā.

^b Ultomiris drīkst atšķaidīt tikai ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām.

- Lai nodrošinātu zāļu un atšķaidītāja pilnīgu sajaukšanos, viegli pagāzelējiet infūzijas maisu ar atšķaidīto Ultomiris šķīdumu. Ultomiris nedrīkst kratīt.
- Pirms ievadīšanas atšķaidītajam šķīdumam jāsasilst līdz istabas temperatūrai (18 °C–25 °C), atstājot to apkārtējā gaisā apmēram 30 minūtes.
- Atšķaidīto šķīdumu nedrīkst sildīt mikroviļņu krāsnī vai ar citu siltuma avotu, izņemot apkārtējo istabas temperatūru.
- Neizmantojāt daļa zāļu, kas palikusi flakonā, jāiznīcina.
- Sagatavotais šķīdums jāievada tūlīt pēc sagatavošanas. Zāles infūzijas veidā jāievada caur 0,2 µm filtru.
- Ja zāles neizlieto tūlīt pēc atšķaidīšanas, uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C–8 °C temperatūrā vai 4 stundas istabas temperatūrā, ņemot vērā paredzamo infūzijas ilgumu.

3- Ievadīšana

- Neievadīt Ultomiris intravenozas strūkļas vai bolus injekcijas veidā.
- Ultomiris drīkst ievadīt tikai intravenozas infūzijas veidā.
- Atšķaidītais Ultomiris šķīdums jāievada vēnā infūzijas veidā apmēram 45 minūtēs ar šļirces tipa sūkni vai infūzijas sūkni. Ievadot atšķaidīto Ultomiris šķīdumu pacientam, tas nav jāargā no gaismas.

Pacients jāuzrauga vienu stundu pēc infūzijas. Ja Ultomiris ievadīšanas laikā rodas nevēlama blakusparādība, pēc ārsta ieskatiem infūziju var palēnināt vai apturēt.

4- Īpaši norādījumi par rīkošanos un glabāšanu

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.