

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ultomiris este o formulă de ravulizumab, produsă în cultură celulară obținută din ovar de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologie cu ADN recombinant.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de 3 ml conține ravulizumab 300 mg (100 mg/ml).
După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Sodiu (4,6 mg per flacon de 3 ml)

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de 11 ml conține ravulizumab 1100 mg (100 mg/ml).
După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Sodiu (16,8 mg per flacon de 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fiecare flacon de 30 ml conține ravulizumab 300 mg (10 mg/ml).
După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 5 mg/ml.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Sodiu (115 mg per flacon de 30 ml)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Soluție transparentă, limpede până la ușor gălbuie, cu pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede până la transparentă, de culoare ușor albicioasă, cu pH 7,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)

Ultomiris este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu o greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu HPN:

- la pacienții cu hemoliză cu simptom(e) clinic(e) sugestiv(e) pentru activitatea crescută a bolii.
- la pacienții care sunt stabili clinic după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin în ultimele 6 luni.

Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)

Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți, copii și adolescenți cu greutate corporală de 10 kg sau mai mult cu SHUa, care nu au fost tratați anterior cu inhibitori de complement sau au fost tratați cu eculizumab pe o perioadă de cel puțin 3 luni și prezintă dovezi de răspuns la eculizumab.

Miastenia gravis generalizată (MGg)

Ultomiris este indicat în asociere cu terapia standard pentru tratamentul pacienților adulți cu MGg cu test pozitiv pentru anticorpi anti-receptor acetilcolinic (RAC).

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

Ultomiris este indicat în tratamentul pacienților adulți cu TSNMO care prezintă status pozitiv pentru anticorpii anti-aquaporina-4 (AQP4) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Ravulizumab trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății și sub supravegherea unui medic cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu afecțiuni hematologice, renale, neuromusculare sau neuroinflamatorii.

Doze

Pacienți adulți cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO

Schema terapeutică recomandată constă într-o doză de încărcare, urmată de doze de întreținere, administrate sub formă de perfuzie intravenoasă. Dozele administrate se bazează pe greutatea corporală a pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1. Pentru pacienții adulți (vârsta ≥ 18 ani), dozele de întreținere trebuie administrate la intervale de 8 săptămâni, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

În cadrul schemei terapeutice, este permisă o modificare a momentului administrării cu ± 7 zile față de ziua programată a perfuziei (cu excepția primei doze de întreținere cu ravulizumab), dar doza ulterioară trebuie administrată conform schemei originale.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru ravulizumab, dozele fiind bazate pe greutate pentru pacienți adulți cu greutate corporală mai mare sau egală cu 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de dozare
≥ 40 până la < 60	2400	3000	La interval de 8 săptămâni
≥ 60 până la < 100	2700	3300	La interval de 8 săptămâni
≥ 100	3000	3600	La interval de 8 săptămâni

*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Instrucțiunile privind începerea tratamentului la pacienții cărora nu li s-a administrat tratament cu inhibitor al complementului sau care efectuează conversia de la tratamentul cu eculizumab sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

Grupă de pacienți	Doza de încărcare de ravulizumab, bazată pe greutate	Timpul până la prima doză de întreținere de ravulizumab, bazată pe greutate
În prezent, nu urmează tratament cu ravulizumab sau eculizumab	La începutul tratamentului	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab
În prezent, urmează tratament cu eculizumab	La momentul următoarei doze de eculizumab programate	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab

Pacienți copii și adolescenți cu HPN sau SHUa

Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 40 kg

Acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament în conformitate cu recomandările privind dozele la adulți (vezi Tabelul 1).

Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 10 kg și < 40 kg.

Dozele în funcție de greutate și intervalele de dozare la copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 10 kg și < 40 kg sunt prezentate în Tabelul 3.

Pentru pacienții care efectuează conversia de la administrarea de eculizumab la terapia cu ravulizumab, doza de încărcare de ravulizumab trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu eculizumab, iar apoi dozele de întreținere trebuie administrate conform schemei terapeutice în funcție de greutate așa cum se arată în Tabelul 3, începând de la 2 săptămâni după administrarea dozei de încărcare.

Tabelul 3: Schema terapeutică pentru ravulizumab, în funcție de greutate, la copii și adolescenți cu HPN sau SHUa cu greutate corporală sub 40 kg

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)*	Interval de administrare a dozelor
≥ 10 până la < 20	600	600	La interval de 4 săptămâni
≥ 20 până la < 30	900	2100	La interval de 8 săptămâni
≥ 30 până la < 40	1200	2700	La interval de 8 săptămâni

*Prima doză de întreținere este administrată la 2 săptămâni după doza de încărcare

Administrarea ravulizumab nu a fost studiată la pacienții copii și adolescenți cu HPN care cântăresc mai puțin de 30 kg. Dozele recomandate pentru acești pacienți se bazează pe dozele utilizate la pacienții copii și adolescenți cu SHUa, pe baza datelor farmacocinetice/farmacodinamice (FC/FD) disponibile la pacienții cu SHUa și HPN tratați cu ravulizumab.

HPN este o boală cronică și se recomandă continuarea tratamentului cu ravulizumab pe toată durata vieții pacientului, cu excepția cazului în care încetarea tratamentului cu ravulizumab este indicată clinic (vezi pct. 4.4).

În SHUa, tratamentul cu ravulizumab pentru manifestările din microangiopatia trombotică (MAT) trebuie să dureze minimum 6 luni, după care durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte. Pacienții care prezintă un risc mai mare de MAT recurentă, stabilit de către medicul curant (sau așa cum este indicat din punct de vedere clinic), pot necesita tratament cronic (vezi pct. 4.4).

La pacienții adulți cu MGg sau TSNMO, tratamentul cu ravulizumab a fost studiat numai în contextul administrării cronice (vezi pct. 4.4).

Ravulizumab nu a fost studiat la pacienții cu MGg de clasă V MGFA.

Dozajul suplimentar în urma tratamentului cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) sau imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.)

S-a demonstrat că tratamentul cu schimb de plasmă (SP), plasmafereză (PF) și imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.) scade concentrațiile serice de ravulizumab. Este necesară o doză suplimentară de ravulizumab în cazul tratamentului cu SP, PF sau Ig i.v. (Tabelul 4).

Tabelul 4: Doza suplimentară de ravulizumab după SP, PF sau Ig i.v.

Interval de greutate corporală (kg)	Doza de ravulizumab cea mai recentă (mg)	Doza suplimentară (mg) în urma fiecărei intervenții de SP sau PF	Doza suplimentară (mg) în urma completării unui ciclu de Ig i.v.
≥ 40 până la < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 până la < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600
	3600	1800	
Programarea administrării dozei suplimentare de ravulizumab		În decurs de 4 ore după fiecare intervenție de SP sau PF	În decurs de 4 ore în urma terminării unui ciclu de Ig i.v.

Abrevieri: Ig i.v. = imunoglobulină intravenoasă, kg = kilogram, SP = schimb de plasmă, PF = plasmafereză

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO cu vârsta de 65 ani și peste. Nu există dovezi care să indice necesitatea precauțiilor speciale pentru tratamentul pacienților vârstnici – deși experiența privind utilizarea ravulizumab la pacienții vârstnici cu HPN, SHUa sau TSNMO în studiile clinice este limitată.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică, însă datele farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului la copiii cu HPN sau SHUa cu greutatea corporală sub 10 kg nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Siguranța și eficacitatea ravulizumab la copiii și adolescenții cu MGg sau TSNMO nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă.

Acest medicament trebuie administrat prin intermediul unui filtru de 0,2 µm și nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ultomiris 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă.

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 50 mg/ml. După diluare, Ultomiris trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 5 și Tabelul 6 de mai jos).

Tabelul 5: Rata de administrare a dozei în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doza de încărcare (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)	Doza de întreținere (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40 ^b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 6: Rata de administrare a dozei pentru doze suplimentare de Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doză suplimentară ^b (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 40 până la < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
≥ 60 până la < 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 Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b A se consulta Tabelul 4 pentru selectarea dozei suplimentare de ravulizumab

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacon de 30 ml (10 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 5 mg/ml. După diluare, Ultomiris trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,4 și 3,3 ore (22 până la 194 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 7 și Tabelul 8 de mai jos).

Tabelul 7: Rata de administrare a dozei în cazul Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Intervalul greutatei corporale (kg) ^a	Doza de încărcare (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)	Doza de întreținere (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 până la < 30 ^b	900	86 (1,5)	2100	194 (3,3)
≥ 30 până la < 40 ^b	1200	77 (1,3)	2700	167 (2,8)
≥ 40 până la < 60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,3)
≥ 60 până la < 100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥ 100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 8: Rata de administrare a dozei pentru doze suplimentare de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doză suplimentară ^b (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 40 până la < 60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
≥ 60 până la < 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 Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b A se consulta Tabelul 4 pentru selectarea dozei suplimentare de ravulizumab

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți cu infecție neremisă cu *Neisseria meningitidis* la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4).
- Pacienți care nu sunt vaccinați împotriva *Neisseria meningitidis*, cu excepția cazului în care urmează tratament profilactic cu antibiotice adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Infecție meningococică gravă

Din cauza mecanismului său de acțiune, utilizarea ravulizumabului crește susceptibilitatea pacientului la infecție meningococică/sepsis cu meningococ (*Neisseria meningitidis*). Poate să apară boală meningococică cauzată de orice serogrup (vezi pct. 4.8). Pentru a reduce acest risc de infecție, toți pacienții trebuie vaccinați împotriva infecțiilor meningococice cu cel puțin două săptămâni înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, cu excepția cazului în care riscul de întârziere a terapiei cu ravulizumab depășește riscul de dezvoltare a unei infecții meningococice. Pacienții care încep tratamentul cu ravulizumab mai devreme de 2 săptămâni după administrarea unui vaccin meningococic trebuie să urmeze tratament profilactic antibiotic adecvat în decurs de 2 săptămâni după vaccinare. Vaccinurile împotriva serogrupurilor A, C, Y, W135 și B, dacă sunt disponibile, sunt recomandate pentru prevenirea infecțiilor cu cele mai frecvente serogrupuri meningococice patogene. Pacienții trebuie vaccinați sau revaccinați conform ghidurilor naționale actuale privind vaccinarea. Dacă un pacient trece de la tratamentul cu eculizumab, medicii trebuie să verifice dacă vaccinarea meningococică este la zi, conform ghidurilor naționale privind vaccinarea.

Vaccinarea poate să nu fie suficientă pentru prevenirea infecției meningococice. Trebuie să se ia în considerare îndrumările oficiale cu privire la utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene. Au fost raportate cazuri grave sau letale de infecții meningococice/sepsis meningococic la pacienții tratați cu ravulizumab și la pacienții tratați cu alți inhibitori ai complementului terminal. Toți pacienții trebuie să fie monitorizați pentru semne precoce ale infecției meningococice și sepsisului cu meningococ, evaluați imediat ce infecția este suspectată și tratați cu antibiotice adecvate. Pacienții trebuie informați cu privire la aceste semne și simptome și trebuie luate măsuri pentru solicitarea imediată a asistenței medicale. Medicii trebuie să furnizeze pacienților o broșură de informare a pacientului și un card pentru pacient.

Imunizare

Înainte de începerea tratamentului cu ravulizumab, este recomandat ca pacienții să înceapă imunizările în conformitate cu ghidurile actuale privind imunizarea.

Vaccinarea poate activa suplimentar complementul. Ca rezultat, pacienții cu boli mediate de complement pot manifesta o accentuare a semnelor și simptomelor bolii de fond. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru simptome ale bolii după vaccinarea recomandată.

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor cu *Haemophilus influenzae* și pneumococi și trebuie să respecte strict recomandările naționale privind vaccinarea pentru această grupă de vârstă.

Alte infecții sistemice

Tratamentul cu ravulizumab trebuie administrat cu precauție la pacienții cu infecții sistemice active. Ravulizumabul blochează activarea complementului terminal; prin urmare, pacienții pot avea o susceptibilitate crescută la infecții cauzate de specia *Neisseria* și de bacteriile încapsulate. Au fost raportate infecții grave cu specia *Neisseria* (exceptând *Neisseria meningitidis*), inclusiv infecții gonococice diseminate.

Pacienților trebuie să le fie furnizate informațiile din Prospect pentru a le spori gradul de conștientizare privind posibilele infecții grave și semnele și simptomele acestora. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții cu privire la prevenirea gonoreei.

Reacții asociate perfuziei

Administrarea ravulizumabului poate cauza reacții sistemice asociate perfuziei și reacții alergice sau de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.8).

În cazul unei reacții sistemice asociate perfuziei, dacă apar semne de instabilitate cardiovasculară sau disfuncție respiratorie, se va întrerupe administrarea de ravulizumab și se vor iniția măsuri de susținere adecvate.

Încetarea tratamentului pentru HPN

Dacă încetează tratamentul cu ravulizumab, pacienții cu HPN trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de hemoliză intravasculară gravă, identificată prin valorile crescute ale LDH (lactat dehidrogenazei), însoțite de scăderea bruscă a valorilor clonei de HPN sau a valorilor hemoglobinei sau de reapariția simptomelor cum sunt fatigabilitate, hemoglobinurie, durere abdominală, scurtare a respirației (dispnee), eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă. Orice pacient care încetează tratamentul cu ravulizumab trebuie monitorizat timp de cel puțin 16 săptămâni, pentru a se decela hemoliza și alte reacții. Dacă apar semne și simptome după încetarea tratamentului, inclusiv valori crescute ale LDH, se va lua în considerare reluarea tratamentului cu ravulizumab.

Încetarea tratamentului pentru SHUa

Nu există date specifice privind încetarea tratamentului cu ravulizumab. În cadrul unui studiu prospectiv observațional pe termen lung, încetarea tratamentului cu un inhibitor de complement C5 (eculizumab) a determinat o creștere de 13,5 ori a recurenței MAT și a demonstrat o tendință de scădere a funcției renale comparativ cu pacienții care au continuat tratamentul.

Dacă trebuie să înceteze tratamentul cu ravulizumab, pacienții trebuie monitorizați în mod constant pentru decelarea semnelor și simptomelor MAT. Cu toate acestea, monitorizarea poate să nu fie suficientă pentru a prevedea sau preveni complicațiile severe ale MAT.

Complicațiile MAT după încetarea tratamentului pot fi identificate dacă se observă oricare dintre următoarele:

- cel puțin 2 dintre următoarele rezultate ale analizelor de laborator observate concomitent: o scădere a numărului de trombocite cu 25% sau mai mult, comparativ cu numărul de trombocite de la momentul inițial sau cu numărul maxim de trombocite din timpul tratamentului cu ravulizumab; o creștere a creatininei serice cu 25% sau mai mult, comparativ cu momentul inițial sau cu limita inferioară din timpul tratamentului cu ravulizumab; sau o creștere a concentrațiilor serice ale LDH cu 25% sau mai mult, comparativ cu momentul inițial sau cu limita inferioară din timpul tratamentului cu ravulizumab (rezultatele trebuie confirmate printr-o repetare a măsurătorilor)

sau

- oricare dintre următoarele simptome de MAT: modificare a stării psihice sau convulsii sau orice manifestări extrarenale de MAT, inclusiv anomalii cardiovasculare, pericardită, simptome gastro-intestinale/diaree sau tromboză.

Dacă apar complicații ale MAT după încetarea tratamentului cu ravulizumab, reînceperea tratamentului cu ravulizumab trebuie luată în considerare, pornind de la doza de încărcare și doza de întreținere (vezi pct. 4.2).

Încetarea tratamentului pentru MGg

Având în vedere faptul că MGg este o boală cronică, pacienții care beneficiază de tratamentul cu ravulizumab și care încetează tratamentul trebuie monitorizați pentru simptomele bolii de bază. Dacă simptomele de MGg apar după încetarea tratamentului, se va lua în considerare reînceperea tratamentului cu ravulizumab.

Încetarea tratamentului pentru TSNMO

Având în vedere faptul că TSNMO este o boală cronică, pacienții care beneficiază de tratamentul cu ravulizumab și care încetează tratamentul trebuie monitorizați pentru simptomele unei posibile recidive a TSNMO. Dacă simptomele unei recidive a TSNMO apar după încetarea tratamentului, se va lua în considerare reînceperea tratamentului cu ravulizumab.

Conversia de la eculizumab la ravulizumab

Tratamentul cu ravulizumab nu este recomandat la pacienții cu MGg care nu răspund la schema de dozare aprobată cu eculizumab.

Conținut de sodiu

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, acest medicament conține 0,18 g sodiu per 72 ml la doza maximă, echivalent cu 9,1% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, acest medicament conține 2,65 g sodiu per 720 ml la doza maximă, echivalent cu 133% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Pe baza efectului inhibitor potențial al ravulizumab asupra citotoxicității dependente de complement a rituximabului, ravulizumab poate scădea efectele farmacodinamice preconizate ale rituximabului.

Tratamentul intravenos cronic cu imunoglobulină umană (Ig i.v.) poate interfera cu mecanismul de reciclare a anticorpilor monoclonali (cum ar fi ravulizumab) dependent de receptorul Fc endozomal neonatal (FcRn), scăzând astfel concentrațiile serice de ravulizumab.

Vezi pct. 4.2 pentru îndrumări în cazul tratamentului concomitent cu SP, PF sau Ig i.v.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la 8 luni după tratament.

Sarcina

Datele clinice provenite din utilizarea ravulizumabului la femeile gravide sunt inexistente.

Nu s-au efectuat studii non-clinice cu ravulizumab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Au fost desfășurate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci, utilizând molecula surogat murină BB5.1, care au evaluat efectul blocadei C5 asupra aparatului reproducător. În aceste studii nu au fost identificate toxicități asupra funcției de reproducere specifice în asociere cu nicio substanță testată. Este cunoscut faptul că imunoglobulina G (IgG) umană traversează bariera placentară umană și, astfel, este posibil ca ravulizumab să cauzeze inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale.

Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

La femeile gravide, utilizarea ravulizumabului poate fi luată în considerare după evaluarea riscurilor și beneficiilor.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ravulizumab se excretă în laptele uman. Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină BB5.1 nu au identificat nicio reacție adversă pentru pui, ca urmare a consumării laptelui provenit de la femelele tratate.

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

Întrucât multe medicamente și imunoglobuline se excretă în laptele uman și din cauza posibilității apariției reacțiilor adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu ravulizumab și timp de până la 8 luni după tratament.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii non-clinice specifice cu ravulizumab privind fertilitatea.

Studiile non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere desfășurate la șoareci cu molecula surogat murină (BB5.1) nu au identificat nicio reacție adversă asupra fertilității femelelor sau masculilor tratați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ultomiris nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu ravulizumab sunt cefalee (30%), infecții ale tractului respirator superior (21,1%), rinofaringită (20,1%), diaree (18,1%), pirexie (17,6%), greață (14,6%), artralgie (14,1%), dorsalgie (13,5%), fatigabilitate (13,1%), durere abdominală (12,3%), amețeală (10,5%) și infecție de tract urinar (10,2%). Cele mai grave reacții adverse sunt infecția meningococică (0,7%), inclusiv sepsis cu meningococ, encefalita meningococică, infecția meningococică (vezi pct. 4.4) și infecția gonococică diseminată (0,2%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Tabelul 9 prezintă reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice și din experiența după punerea pe piață.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 9: Reacții adverse la medicament din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente (≥ 1/10)	Frecvente (≥ 1/100 și < 1/10)	Mai puțin frecvente (≥ 1/1000 și < 1/100)
Infecții și infestări	Infecție de tract urinar ^a Infecție la nivelul tractului respirator superior, Rinofaringită		Infecție meningococică ^b , Infecție gonococică diseminată ^c
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate ^e	Reacție anafilactică ^d
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, Amețeală		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață, Durere abdominală	Vărsături, Dispepsie	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Urticarie, Prurit, Erupție cutanată tranzitorie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, Dorsalgie	Mialgie, Spasme musculare	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie, Fatigabilitate	Boală pseudogripală, Frisoane, Astenie	
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		Reacție asociată perfuziei	

^a Infecția de tract urinar este un termen de grup care include termenii preferați: infecție de tract urinar, infecție de tract urinar cu etiologie bacteriană, infecție de tract urinar cu etiologie enterococică și infecție de tract urinar cu *Escherichia*.

^b Infecția meningococică include termenii preferați infecție meningococică, sepsis cu meningococ și encefalită meningococică

^c Infecția gonococică diseminată include termenii preferați infecție gonococică diseminată și infecție gonococică

^d Estimată din experiența de după punerea pe piață

^e Hipersensibilitatea este un termen de grup pentru termenul preferat de hipersensibilitate la medicament cu cauzalitate asociată și termenul preferat de hipersensibilitate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecție meningococică/sepsis cu meningococ/encefalită meningococică

Vaccinarea reduce, dar nu elimină riscul de infecții meningococice. În studiile clinice, < 1% dintre pacienți au dezvoltat infecții meningococice grave în timpul tratamentului cu ravulizumab; toți erau pacienți adulți cu HPN sau TSNMO care fuseseră vaccinați.

Vă rugăm să consultați pct. 4.4 pentru informații cu privire la profilaxia și tratamentul infecției meningococice suspectate. La pacienții tratați cu ravulizumab, infecțiile meningococice s-au prezentat sub formă de sepsis cu meningococ și encefalită meningococică. Pacienții trebuie informați despre semnele și simptomele infecției meningococice și sfătuiți să solicite imediat asistență medicală.

Reacții asociate perfuziei

În studiile clinice, reacțiile asociate perfuziei au fost frecvente (≥ 1%). Aceste evenimente, care au fost ușoare până la moderate ca severitate și tranzitorii, au inclus dorsalgie, durere abdominală, spasme musculare, scăderea tensiunii arteriale, creșterea tensiunii arteriale, frisoane intense, disconfort la

nivelul membrelor, hipersensibilitate (reacție alergică), disgeuzie (gust neplăcut) și somnolență. Aceste reacții nu au necesitat întreruperea tratamentului cu ravulizumab.

Imunogenitate

În studiile la pacienții adulți cu HPN (N = 475), un studiu la pacienții copii și adolescenți cu HPN (N = 13), studiile privind SHUa (N = 89), un studiu privind MGg (N = 86) și un studiu privind TSNMO (N = 58), au fost raportate 2 (0,3%) cazuri de dezvoltare a anticorpilor anti-medicament în urma tratamentului cu ravulizumab (1 pacient adult cu HPN și 1 pacient adult cu SHUa). Acești anticorpi anti-medicament au fost de natură tranzitorie, cu titru scăzut și nu au fost corelați cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Copii și adolescenți

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)

La pacienții copii și adolescenți cu HPN (N = 13, cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani) înrolați în studiul la copii și adolescenți cu HPN (ALXN1210-PNH-304), profilul de siguranță a fost similar cu cel observat la pacienții adulți cu HPN. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții copii și adolescenți cu HPN au fost durere abdominală, greață, rinofaringită și cefalee, care s-au produs la 3 pacienți (23,1%).

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa)

La copiii și adolescenții cu dovezi de SHUa (N = 34, cu vârsta cuprinsă între 10 luni și sub 18 ani) incluși în studiul ALXN1210-aHUS-312, profilul de siguranță al ravulizumabului a fost similar cu cel observat la pacienții adulți cu dovezi de SHUa. Profilurile de siguranță la diferite subgrupe de vârstă la copii și adolescenți par a fi similare. Datele cu privire la siguranță la pacienții cu vârsta sub 2 ani sunt limitate la patru pacienți. Cele mai frecvente (> 20%) reacții adverse raportate la copii și adolescenți au fost febra cu valori mari, vărsăturile, diareea, cefaleea, rinofaringita, infecția de tract respirator superior și durerea abdominală.

Miastenia gravis generalizată (MGg)

Ravulizumab nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu MGg.

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

Ravulizumab nu a fost studiat la pacienții copii și adolescenți cu TSNMO.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

La pacienții care manifestă supradozaj trebuie să se întrerupă imediat perfuzia și să fie instituită monitorizarea atentă pentru a depista orice semne sau simptome ale reacțiilor adverse, și se va institui un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori ai complementului, codul ATC: L04A J02

Mecanism de acțiune

Ravulizumab este un anticorp monoclonal de tip IgG_{2/4K} care se leagă specific de proteina complementului C5, inhibând astfel clivajul acesteia în C5a (anafilatoxina proinflamatoare) și C5b (subunitatea inițiatore a complexului de atac membranar [CAM sau C5b-9]) și prevenind generarea C5b-9. Ravulizumab conservă componentele progenitoare ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și clearance-ul complexelor imune.

Efecte farmacodinamice

Ca urmare a tratamentului cu ravulizumab, atât la pacienții adulți, copii și adolescenți cu HPN neexpuși anterior la inhibitori de complement, cât și la cei expuși anterior la eculizumab, în studiile de fază 3 a fost observată inhibarea imediată, completă și susținută a C5 seric liber (concentrație < 0,5 μg/ml) până la finalul primei perfuzii și aceasta s-a menținut pe parcursul întregii perioade de tratament de 26 săptămâni la toți pacienții. Inhibarea imediată și completă a C5 seric liber a fost de asemenea observată la pacienții adulți, adolescenți și copii cu SHUa, la pacienții adulți cu MGg și la pacienții adulți cu TSNMO până la finalul primei perfuzii și de-a lungul întregii perioade de tratament principale.

Intensitatea și durata răspunsului farmacodinamic pentru ravulizumab la pacienții cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO au fost dependente de expunere. Valorile C5 liber mai mici decât 0,5 μg/ml au fost corelate cu controlul maxim al hemolizei intravasculare și cu inhibarea completă a complementului terminal. În cazul MGg, activarea complementului terminal duce la depunerea CAM la nivelul joncțiunii neuromusculare și la afectarea transmisiei neuromusculare. În cazul TSNMO, activarea complementului terminal duce la formarea de CAM și inflamație dependentă de C5, la necroză astrocitară și la afectarea celulelor gliale și neuronilor din vecinătate.

Eficacitate și siguranță clinică

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Siguranța și eficacitatea ravulizumabului la pacienții adulți cu HPN au fost evaluate în două studii de fază 3, deschise, randomizate, controlate activ:

- un studiu fără expunere anterioară la inhibitori de complement, efectuat la pacienți adulți cu HPN neexpuși anterior la tratamentul cu inhibitori de complement,
- un studiu cu expunere anterioară la eculizumab, efectuat la pacienți adulți cu HPN care erau stabili din punct de vedere clinic după ce au fost tratați anterior cu eculizumab timp de cel puțin 6 luni.

Ravulizumab a fost administrat conform dozelor recomandate descrise la pct. 4.2 (4 perfuzii cu ravulizumab într-o perioadă de 26 săptămâni), în timp ce eculizumab a fost administrat conform schemei terapeutice aprobate pentru eculizumab cu administrarea dozei de 600 mg la interval de o săptămână pentru primele 4 săptămâni și, ulterior, administrarea dozei de 900 mg la interval de 2 săptămâni (15 perfuzii în interval de 26 săptămâni).

Pacienții au fost vaccinați împotriva infecției meningococice înainte de sau în momentul inițierii tratamentului cu ravulizumab sau eculizumab sau li s-a administrat tratament profilactic cu antibiotice adecvate în decurs de 2 săptămâni după vaccinare.

În niciunul dintre studiile de fază 3 nu au existat diferențe notabile în ceea ce privește caracteristicile demografice sau inițiale între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab. Istoricul transfuzional pe 12 luni a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab în cadrul fiecăruia dintre studiile de fază 3.

Studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement a fost un studiu de fază 3, de 26 săptămâni, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat activ, desfășurat la 246 pacienți neexpuși la tratamentul cu inhibitori de complement anterior intrării în studiu, și a fost urmat de o perioadă de extensie pe termen lung în care tuturor pacienților li s-a administrat ravulizumab. A fost necesar ca pacienții eligibili pentru participarea la acest studiu să prezinte o activitate crescută a bolii, definită ca valori ale LDH $\geq 1,5 \times$ limita superioară a valorilor normale (LSN) la selecție, împreună cu unul sau mai multe dintre următoarele semne sau simptome legate de HPN în primele 3 luni după selecție: fatigabilitate, hemoglobinurie, durere abdominală, scurtare a respirației (dispnee), anemie (hemoglobină < 10 g/dl), antecedente de eveniment advers vascular major (inclusiv tromboză), disfagie sau disfuncție erectilă sau antecedente de transfuzie cu concentrat eritrocitar (pRBC) din cauza HPN.

Mai mult de 80% dintre pacienții din ambele grupuri de tratament au avut antecedente de transfuzii în interval de 12 luni înainte de intrarea în studiu. Majoritatea populației studiului fără expunere anterioară la inhibitori de complement a prezentat activitate hemolitică marcată la momentul inițial; 86,2% dintre pacienții înrolați au prezentat valori crescute ale LDH $\geq 3 \times$ LSN, ceea ce reprezintă o măsurătoare directă a hemolizei intravasculare în contextul HPN.

Tabelul 10 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu HPN înrolați în studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement, fără diferențe evidente semnificative clinic observate între brațele de tratament.

Tabelul 10: Caracteristici la momentul inițial în studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Vârstă (ani) la momentul diagnosticului HPN	Medie (AS) Mediană Min., max.	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Vârstă (ani) la momentul primei perfuzii în cadrul studiului	Medie (AS) Mediană Min., max.	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Sex (n, %)	Bărbați Femei	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Valori LDH înainte de tratament	Medie (AS) Mediană	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Număr de pacienți cu transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză	Total Medie (AS) Mediană	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN	Mediană	33,6	34,2
Valoarea totală a clonei granulocitare HPN	Mediană	93,8	92,4

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 125)	Ecuzumab (N = 121)
Pacienți cu orice afecțiuni HPN ^a anterior consimțământului informat	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematurie sau hemoglobinurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemie aplastică		41 (32,8)	38 (31,4)
Insuficiență renală		19 (15,2)	11 (9,1)
Sindrom mielodisplazic		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicații legate de sarcină		3 (2,4)	4 (3,3)
Altele ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

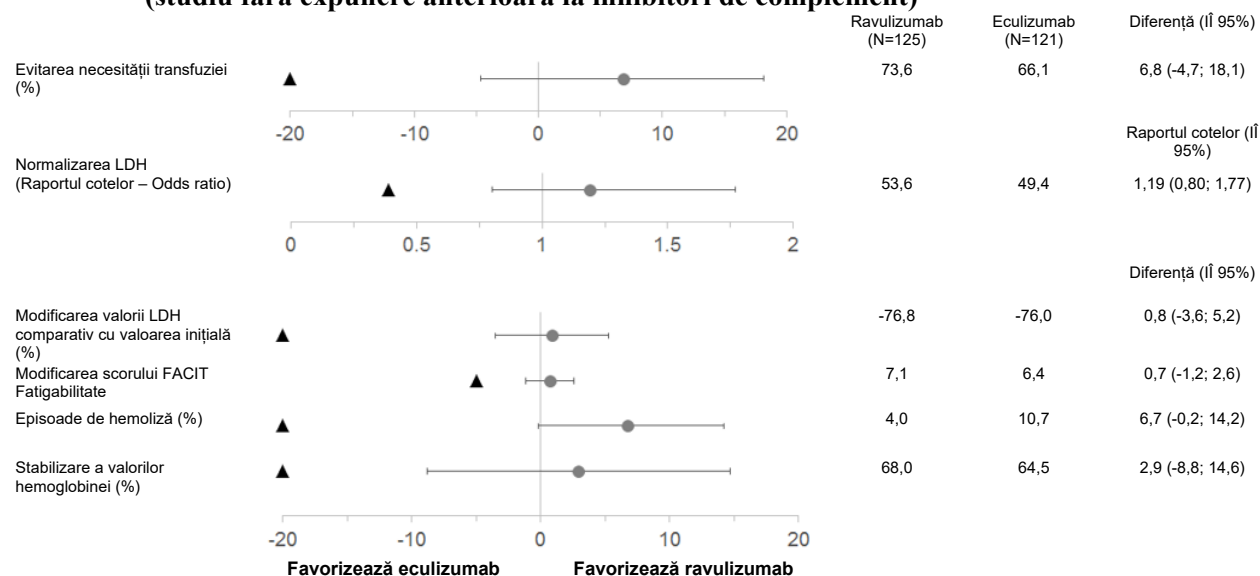
^a Pe baza istoricului medical.

^b „Altele” conform specificării din formularul de raportare a cazului au inclus trombocitopenie, boală cronică de rinichi și pancitopenie, precum și un număr de alte afecțiuni.

Criteriile de evaluare co-principale au fost evitarea necesității transfuziei și hemoliza, măsurată direct prin normalizarea valorilor LDH (valori LDH $\leq 1 \times$ LSN; LSN pentru LDH este 246 U/l). Criteriile de evaluare secundare cheie au inclus modificarea procentuală a valorilor LDH față de valoarea inițială, modificarea calității vieții (FACIT-Fatigabilitate), proporția pacienților cu hemoliză depistată și proporția pacienților cu valori ale hemoglobinei stabilizate.

Ravulizumabul a fost non-inferior față de ecuzumab pentru ambele criterii de evaluare co-principale, evitarea necesității transfuziei de concentrat eritrocitar conform îndrumărilor specificate în protocol și normalizarea LDH din ziua 29 până în ziua 183 precum și pentru toate cele 4 criterii de evaluare secundare cheie (Figura 1).

Figura 1: Analiza criteriilor de evaluare co-principale și secundare – set complet de analiză (studiu fără expunere anterioară la inhibitori de complement)



Notă: Triunghiul negru indică marjele de non-inferioritate și punctele gri indică estimările punctuale

Notă: LDH = lactat dehidrogenază, ÎI = interval de încredere. FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (Evaluarea funcțională a tratamentului bolilor cronice).

Analiza finală a eficacității în studiu a inclus toți pacienții tratați vreodată cu ravulizumab (n=244) și a presupus o durată mediană a tratamentului de 1423 de zile. Analiza finală a confirmat că răspunsurile la tratamentul cu ravulizumab observate în timpul perioadei de evaluare primară s-au menținut pe toată durata studiului.

Studiu la pacienți adulți cu HPN tratați anterior cu ecuzumab (ALXN1210-PNH-302)

Studiul cu expunere anterioară la ecuzumab a fost un studiu de fază 3, de 26 săptămâni, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat activ, desfășurat la 195 pacienți cu HPN care erau stabili din punct de vedere clinic ($LDH \leq 1,5 \times$ LSN) după ce au fost tratați cu ecuzumab cel puțin pe parcursul

ultimelor 6 luni, și a fost urmat de o perioadă de extensie pe termen lung în care tuturor pacienților li s-a administrat ravulizumab.

Istoricul medical al HPN a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab. Istoricul privind transfuziile efectuate în interval de 12 luni a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab și peste 87% dintre pacienții din cadrul ambelor grupuri de tratament nu au primit o transfuzie în interval de 12 luni înainte de intrarea în studiu. Valoarea medie totală a clonei eritrocitare HPN a fost de 60,05%, valoarea medie totală a clonei granulocitare HPN a fost de 83,30% și valoarea medie totală a clonei monocitare HPN a fost de 85,86%.

Tabelul 11 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu HPN înrolați în studiul cu expunere anterioară la eculizumab, fără diferențe evidente semnificative clinic observate între brațele de tratament.

Tabelul 11: Caracteristici la momentul inițial în studiul cu expunere anterioară la eculizumab

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 97)	Ecuzumab (N = 98)
Vârstă (ani) la momentul diagnosticului HPN	Medie (AS) Mediană Min., max.	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Vârstă (ani) la momentul primei perfuzii în cadrul studiului	Medie (AS) Mediană Min., max.	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Sex (n, %)	Bărbați Femei	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Valori LDH înainte de tratament	Medie (AS) Mediană	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Număr de pacienți cu transfuzii de pRBC/sânge total în interval de 12 luni înainte de prima doză	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Unități de pRBC/sânge total transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză	Total Medie (AS) Mediană	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Pacienți cu orice afecțiuni HPN ^a anterior consimțământului informat	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anemie		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematurie sau hemoglobinurie		47 (48,5)	48 (49,0)
Anemie aplastică		34 (35,1)	39 (39,8)
Insuficiență renală		11 (11,3)	7 (7,1)
Sindrom mielodisplazic		3 (3,1)	6 (6,1)
Complicații legate de sarcină		4 (4,1)	9 (9,2)
Altele ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

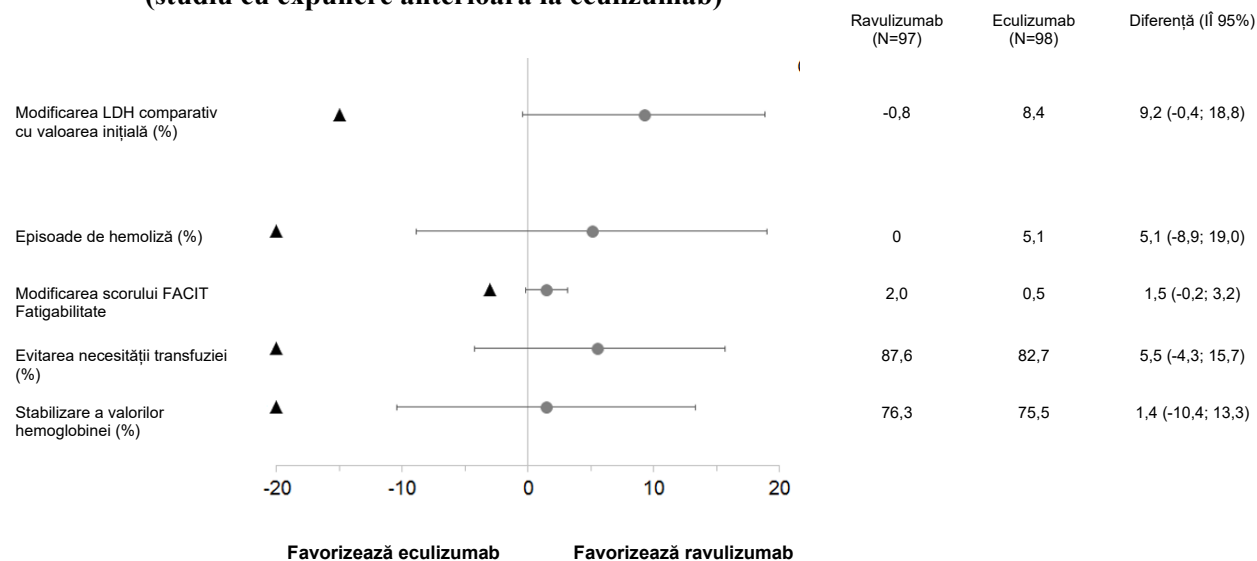
^a Pe baza istoricului medical.

^b Categoria „Altele” a inclus neutropenie, disfuncție renală și trombocitopenie, precum și un număr de alte afecțiuni.

Criteriul de evaluare principal a fost hemoliza măsurată prin modificarea procentuală a LDH față de valoarea inițială. Criteriile de evaluare secundare au inclus proporția de pacienți cu episoade de hemoliză, calitatea vieții (FACIT-Fatigabilitate), evitarea necesității transfuziei (TA) și proporția de pacienți cu valori ale hemoglobinei stabilizate.

Ravulizumabul a fost non-inferior față de eculizumab pentru criteriul de evaluare principal, modificarea procentuală a LDH față de valoarea inițială până la ziua 183 și pentru toate cele 4 criterii de evaluare secundare cheie (Figura 2).

Figura 2: Analiza criteriilor de evaluare principale și secundare – set complet de analiză (studiu cu expunere anterioară la eculizumab)



Notă: Triunghiul negru indică marjele non-inferioritate și punctul gri indică estimările punctuale

Notă: LDH = lactat dehidrogenază, ÎI = interval de încredere.

Analiza finală a eficacității în studiu a inclus toți pacienții tratați vreodată cu ravulizumab (n=192) și a avut o durată mediană de tratament de 968 zile. Analiza finală a confirmat că răspunsurile la tratamentul cu ravulizumab observate în timpul perioadei de evaluare primară s-au menținut pe toată durata studiului.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa)

Studiul la pacienții adulți cu SHUa (ALXN1210-aHUS-311)

Studiul la adulți a fost un studiu de fază 3, multicentric, cu un singur braț, efectuat la pacienți cu diagnostic documentat de SHUa, fără expunere la tratamentul cu inhibitori de complement înainte de intrarea în studiu și care prezentau dovezi de microangiopatie trombotică (MAT). Studiul a constat într-o perioadă de evaluare inițială de 26 săptămâni și pacienților li s-a permis intrarea în perioada de extensie pe o durată de până la 4,5 ani.

A fost înrolat un număr total de 58 pacienți cu diagnostic documentat de SHUa. Criteriile de înrolare au exclus pacienții cu MAT, ca urmare a unui deficit de dizintegrină și metaloproteinază cu model de tip 1 al trombospondinei, membrul 13 (ADAMTS13), sindrom hemolitic uremic asociat cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (SHU ECTS) și defect genetic în metabolizarea cobalaminei C. Doi pacienți au fost excluși din setul de analiză complet ca urmare a confirmării diagnosticului de SHU ECTS. Nouăzeci și trei la sută dintre pacienți au prezentat semne extrarenale (cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central, gastro-intestinale, cutanate, ale mușchilor scheletici) sau simptome de SHUa la momentul inițial.

Tabelul 12 prezintă caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial pentru cei 56 pacienți adulți înrolați în studiul ALXN1210-aHUS-311 care au reprezentat setul de analiză complet.

Tabelul 12: Caracteristicile de la momentul inițial în studiul la adulți

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 56)
Vârsta la momentul primei perfuzii (ani)	Medie (AS) Min, max	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Sex Masculin	n (%)	19 (33,9)

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 56)
Rasă	n (%)	
Asiatică		15 (26,8)
Albă		29 (51,8)
Necunoscută/alta		12 (21,4)
Istoric de transplant	n (%)	8 (14,3)
Trombocite sanguine ($10^9/l$)	n	56
	Mediană (min, max)	95,25 (18, 473)
Hemoglobină sanguină (g/l)	n	56
	Mediană (min, max)	85,00 (60,5, 140)
LDH seric (U/l)	n	56
	Mediană (min, max)	508,00 (229,5, 3249)
RFG _e (ml/minut/1,73 m ²)	n (%)	55
	Mediană (min, max)	10,00 (4, 80)
Pacienți cu dializă	N (%)	29 (51,8)
Paciente post-partum	N (%)	8 (14,3)

Notă: Procentele se bazează pe numărul total de pacienți.

Abrevieri: RFG_e = rata filtrării glomerulare estimată; LDH = lactat dehidrogenază; max = maxim; min = minim.

Criteriul de evaluare principal a fost răspunsul complet al MAT în perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni, evidențiat prin revenirea la normal a parametrilor hematologici (număr de trombocite $\geq 150 \times 10^9/l$ și LDH ≤ 246 U/l) și îmbunătățirea cu $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial. Pacienții au trebuit să întrunească toate criteriile privind răspunsul complet al MAT în 2 evaluări diferite obținute la interval de cel puțin 4 săptămâni (28 zile) și la oricare dintre măsurătorile intermediare.

Răspunsul complet al MAT a fost observat la 30 dintre cei 56 pacienți (53,6%) în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 13.

Tabelul 13: Răspunsul complet al MAT și analiza componentelor răspunsului complet al MAT pentru perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni (ALXN1210-aHUS-311)

	Total	Respondenți	
		n	Procent (Î 95%) ^a
Răspuns complet al MAT	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Componente ale răspunsului complet al MAT			
Normalizarea numărului de trombocite	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Normalizarea valorii LDH	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Îmbunătățire $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Normalizarea valorilor hematologice	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a Î 95% pentru procent a fost calculat prin metoda aproximării distribuției gaussiene asimptotice cu corecție de continuitate.

Abrevieri: Î = interval de încredere; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.

Răspunsul complet al MAT a fost observat la încă șase pacienți în timpul perioadei de extensie, în zilele 169, 302, 401, 407, 1247 și 1359, ceea ce a determinat per total un răspuns complet al MAT la 36 din cei 56 pacienți (64,3%; Î 95%: 50,8%, 77,7%) până la sfârșitul studiului. Răspunsul fiecărei componente individuale a crescut la 48 pacienți (85,7%; Î 95%: 75,7%, 95,8%) în ceea ce privește revenirea la normal a numărului de trombocite, 49 pacienți (87,5%; Î 95%: 77,9%, 97,1%) pentru normalizarea LDH și 37 pacienți (66,1%; Î 95%: 52,8%, 79,4%) în ceea ce privește îmbunătățirea funcției renale.

Durata mediană până la răspunsul complet al MAT a fost de 86 zile (între 7 și 1359 zile). O creștere rapidă a numărului de trombocite mediu a fost observată după începerea tratamentului cu ravulizumab, crescând de la $118,52 \times 10^9/l$ în momentul inițial la $243,54 \times 10^9/L$ în ziua 8 și rămânând la valori peste $227 \times 10^9/l$ la toate vizitele ulterioare din perioada de evaluare inițială (26 săptămâni). Analog,

valoarea medie a LDH a scăzut față de momentul inițial pe parcursul primelor 2 luni de tratament și s-a menținut pe durata perioadei de evaluare inițială (26 săptămâni).

Peste două treimi din categoria de pacienți care aveau preponderent BCR stadiul 4 sau 5 la intrarea în studiu au prezentat ameliorare cu 1 sau mai multe stadii BCR până în ziua 743 a studiului.

Ameliorarea funcției renale, măsurată prin RFG_e, a rămas în continuare stabilă până la sfârșitul studiului. Statusul de boală renală cronică a continuat să se îmbunătățească la mulți pacienți (19/30) după obținerea răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni.

Dintre cei 27 pacienți care nu au necesitat dializă la intrarea în studiu, 19 pacienți au continuat să nu necesite dializă pe toată perioada studiului și 8 pacienți au început dializă în timpul studiului, 2 dintre acești pacienți întrerupând dializa în timpul studiului. Unul dintre pacienții care au întrerupt dializa în timpul perioadei de prelungire a studiului a reînceput dializa ulterior, și a continuat dializa până la finalizarea studiului.

Tabelul 14: Rezultate secundare de eficacitate pentru perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni a studiului ALXN1210-aHUS-311

Parametri	Studiul ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Parametri hematologici MAT, ziua 183	Valoare observată (n=48)	Modificare față de momentul inițial (n=48)
Trombocite sanguine (10 ⁹ /l)		
Medie (AS)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediană	232,00	125,00
LDH seric (U/l)		
Medie (AS)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediană	176,50	-310,75
Creștere a hemoglobinei cu ≥ 20 g/l față de momentul inițial, cu rezultat de confirmare în perioada de evaluare inițială n/m procent (Î 95%)**	40/56 0,714 (0,587, 0,842)	
Modificare a stadiului BCR față de momentul inițial, ziua 183		
Îmbunătățit ^a n/m Procent (Î 95%)*	32/47 0,681 (0,529, 0,809)	
Agravat ^b n/m Procent (Î 95%)*	2/13 0,154 (0,019, 0,454)	
RFG _e (ml/minut/1,73 m ²), ziua 183	Valoare observată (n=48)	Modificare față de momentul inițial (n=47)
Medie (AS)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediană	40,00	29,00

Notă: n: numărul de pacienți cu date disponibile pentru evaluarea specifică la vizita din ziua 183. m: numărul de pacienți care au întrunit criteriul specific. Stadiul de boală cronică de rinichi (BCR) este clasificat pe baza National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage (Stadiul de boală cronică de rinichi conform Fundației naționale pentru studiul rinichiului). Stadiul 5 este considerat categoria cea mai gravă, în timp ce stadiul 1 este considerat categoria cea mai favorabilă. Momentul inițial este derivat pe baza ultimei valori disponibile a RFG_e înainte de începerea tratamentului. Îmbunătățit/Agravat: comparativ cu BCR la momentul inițial.

*Intervalele de încredere 95% (Î 95%) se bazează pe limitele de încredere exacte conform metodei Clopper-Pearson.

^aExclue pacienții cu BCR stadiul 1 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu poate fi îmbunătățit.

^bExclue pacienții cu stadiul 5 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu se poate agrava.

Abrevieri: RFG_e = rata de filtrare glomerulară estimată; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.

Analiza finală a eficacității din cadrul studiului efectuată la toți pacienții tratați cu ravulizumab pe o durată mediană a tratamentului de 130,36 săptămâni a confirmat că răspunsurile la tratamentul cu ravulizumab observate în timpul perioadei de evaluare primară s-au menținut pe toată durata studiului.

Miastenia gravis generalizată (MGg)

Studiu la pacienții adulți cu MGg

Eficacitatea și siguranța ravulizumabului la pacienții adulți cu MGg au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric (ALXN1210-MG-306). Pacienții participanți în acest studiu au avut ulterior posibilitatea de a intra în perioada de extensie în regim deschis, în care s-a administrat ravulizumab tuturor pacienților.

Pacienții cu MGg (diagnosticată de cel puțin 6 luni) cu un test serologic pozitiv pentru anticorpii anti-receptor acetilcolinic (RAC), clasificarea clinică MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) clasă II-IV și cu simptomatologie remanentă conform scorului total activităților de evaluare a activităților vieții cotidiene în miastenia gravis (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, MG-ADL) ≥ 6 au fost randomizați pentru a li se administra ravulizumab (N = 86) sau placebo (N = 89). Pacienții cu tratamente imunosupresoare (corticosteroizi, azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină, metotrexat, micofenolat de mofetil sau tacrolimus) au avut posibilitatea de a continua tratamentul respectiv pe tot parcursul studiului. În plus, terapia de salvare (inclusiv corticosteroizi în doză crescută, SP/PF, sau Ig i.v.) a fost permisă dacă pacientul a prezentat deteriorare clinică, conform definiției protocolului de studiu.

Un număr total de 162 (92,6%) pacienți a completat perioada controlată randomizată a studiului ALXN1210-MG-306. Caracteristicile pacienților la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 15. Majoritatea (97%) pacienților incluși în studiu a fost tratată cu cel puțin un tratament imunomodulator, inclusiv tratamente imunosupresoare, SP/PF sau Ig i.v. în ultimii doi ani înaintea înrolării în studiu.

Tabelul 15: Caracteristici de bază ale bolii în studiul ALXN1210-MG-306

Parametru	Statistici	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Sex	n (%)		
Masculin		44 (49,4)	42 (48,8)
Feminin		45 (50,6)	44 (51,2)
Vârsta la prima doză din medicamentul studiului (ani)	Medie (AS) (min, max)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Vârstnici (≥ 65 ani) la intrarea în studiu	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Durata MG de la diagnostic (ani)	Medie (AS) (min, max) Mediană	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Scorul inițial MG-ADL	Medie (AS) (min, max) Mediană	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Scorul inițial QMG	Medie (AS) (min, max) Mediană	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
Clasificarea inițială MGFA	n (%)		
Clasă II (slăbiciune ușoară)		39 (44)	39 (45)
Clasă III (slăbiciune moderată)		45 (51)	41 (48)
Clasă IV (slăbiciune severă)		5 (6)	6 (7)
Orice intubație precedentă de la diagnostic (MGFA Clasă V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Numărul de pacienți cu criză de MG precedentă de la diagnostic^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Numărul de terapii imunosupresoare stabile^b la intrarea în studiu	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)

1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Informațiile privind criza de MG precedentă au fost colectate ca parte a anamnezei medicale și nu au fost evaluate conform definiției protocolului clinic.

^b Tratamentele imunosupresoare includ corticosteroizi, azatioprină, ciclofosamidă, ciclosporină, metotrexat, micofenolat de mofetil sau tacrolimus.

Abrevieri: Max = maxim; min = minim; MG = miastenia gravis; ADL = Scala de evaluare a activităților vieții cotidiene în miastenia gravis; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America (Fundația americană pentru miastenia gravis); QMG = Scala de evaluare cantitativă în miastenia gravis; AD = abatere standard

Criteriul de evaluare principal a fost modificarea scorului total MG-ADL de la momentul inițial până în săptămâna 26.

Criteriile finale secundare, care evaluau de asemenea schimbările de la momentul inițial până în săptămâna 26, au inclus modificări ale scorului total, QMG, procentul pacienților cu ameliorări de cel puțin 5 și 3 puncte în scorurile totale QMG și, respectiv, MG-ADL, precum și modificări ale evaluărilor privind calitatea vieții.

Ravulizumab a demonstrat o modificare semnificativă statistic a scorului total MG-ADL comparativ cu placebo. Rezultatele criteriilor finale principale și secundare sunt prezentate în Tabelul 16.

Tabelul 16: Analiza criteriilor finale de eficacitate primare și secundare

Criterii finale de eficacitate în săptămâna 26	Placebo (N = 89) Media CMMP (ESM)	Ravulizumab (N = 86) Media CMMP (ESM)	Statistici pentru comparație	Efectul tratamentului (Î 95%)	Valoarea p (Utilizând măsurile repetate cu efect mixt)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Diferența modificării față de momentul inițial	-1,6 (-2,6, -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Diferența modificării față de momentul inițial	-2,0 (-3,2, -0,8)	0,0009
MG-CV15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Diferența modificării față de momentul inițial	-1,7 (-3,4, 0,1)	0,0636
Neuro-CV-fatigabilitate	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Diferența modificării față de momentul inițial	-2,2 (-6,9, 2,6)	0,3734 ^a

^a Criteriul final nu a fost testat în mod formal pentru semnificație statistică; s-a raportat o valoare p nominală.

Abrevieri: Î = interval de încredere; CMMP = metoda celor mai mici pătrate; MG-ADL = Scala de evaluare a activităților vieții cotidiene în miastenia gravis; MG-CV15r = scala revizuită cu 15 itemi privind calitatea vieții în miastenia gravis; Neuro-CV-fatigabilitate = Oboseală neurologică privind calitatea vieții; QMG = Scala de evaluare cantitativă în miastenia gravis; EMS = eroare medie standard.

În studiul ALXN1210-MG-306, un participant cu răspuns clinic la scorul total MG-ADL a fost definit ca având o ameliorare de cel puțin 3 puncte. Procentul participanților cu răspuns clinic în săptămâna 26 a fost de 56,7% pentru ravulizumab comparativ cu 34,1% pentru placebo (valoare p nominală = 0,0049). Un participant cu răspuns clinic în scorul total QMG a fost definit ca având o ameliorare de cel puțin 5 puncte. Procentul participanților cu răspuns clinic în săptămâna 26 a fost de 30% pentru ravulizumab comparativ cu 11,3% pentru placebo (valoare p nominală = 0,0052).

Tabelul 17 prezintă o sinteză a pacienților cu deteriorare clinică și a pacienților care au necesitat terapie de salvare în perioada de randomizare controlată de 26 săptămâni.

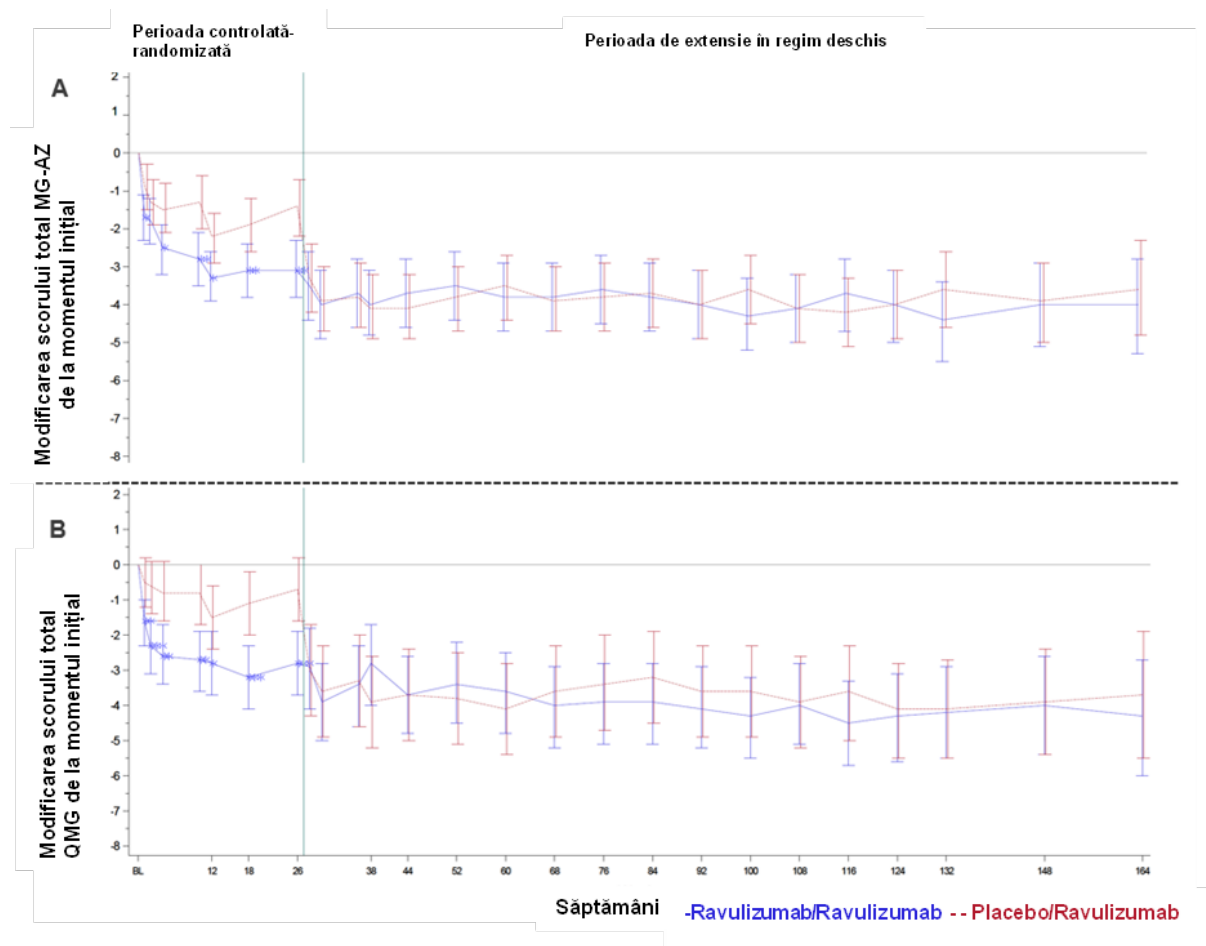
Tabelul 17: Deteriorare clinică și terapie de salvare

Variabilă	Statistică	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Număr total de pacienți cu deteriorare clinică	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Număr total de pacienți care au necesitat terapie de salvare ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^aTerapia de salvare a inclus corticosteroizi în doză crescută, schimb de plasmă/plasmafereză sau imunoglobulină administrată intravenos.

La pacienții cărora li s-a administrat inițial ULTOMIRIS în timpul perioadei controlate randomizate și care au continuat să primească ULTOMIRIS până la 164 săptămâni din perioada de extensie în regim deschis, efectul terapeutic a fost menținut în continuare (Figura 3). La pacienții cărora li s-a administrat inițial placebo în timpul perioadei controlate randomizate de 26 săptămâni și care au început tratamentul cu ULTOMIRIS în timpul perioadei de extensie în regim deschis, s-a observat un răspuns terapeutic rapid și susținut în ceea ce privește toate criteriile finale de evaluare, inclusiv MG-ADL și QMG (Figura 3) pe parcursul duratei mediane a tratamentului de aproximativ 2 ani.

Figura 3: Modificarea scorului total MG-ADL (A) de la momentul inițial al perioadei controlate randomizate și a scorului total QMG (B) până la săptămâna 164 (medie și ÎI 95%)



Notă: Cifrele perioadei controlate randomizate se bazează pe date de la 175 pacienți. Cifrele perioadei de extensie în regim deschis se bazează pe date de la 161 pacienți.

Abrevieri: ÎI = interval de încredere; MG-ADL = Scala de evaluare a activităților vieții cotidiene în miastenia gravis; QMG = Scala de evaluare cantitativă în miastenia gravis.

În perioada de extensie în regim deschis a studiului, medicii au avut posibilitatea de a ajusta tratamentele imunosupresoare. La sfârșitul perioadei de extensie în regim deschis (durata mediană a tratamentului cu ULTOMIRIS, atât în perioada controlată randomizată, cât și în perioada de extensie

în regim deschis, a fost de 759 zile), 30,1% dintre pacienți au redus doza zilnică de tratament cu corticosteroizi și 12,4% dintre pacienți au încetat tratamentul cu corticosteroizi. Motivul cel mai frecvent de modificare a tratamentului cu corticosteroizi a fost reprezentat de ameliorarea simptomelor de MG în timpul tratamentului cu ravulizumab.

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

Studiu la pacienții adulți cu TSNMO

Eficacitatea ravulizumab la pacienții adulți cu TSNMO cu status pozitiv pentru anticorpii anti-AQP4 a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic global, în regim deschis (ALXN1210-NMO-307).

În studiul ALXN1210-NMO-307 au fost înrolați 58 pacienți adulți cu TSNMO, cu un test serologic pozitiv pentru anticorpii anti-AQP4, cel puțin 1 recidivă în ultimele 12 luni anterioare perioadei de selecție și un scor al Scalei extinse a dizabilității (EDSS) ≤ 7 . Administrarea anterioară de tratamente imunosupresoare (TIS) nu a fost necesară pentru înrolare și la 51,7% dintre pacienți s-a administrat ravulizumab în monoterapie. Pacienții cu TIS selectate (corticosteroizi, azatioprină, micofenolat de mofetil, tacrolimus) au avut posibilitatea de a continua tratamentul respectiv în asociere cu ravulizumab, cu condiția menținerii unei doze stabile până la săptămâna 106 din cadrul studiului. În plus, tratamentul acut al recidivei (inclusiv corticosteroizi în doză crescută, SP/PF și Ig i.v.) a fost permis dacă pacientul a prezentat recidivă în timpul studiului.

Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 47,4 ani (variind între 18 și 74 ani) și majoritatea au fost de sex feminin (90%). Vârsta mediană la prezentarea clinică inițială cu TSNMO a fost de 42,5 ani, variind între 16 și 73 ani. Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 18.

Tabelul 18: Istoricul bolii și caracteristicile la momentul inițial ale pacienților din studiul ALXN1210-NMO-307

Variabilă	Statistică	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Timp de la prezentarea clinică inițială a TSNMO până la prima doză de medicament investigațional (ani)	Medie (AS)	5,2 (6,38)
	Mediană	2,0
	Min, max	0,19, 24,49
RRA istorică în interval de 24 luni anterior selecției	Medie (AS)	1,87 (1,59)
	Mediană	1,44
	Min, max	0,5, 6,9
Scor HAI inițial	Medie (AS)	1,2 (1,42)
	Mediană	1,0
	Min, max	0, 7
Scor EDSS inițial	Medie (AS)	3,30 (1,58)
	Mediană	3,25
	Min, max	0,0, 7,0
Eventuale antecedente de utilizare de rituximab	n (%)	21 (36,2)
Număr de pacienți la care se administrau doar corticosteroizi în doză stabilă la intrarea în studiu	n (%)	12 (20,7)
Număr de pacienți la care nu se administra niciun TIS la intrarea în studiu	n (%)	30 (51,7)

Abrevieri: RRA = rata de recidivă anualizată; EDSS = Scala extinsă a dizabilității; HAI = Indexul Hauser privind ambulația; TIS = tratament imunosupresor; Max = maxim; Min = minim; TSNMO = tulburare din spectrul neuromielitei optice; AS = abatere standard.

Criteriul de evaluare principal pentru studiul ALXN1210-NMO-307 a fost durata de timp până la prima recidivă adjudecată din timpul studiului, conform determinării de către o comisie independentă

de adjudecare. Nu s-a observat nicio recidivă adjudecată în timpul studiului la pacienții tratați cu ravulizumab în perioada de tratament principală. Toți pacienții tratați cu ravulizumab au menținut absența recidivei pe parcursul perioadei de monitorizare mediane de 90,93 săptămâni. Pacienții tratați cu ravulizumab au prezentat un rezultat uniform privind criteriul de evaluare principal reprezentat de absența recidivei, cu sau fără tratament TSI concomitent.

Ravulizumab nu a fost studiat pentru tratamentul acut al recidivei la pacienții cu TSNMO.

Copii și adolescenți

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

Studiul la pacienții copii și adolescenți cu HPN (ALXN1210-PNH-304)

Studiul la pacienții copii și adolescenți (ALXN1210-PNH-304) este un studiu de fază 3, multicentric, în regim deschis, efectuat la pacienții copii și adolescenți cu HPN expuși anterior la eculizumab și neexpuși anterior la inhibitori de complement. Pe baza rezultatelor intermediare, un număr total de 13 pacienți copii și adolescenți cu HPN au finalizat tratamentul cu ravulizumab în timpul perioadei de evaluare primare (26 săptămâni) a studiului ALXN1210-PNH-304. Cinci dintre cei 13 pacienți nu au fost expuși anterior la tratamentul cu inhibitori de complement și 8 pacienți au fost tratați cu eculizumab înainte de intrarea în studiu.

Majoritatea pacienților au avut vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani la momentul primei perfuzii (medie: 14,4 ani), iar 2 pacienți au avut vârsta sub 12 ani (11 ani și 9 ani). Opt dintre cei 13 pacienți au fost de sex feminin. Greutatea corporală medie la momentul inițial a fost de 56 kg, variind între 37 și 72 kg. Tabelul 19 prezintă istoricul bolii și caracteristicile de la momentul inițial la pacienții copii și adolescenți înrolați în studiul ALXN1210-PNH-304.

Tabelul 19: Istoricul bolii și caracteristicile la momentul inițial (set complet de analiză)

Parametru	Pacienți neexpuși anterior la inhibitori de complement (N = 5)	Pacienți expuși anterior la eculizumab (N = 8)
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN (%) Mediană (min, max)	(N = 4) 40,05 (6,9, 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2, 85,4)
Valoarea totală a clonei granulocitare HPN (%) Mediană (Min, max)	78,30 (36,8, 99,0)	91,60 (20,3, 97,6)
Număr de pacienți cu transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Număr de transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză Total Mediană (min, max)	10 5,0 (4, 6)	2 1,0 (1, 1)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză Total Mediană (min, max)	14 7,0 (3, 11)	2 2,0 (2, 2)
Pacienți cu orice afecțiuni asociate HPN anterior consimțământului informat, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anemie	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematurie sau hemoglobinurie	2 (40,0)	5 (62,5)
Anemie aplastică	3 (60,0)	1 (12,5)
Insuficiență renală	2 (40,0)	2 (25,0)
Altele ^a	0	1 (12,5)
Valori LDH înainte de tratament (U/l) Mediană (min, max)	588,50 (444, 2269,7)	251,50 (140,5, 487)

^a Alte afecțiuni asociate HPN raportate au fost „infarctul renal și splenic” și „leziuni multiple care vizează un proces embolic”

Notă: Procentajele se bazează pe numărul total de pacienți din fiecare cohortă.

Abrevieri: LDH = lactat dehidrogenază; max = maxim; min = minim; HPN = hemoglobinurie paroxistică nocturnă, pRBC = concentrat eritocitar.

În funcție de greutatea corporală, pacienților li s-a administrat o doză de încărcare de ravulizumab în ziua 1, urmată de un tratament de întreținere în ziua 15 și ulterior o dată la fiecare 8 săptămâni (q8w) la pacienții cu greutatea ≥ 20 kg sau o dată la fiecare 4 săptămâni (q4w) la pacienții cu greutatea < 20 kg. Pentru pacienții care au intrat în studiu în timpul tratamentului cu eculizumab, ziua 1 a tratamentului de studiu a fost planificată să aibă loc la 2 săptămâni de la ultima doză de eculizumab administrată pacientului.

Schema terapeutică pentru ravulizumab în funcție de greutate a determinat inhibarea imediată, completă și susținută a complementului terminal pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni, indiferent de expunerea anterioară la eculizumab. În urma începerii tratamentului cu ravulizumab, concentrațiile serice terapeutice la starea de echilibru ale ravulizumabului au fost atinse imediat după prima doză și menținute de-a lungul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni în ambele cohorte. Nu au existat episoade de hemoliză în cadrul studiului și niciun pacient nu a avut valorile C5 liber de după momentul inițial mai mari de 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Modificarea procentuală medie a valorilor LDH față de valoarea inițială a fost de -47,91% în ziua 183 în cohorta fără expunere anterioară la inhibitori de complement și a rămas stabilă în cohorta cu expunere anterioară la eculizumab pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni. Șaizeci la sută (3/5) dintre pacienții neexpuși anterior la inhibitori de complement și respectiv 75% (6/8) dintre pacienții expuși anterior la eculizumab au atins stabilizarea valorilor hemoglobinei până în săptămâna 26. Evitarea necesității transfuziei a fost atinsă de 84,6% (11/13) dintre pacienți pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni.

Aceste rezultate intermediare de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 20 de mai jos.

Tabelul 20: Rezultate de eficacitate din studiul la pacienții copii și adolescenți cu HPN (ALXN1210-PNH-304) – perioadă de evaluare primară de 26 săptămâni

Criteriu de evaluare	Ravulizumab (neexpuși anterior, N = 5)	Ravulizumab (conversie, N = 8)
LDH- Modificare procentuală față de valoarea inițială Medie (AS)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Evitarea necesității transfuziei Procentaj (ÎI 95%)	60,0 (14,66, 94,73)	100,0 (63,06, 100,00)
Stabilizarea valorilor hemoglobinei Procentaj (ÎI 95%)	60,0 (14,66, 94,73)	75 (34,91, 96,81)
Episoade de hemoliză (%)	0	0

Abrevieri: LDH = lactat dehidrogenază

Rezultatele eficacității pe termen lung până la sfârșitul studiului, cu o durată mediană a tratamentului de 915 de zile, au relevat un răspuns susținut la tratament la pacienții copii și adolescenți cu HPN.

Pe baza datelor din aceste rezultate intermediare, eficacitatea ravulizumabului la pacienții copii și adolescenți cu HPN pare a fi similară cu cea observată la pacienții adulți cu HPN.

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa)

Utilizarea Ultomiris la pacienții copii și adolescenți pentru tratamentul SHUa este sprijinită de dovezi provenite dintr-un studiu clinic la copii și adolescenți (în total au fost înrolați 31 pacienți cu diagnostic documentat de SHUa. Douăzeci și opt de pacienți cu vârsta cuprinsă între 10 luni și 17 ani au fost incluși în setul de analiză complet).

Studiul la pacienții copii și adolescenți cu SHUa (ALXN1210 aHUS 312)

Studiul efectuat la copii și adolescenți a fost un studiu de 26 săptămâni, multicentric, cu un singur braț, de fază 3, și pacienților li s-a permis să intre într-o perioadă de extensie cu durată de până la 4,5 ani.

A fost înrolat un număr total de 24 pacienți care nu au fost expuși anterior la eculizumab, cu diagnostic documentat de SHUa și dovezi de MAT; dintre aceștia, 20 pacienți au fost incluși în setul de analiză complet. Criteriile de înrolare au exclus pacienții cu manifestări de MAT ca urmare a unui deficit de dizintegrină și metaloproteinază cu model de tip 1 al trombospondinei, membrul 13 (ADAMTS13), sindrom hemolitic uremic asociat cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (SHU ECTS) și defect genetic în metabolizarea cobalaminei C. La patru pacienți s-au administrat 1 sau 2 doze, dar apoi aceștia au încetat tratamentul și au fost excluși din setul de analiză complet, întrucât eligibilitatea SHUa nu a fost confirmată. Greutatea corporală medie generală la momentul inițial a fost de 21,2 kg; la momentul inițial, majoritatea pacienților erau în categoria de greutate corporală ≥ 10 și < 20 kg. Majoritatea pacienților (70,0%) au prezentat semne extrarenale (cardiovasculare, pulmonare, la nivelul sistemului nervos central, gastro-intestinale, cutanate, la nivelul mușchilor scheletici) anterioare tratamentului sau simptome de SHUa la momentul inițial. La momentul inițial, 35,0% (n = 7) dintre pacienți aveau BCR stadiul 5.

A fost înrolat un număr total de 10 pacienți, care au efectuat conversia de la tratamentul cu eculizumab la ravulizumab, cu diagnostic documentat de SHUa și manifestări de MAT. Pacienții trebuiau să aibă răspuns clinic la eculizumab înainte de înrolare (adică LDH $< 1,5 \times$ LSN și număr de trombocite $\geq 150000/\mu\text{l}$, și RFG > 30 ml/minut/1,73 m²). În consecință, nu există informații privind utilizarea ravulizumabului la pacienți refractari la eculizumab.

Tabelul 21 prezintă caracteristicile de la momentul inițial la pacienții copii și adolescenți înrolați în studiul ALXN1210-aHUS-312.

Tabelul 21: Caracteristici demografice și de la momentul inițial în studiul ALXN1210-aHUS-312

Parametru	Statistici	Ravulizumab (neexpuși anterior, N = 20)	Ravulizumab (conversie, N = 10)
Vârsta la momentul primei perfuzii (ani) Categorii de vârstă < 2 ani 2 până la < 6 ani 6 până la < 12 ani 12 până la < 18 ani	n (%)	4 (20,0) 9 (45,0) 5 (25,0) 2 (10,0)	1 (10,0) 1 (10,0) 1 (10,0) 7 (70,0)
Sex Masculin	n (%)	8 (40,0)	9 (90,0)
Rasă ^a Amerindiană sau nativă din Alaska Asiatică Neagră sau afroamericană Albă Necunoscută	n (%)	1 (5,0) 5 (25,0) 3 (15,0) 11 (55,0) 1 (5,0)	0 (0,0) 4 (40,0) 1 (10,0) 5 (50,0) 0 (0,0)
Istoric de transplant	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocite sanguine (10 ⁹ /l)	Mediană (min, max)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Hemoglobină (g/l)	Mediană (min, max)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (U/l)	Mediană (min, max)	1963,0 (772, 4985)	206,5 (138,5, 356)
RFG (ml/minut/1,73 m ²)	Mediană (min, max)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Necesitau dializă la momentul inițial	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Notă: Procentele se bazează pe numărul total de pacienți.

^a Pacienții pot avea mai multe rase selectate.

Abrevieri: RFG_e = rata de filtrare glomerulară estimată; LDH = lactat dehidrogenază; max = maxim; min = minim.

Criteriul de evaluare principal a fost răspunsul complet al MAT în perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni, evidențiat prin revenirea la normal a parametrilor hematologici (număr de trombocite $\geq 150 \times 10^9/l$ și LDH $\leq 246 U/l$) și îmbunătățirea cu $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial la pacienții fără expunere anterioară la eculizumab. Pacienții au trebuit să întrunească toate criteriile privind răspunsul complet al MAT în 2 evaluări diferite obținute la interval de cel puțin 4 săptămâni (28 zile) și la oricare dintre măsurătorile intermediare.

Răspunsul complet al MAT a fost observat la 15 dintre cei 20 pacienți fără expunere anterioară la tratament (75,0%) în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 22.

Tabelul 22: Răspunsul complet al MAT și analiza componentelor răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Respondenți	
		n	Procent (Î 95%) ^a
Răspuns complet al MAT	20	15	0,750 (0,509, 0,913)
Componente ale răspunsului complet al MAT			
Normalizarea numărului de trombocite	20	19	0,950 (0,751, 0,999)
Normalizarea valorii LDH	20	18	0,900 (0,683, 0,988)
Îmbunătățire $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial	20	16	0,800 (0,563, 0,943)
Normalizarea valorilor hematologice	20	18	0,900 (0,683, 0,988)

^a Î 95% pentru procent au fost calculate prin metoda aproximării distribuției gaussiene asimptotice cu corecție de continuitate.

Abrevieri: Î = interval de încredere; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.

Răspunsul complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială a fost obținut într-o perioadă de timp mediană de 30 zile (între 15 și 99 zile). Toți pacienții cu răspuns complet al MAT au menținut acest răspuns în timpul perioadei de evaluare inițială, fiind observate îmbunătățiri continue ale funcției renale. O creștere a numărului mediu de trombocite a fost observată rapid după începerea tratamentului cu ravulizumab, acesta crescând de la $71,70 \times 10^9/l$ la momentul inițial la $302,41 \times 10^9/l$ în ziua 8 și s-a menținut la peste $304 \times 10^9/l$ la toate vizitele ulterioare după ziua 22 în perioada de evaluare inițială (26 săptămâni).

Răspunsul complet al MAT a fost observat la încă trei pacienți în timpul perioadei de extensie în zilele 295 pentru 2 pacienți și ziua 351 pentru 1 pacient, ceea ce a condus la atingerea răspunsului MAT complet la 18 dintre cei 20 pacienți copii și adolescenți (90%; Î 95%: 68,3%, 98,8%) până la sfârșitul studiului. Răspunsul fiecărei componente individuale a crescut la 19 dintre cei 20 pacienți (95,0%; Î 95%: 75,1%, 99,9%) în ceea ce privește revenirea la normal a numărului de trombocite, la 19 dintre cei 20 pacienți (95,0%; Î 95%: 75,1%, 99,9%) în ceea ce privește revenirea la normal a valorilor LDH și la 18 dintre cei 20 pacienți (90,0%; Î 95%: 68,3%, 98,8%) în ceea ce privește îmbunătățirea funcției renale.

Toți cei 7 pacienți care au necesitat dializă la intrarea în studiu au putut înceta dializa; 6 dintre aceștia au încetat deja dializa până în ziua 36. Niciun pacient nu a început sau reînceput dializa în timpul studiului. Pentru cei 16 pacienți cu date disponibile la momentul inițial și în săptămâna 52 (ziua 351), 16 pacienți au prezentat o ameliorare a stadiului bolii renale cronice (BRC), comparativ cu momentul inițial. Pacienții cu date disponibile până la sfârșitul studiului au continuat să prezinte ameliorări sau să nu aibă nicio schimbare a stadiului BRC. Îmbunătățirea funcției renale măsurată prin RFG_e a continuat să fie stabilă până la sfârșitul studiului. Tabelul 23 rezumă rezultatele de eficacitate secundară pentru Studiul ALXN1210-aHUS-312.

Tabelul 23: Rezultate secundare de eficacitate pentru perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni a studiului ALXN1210-aHUS-312

Parametri	Studiul ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Parametri hematologici MAT, ziua 183	Valoare observată (n = 17)	Modificare față de momentul inițial (n = 17)
Trombocite sanguine (10 ⁹ /l)		
Medie (AS)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediană	318,00	247,00
LDH seric (U/l)		
Medie (AS)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Mediană	247,00	-1851,50
Creștere a hemoglobinei cu ≥ 20 g/l față de momentul inițial, cu rezultat de confirmare în perioada de evaluare inițială		
n/m	17/20	
procent (Î 95%)*	0,850 (0,621, 0,968)	
Modificare a stadiului BCR față de momentul inițial, ziua 183		
Îmbunătățit ^a		
n/m	15/17	
Procent (Î 95%)*	0,882 (0,636, 0,985)	
Agravat ^b		
n/m	0/11	
Procent (Î 95%)*	0,000 (0,000, 0,285)	
RFGe (ml/minut/1,73 m ²), ziua 183	Valoarea observată (n = 17)	Modificare față de momentul inițial (n = 17)
Medie (AS)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediană	108,0	80,0

Notă: n: numărul de pacienți cu date disponibile pentru evaluarea specifică la vizita din ziua 183. m: numărul de pacienți care au întrunit criteriul specific. Stadiul de boală cronică de rinichi (BCR) este clasificat pe baza National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage (Stadiul de boală cronică de rinichi conform Fundației naționale pentru studiul rinichiului). Stadiul 1 este considerat categoria cea mai favorabilă, în timp ce stadiul 5 este considerat categoria cea mai gravă. Momentul inițial este derivat pe baza ultimei valori disponibile a RFGe înainte de începerea tratamentului. Îmbunătățit/Agravat: comparativ cu BCR la momentul inițial.

*Intervalele de încredere 95% (Î 95%) se bazează pe limitele de încredere exacte conform metodei Clopper-Pearson.

^aExclude pacienții cu BCR stadiul 1 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu poate fi îmbunătățit.

^bExclude pacienții cu stadiul 5 la momentul inițial, deoarece stadiul acesta nu se poate agrava.

Abrevieri: RFGe = rata de filtrare glomerulară estimată; LDH = lactat dehidrogenază; MAT = microangiopatie trombotică.

La pacienții expuși anterior la tratamentul cu eculizumab, conversia la ravulizumab a menținut controlul bolii, așa cum este evidențiat de stabilizarea parametrilor hematologici și renali, fără impact evident asupra siguranței.

Eficacitatea ravulizumabului pentru tratamentul SHUa pare a fi similară la pacienții copii, adolescenți și adulți. Analiza finală a eficacității din cadrul studiului efectuată la toți pacienții copii și adolescenți tratați cu ravulizumab pe o durată mediană a tratamentului de 130,60 săptămâni a confirmat că răspunsurile la tratamentul cu ravulizumab observate în timpul perioadei de evaluare primară s-au menținut pe toată durata studiului.

Miastenia gravis generalizată (MGg)

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ultomiris la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul miasteniei gravis. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ultomiris la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul TSNMO. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Deoarece calea de administrare este perfuzia intravenoasă și forma farmaceutică este soluție, 100% din doza de ravulizumab administrată este considerată biodisponibilă. Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime observate (t_{max}) este prevăzut la finalul perfuziei (FP) sau imediat după FP. Concentrațiile terapeutice la starea de echilibru ale medicamentului sunt atinse după prima doză.

Distribuție

Valoarea medie (abaterea standard [AS]) a volumului central și a volumului de distribuție la starea de echilibru la pacienții adulți, adolescenți și copii cu HPN sau SHUa și la pacienții adulți cu MGg sau TSNMO este prezentată în Tabelul 24.

Metabolizare și eliminare

Fiind un anticorp monoclonal de tip imunoglobulină gama (IgG), se anticipează ca ravulizumabul să fie metabolizat în același fel ca orice IgG endogenă (degradat în peptide de mici dimensiuni și aminoacizi prin intermediul căilor catabolice) și este supus eliminării similare. Ravulizumabul conține doar aminoacizi care apar în mod natural și nu are metaboliți activi cunoscuți. Valorile medii (AS) ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și clearance-ului ravulizumabului la pacienții adulți și copii și adolescenți cu HPN, la pacienții adulți, copii și adolescenți cu SHUa și la pacienții adulți cu MGg sau TSNMO sunt prezentate în Tabelul 24.

Tabelul 24: Volumul central estimat, parametri de distribuție, metabolizare și eliminare după administrarea ravulizumabului

	Pacienți adulți, adolescenți și copii cu HPN	Pacienți adulți, adolescenți și copii cu SHUa	Pacienți adulți, cu MGg	Pacienți adulți, cu TSNMO
Volumul central estimat (litri) Medie (AS)	Adulți: 3,44 (0,66) Copii și adolescenți: 2,87 (0,60)	Adulți: 3,25 (0,61) Copii și adolescenți: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Volumul de distribuție la starea de echilibru (litri) Medie (AS)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Timpul de înjumătățire terminal prin eliminare (zile) Medie (AS)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clearance (litri/zi) Medie (AS)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Abrevieri: SHUa = sindrom hemolitic uremic atipic; MGg = miastenia gravis generalizată; TSNMO = tulburare din spectrul neuromielitei optice; HPN = hemoglobinurie paroxistică nocturnă; AS = abatere standard.

Liniaritate/Non-liniaritate

Pe parcursul intervalului de doze și schemei de administrare studiate, ravulizumab a demonstrat o farmacocinetică (FC) proporțională cu doza și liniară în timp.

Grupe speciale de pacienți

Greutate

Greutatea corporală este o covariabilă semnificativă la pacienții cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO, ceea ce determină expuneri mai mici la pacienții cu greutate mai mare. Dozele în funcție de greutate sunt propuse la pct. 4.2, Tabelul 1, Tabelul 3 și Tabelul 4.

Nu au fost desfășurate studii formale privind efectul sexului, rasei, vârstei (vârstnici), insuficienței hepatice sau renale asupra farmacocineticii ravulizumabului. Cu toate acestea, pe baza evaluării FC populaționale, nu a fost identificat niciun impact al sexului, vârstei, rasei sau funcției hepatice sau renale asupra farmacocineticii ravulizumabului la subiecții voluntari sănătoși studiați și la pacienții cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO și, ca rezultat, nu se consideră necesară ajustarea dozei.

Farmacocinetica ravulizumabului a fost studiată la pacienți cu SHUa cu diferite grade de insuficiență renală, inclusiv la pacienți cărora li se efectua dializă. Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește parametrii farmacocinetici observați la aceste subgrupe de pacienți, inclusiv la pacienții cu proteinurie.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-au efectuat studii cu ravulizumab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale, dar au fost efectuate studii la șoareci cu anticorp inhibitor al complementului BB5.1 surogat murin. Nu au fost observate reacții sau reacții adverse clare legate de tratament în cadrul studiilor efectuate la șoareci cu surogat murin privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Atunci când expunerea maternă la anticorp a avut loc în timpul organogenezei, au fost observate două cazuri de displazie retiniană și un caz de hernie ombilicală în rândul celor 230 de pui născuți din mame expuse la dozele mai mari de anticorp (aproximativ de 4 ori mai mari decât doza maximă de ravulizumab recomandată la om, pe baza unei comparații a greutateii corporale); cu toate acestea, expunerea nu a crescut avortul sau decesul neonatal.

Nu s-au efectuat studii la animale pentru a evalua potențialul genotoxic și carcinogen al ravulizumabului.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor non-clinice care au utilizat o moleculă surogat murină, BB5.1, la șoareci.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Fosfat de sodiu monobazic monohidrat
Polisorbat 80
Arginină
Sucroză
Apă pentru preparate injectabile

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat
Fosfat de sodiu monobazic monohidrat
Clorură de sodiu
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Pentru diluare trebuie utilizată doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, ca solvent.

6.3 Perioada de valabilitate

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

18 luni.

După diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a medicamentului diluat au fost demonstrate până la 24 ore, la 2°C-8°C și până la 4 ore, la temperatura ambientală.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

30 luni.

După diluare, medicamentul trebuie utilizat imediat. Cu toate acestea, stabilitatea chimică și fizică a medicamentului diluat au fost demonstrate până la 24 ore, la 2°C-8°C și până la 6 ore, la temperatura ambientală.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C)

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul exterior, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimea ambalajului este de un flacon.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

3 ml de concentrat steril într-un flacon (sticlă de tip I) cu un dop și un sigiliu.

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

11 ml de concentrat steril într-un flacon (sticlă de tip I) cu un dop și un sigiliu.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

30 ml de concentrat steril într-un flacon (sticlă de tip I) cu un dop și un sigiliu.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat strict pentru o singură utilizare.

Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament necesită diluare până la o concentrație finală de 50 mg/ml.

Trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică.

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie preparat după cum urmează:

1. Numărul de flacoane pentru diluare este determinat pe baza greutății individuale a pacientului și a dozei prescrise, vezi pct. 4.2
2. Înainte de diluare, soluția din flacoane trebuie inspectată vizual; soluția nu trebuie să prezinte particule sau precipitate. A nu se utiliza dacă se observă particule sau precipitate.
3. Volumul de medicament calculat este extras din numărul corespunzător de flacoane și diluat într-o pungă de perfuzie utilizând clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă ca solvent. Vezi mai jos tabelele de referință pentru administrare. Medicamentul trebuie amestecat ușor. A nu se agita.
4. După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.
5. Soluția preparată trebuie administrată imediat după preparare sau să fie păstrată la o temperatură de 2°C-8°C. Dacă se păstrează la 2°C-8°C, soluția diluată trebuie lăsată să se încălzească până la temperatura camerei înainte de administrare. A nu se administra sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. A se vedea Tabelul 5 și Tabelul 6 pentru durata minimă a perfuziei. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unui filtru de 0,2 μm.
6. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat după diluare, timpul de păstrare nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C – 8°C sau 4 ore la temperatura camerei, luând în considerare timpul de perfuzie preconizat.

Tabelul 25: Tabel de referință pentru administrarea dozei de încărcare în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doza de încărcare (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 10 până la < 20	600	6	6	12
≥ 20 până la < 30	900	9	9	18
≥ 30 până la < 40	1200	12	12	24
≥ 40 până la < 60	2400	24	24	48
≥ 60 până la < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

Tabelul 26: Tabel de referință pentru administrarea dozei de întreținere în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doza de întreținere (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 10 până la < 20	600	6	6	12
≥ 20 până la < 30	2100	21	21	42
≥ 30 până la < 40	2700	27	27	54
≥ 40 până la < 60	3000	30	30	60
≥ 60 până la < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

Tabelul 27: Tabel de referință pentru administrarea dozei suplimentare în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doza suplimentară (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 40 până la < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
≥ 60 până la < 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 Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Acest medicament necesită diluare până la o concentrație finală de 5 mg/ml.

Trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică.

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie preparat după cum urmează:

1. Numărul de flacoane pentru diluare este determinat pe baza greutateii individuale a pacientului și a dozei prescrise, vezi pct. 4.2.
2. Înainte de diluare, soluția din flacoane trebuie inspectată vizual; soluția nu trebuie să prezinte particule sau precipitate. A nu se utiliza dacă se observă particule sau precipitate.
3. Volumul de medicament calculat este extras din numărul corespunzător de flacoane și diluat într-o pungă de perfuzie utilizând clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă ca solvent. Vezi mai jos tabelele de referință pentru administrare. Medicamentul trebuie amestecat ușor. A nu se agita.
4. După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 5 mg/ml.
5. Soluția preparată trebuie administrată imediat după preparare sau să fie păstrată la o temperatură de 2°C-8°C. Dacă se păstrează la 2°C-8°C, soluția diluată trebuie lăsată să se încălzească până la temperatura camerei înainte de administrare. A nu se administra sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. A se vedea Tabelul 7 și Tabelul 8 pentru durata minimă a perfuziei. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unui filtru de 0,2 μm.
6. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat după diluare, timpul de păstrare nu trebuie să depășească 24 ore, la 2°C – 8°C sau 6 ore la temperatura camerei, luând în considerare timpul de perfuzie preconizat.

Tabelul 28: Tabel de referință pentru administrarea dozei de încărcare în cazul Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de încărcare (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 10 până la < 20	600	60	60	120
≥ 20 până la < 30	900	90	90	180
≥ 30 până la < 40	1200	120	120	240
≥ 40 până la < 60	2400	240	240	480
≥ 60 până la < 100	2700	270	270	540
≥ 100	3000	300	300	600

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

Tabelul 29: Tabel de referință pentru administrarea dozei de întreținere în cazul Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de întreținere (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 10 până la < 20	600	60	60	120
≥ 20 până la < 30	2100	210	210	420
≥ 30 până la < 40	2700	270	270	540

≥ 40 până la < 60	3000	300	300	600
≥ 60 până la < 100	3300	330	330	660
≥ 100	3600	360	360	720

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

Tabelul 30: Tabel de referință pentru administrarea dozei suplimentare în cazul Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doza suplimentară (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 40 până la < 60	600	60	60	120
	1200	120	120	240
	1500	150	150	300
≥ 60 până la < 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 Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 iulie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 aprilie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies U.S.A., Inc.
6051 George Watts Hill Drive
Research Triangle Park, North Carolina 27709
STATELE UNITE ALE AMERICII

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
STATELE UNITE ALE AMERICII

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

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

Înainte de lansarea pe piață/utilizarea Ultomiris în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să stabilească, de comun acord cu autoritatea națională competentă, conținutul și formatul programului educativ și de distribuție controlată, inclusiv căile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului.

Programul educativ și cel de distribuție controlată au ca scop educarea și instruirea profesioniștilor din domeniul sănătății/pacienților cu privire la depistarea, monitorizarea atentă și/sau abordarea terapeutică adecvată a problemelor de siguranță selectate asociate cu Ultomiris.

DAPP se va asigura că, în fiecare stat membru în care Ultomiris este pus pe piață, se va pune la dispoziția/se va furniza tuturor profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților care se așteaptă să prescrie, să elibereze sau să utilizeze Ultomiris următorul pachet educațional, care va fi distribuit prin intermediul organizațiilor profesionale:

- Materialul educațional pentru medic
- Setul de informare pentru pacient/părinte

Materialul educațional pentru medic trebuie să conțină:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății

• Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății va conține următoarele elemente principale:

- Abordarea riscurilor de infecție meningococică, hemoliză gravă după încetarea administrării tratamentului la pacienții cu HPN, complicații severe ale MAT la pacienții cu SHUa după încetarea administrării ravulizumabului, imunogenitate, infecții grave, neoplasme maligne și anomalii hematologice la pacienții cu HPN, utilizarea la femeile

gravide și care alăptează.

- Tratamentul cu ravulizumab crește riscul de apariție a infecțiilor cu *N. meningitidis*.
- Toți pacienții trebuie monitorizați pentru a se observa eventualele semne de meningită.
- Necesitatea ca pacienții să fie vaccinați contra *N. meningitidis* cu două săptămâni înainte de administrarea ravulizumab și/sau să li se administreze tratament profilactic cu antibiotice.
- Riscul de imunogenitate și sfaturi referitoare la monitorizarea post-perfuzare.
- Riscul de dezvoltare a anticorpilor la ravulizumab.
- Nu sunt disponibile date clinice cu privire la sarcinile expuse. Ravulizumab trebuie administrat la o femeie gravidă numai în caz de clară necesitate. Necesitatea ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la opt luni după tratament. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul și până la opt luni după tratament.
- Riscul de hemoliză gravă ca urmare a încetării tratamentului cu ravulizumab și a amânării administrării, criteriile de administrare, monitorizarea post-tratament necesară și modul de abordare terapeutică propus (numai pentru HPN).
- Riscul complicațiilor severe ale MAT ca urmare a încetării tratamentului cu ravulizumab și a amânării administrării, semnele, simptomele, monitorizarea și modul de abordare terapeutică propus (numai pentru SHUa).
- Necesitatea de a explica pacienților și de a se asigura că aceștia au înțeles următoarele informații:
 - riscul tratamentului cu ravulizumab (inclusiv riscurile potențiale de neoplasme maligne și anomalii hematologice la pacienții cu HPN și infecții grave)
 - semnele și simptomele caracteristice pentru infecția meningococică și măsurile care trebuie luate
 - ghidurile pentru pacient/părinte și conținutul acestora
 - necesitatea de a purta asupra lor cardul pacientului și de a informa toate cadrele medicale cu privire la tratamentul cu ravulizumab
 - necesitatea vaccinărilor pre-tratament/profilaxiei cu antibiotice
 - înscrierea în registrele HPN și SHUa
- Detaliile registrului HPN, registrului SHUa și modalitatea de introducere a pacienților

Setul de informare pentru pacient/părinte trebuie să conțină:

- Prospectul
- Un ghid pentru pacient
- Un ghid pentru părinte
- Un card al pacientului
- **Ghidul pentru pacient** va conține următoarele mesaje principale:
 - Abordarea riscurilor de infecție meningococică, hemoliză gravă după încetarea administrării tratamentului la pacienții cu HPN, complicațiile severe ale MAT la pacienții cu SHUa după încetarea administrării de ravulizumab, imunogenitate, infecții grave, neoplasme maligne și anomalii hematologice la pacienții cu HPN, utilizarea la femeile gravide și care alăptează.
 - Tratamentul cu ravulizumab crește riscul de apariție a infecțiilor cu *N. meningitidis*.
 - Semnele și simptomele infecțiilor meningococice și necesitatea de a obține asistență medicală de urgență.
 - Cardul pacientului și necesitatea de a-l avea asupra sa și de a informa toți profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la faptul că se află în tratament cu ravulizumab.
 - Importanța vaccinării antimeningococice înainte de începerea tratamentului și/sau de administrare a măsurilor profilactice cu antibiotice.
 - Riscul de imunogenitate asociat cu ravulizumab, inclusiv anafilaxie, și necesitatea monitorizării clinice post-perfuzare.
 - Necesitatea ca femeile aflate la vârsta fertilă să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul și până la opt luni după tratament și ca alăptarea să fie întreruptă în timpul și până la opt luni după tratament.
 - Riscul de hemoliză severă în urma încetării/amânării administrărilor ravulizumab, semnele și simptomele acestora, precum și recomandarea de a solicita consultul cadrului medical care a prescris ravulizumab înainte de a înceta/amâna administrările ravulizumab

- (numai pentru HPN).
- Riscul complicațiilor severe ale MAT ca urmare a încetării/amânării administrării de ravulizumab, semnele și simptomele acestora, precum și recomandarea de a solicita consultul cadrului medical care a prescris ravulizumab înainte de a înceta/amâna administrarea de ravulizumab (numai pentru SHUa).
- Riscurile potențiale de infecții grave, altele decât cele cu *Neisseria*, și de neoplasme maligne și anomalii hematologice la pacienții cu HPN tratați cu ravulizumab.
- Înscrierea în registrele HPN și SHUa.
- **Ghidul pentru părinte** (furnizat împreună cu ghidul pacientului) va conține următoarele mesaje principale:
 - Abordarea riscurilor de infecție meningococică și de infecții grave la sugari și copii.
- **Cardul pacientului** va conține următoarele mesaje principale:
 - Semnele și simptomele infecției meningococice
 - Avertismentul de a se adresa imediat unui medic în cazul prezenței celor de mai sus
 - Precizarea că pacientul este tratat cu ravulizumab
 - Detalii de contact prin intermediul cărora un profesionist din domeniul sănătății poate obține mai multe informații
 - Cardul pacientului trebuie păstrat timp de 8 luni după administrarea ultimei doze de ravulizumab.

DAPP trebuie să trimită anual medicilor prescriptori sau farmaciștilor care eliberează ravulizumab o atenționare, pentru ca medicul/farmacistul să verifice dacă (re)vaccinarea împotriva *Neisseria meningitidis* este necesară la pacienții săi tratați cu ravulizumab.

DAPP trebuie să se asigure că, în fiecare stat membru în care este pus pe piață Ultomiris, este pus în aplicare un sistem de control al distribuției Ultomiris care cuprinde măsuri de reducere la minimum a riscului mai stricte decât cele de rutină. Următoarele cerințe trebuie îndeplinite înainte de eliberarea medicamentului:

- Depunerea unei confirmări scrise a vaccinării pacientului împotriva tuturor serotipurilor disponibile de *N. meningitidis* care sunt implicate în infecția meningococică și/sau a tratamentului profilactic cu antibiotice, în conformitate cu ghidul de vaccinare la nivel național.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie 300 mg/30 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
ravulizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de 30 ml conține ravulizumab 300 mg.
(10 mg/ml)

După diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, concentrația finală a soluției este de 5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, clorură de sodiu, polisorbat 80 și apă pentru preparate injectabile.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă, după diluare.
A nu se amesteca cu Ultomiris 1100 mg/11 ml (100 mg/ml) sau Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1371/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon pentru o singură utilizare din sticlă de tip I de 300 mg/30 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat steril
ravulizumab
(10 mg/ml)
i.v. după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie 1100 mg/11 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
ravulizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 11 ml conține ravulizumab 1100 mg.
(100 mg/ml)

După diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, concentrația finală a soluției este de 50 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, polisorbit 80, arginină, sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după diluare.

A nu se amesteca cu Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1371/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon pentru o singură utilizare din sticlă de tip I de 1100 mg/11 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat steril
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie 300 mg/3 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
ravulizumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon de 3 ml conține 300 mg de ravulizumab.
(100 mg/ml)

După diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, concentrația finală a soluției este de 50 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, polisorbit 80, arginină, sucroză și apă pentru preparate injectabile.

Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă, după diluare.

A nu se amesteca cu Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1371/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

Flacon pentru o singură utilizare din sticlă de tip I de 300 mg/3 ml

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat steril
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. după diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ravulizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ultomiris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ultomiris
3. Cum să utilizați Ultomiris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ultomiris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ultomiris și pentru ce se utilizează

Ce este Ultomiris

Ultomiris este un medicament care conține substanța activă ravulizumab și aparține unui grup de medicamente numite anticorpi monoclonali, care se leagă de o țintă specifică din organism. Ravulizumabul a fost conceput pentru a se lega de proteina complementului C5, care face parte din sistemul de apărare al organismului, denumit „sistemul complement”.

Pentru ce se utilizează Ultomiris

Ultomiris este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 10 kg și peste, cu o boală denumită hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), inclusiv pacienți netratați cu inhibitor de complement și pacienți cărora li s-a administrat eculizumab cel puțin în timpul ultimelor 6 luni. La pacienții cu HPN, sistemul complement este hiperactiv și atacă celulele roșii din sânge, ceea ce poate duce la un număr scăzut de celule în sânge (anemie), oboseală, dificultăți în activitățile obișnuite, durere, durere abdominală, urină de culoare închisă, scurtare a respirației, dificultate la înghițire, disfuncție erectilă și cheaguri de sânge. Prin legarea de proteina complementului C5 și blocarea acesteia, acest medicament poate împiedica proteinele complementului să atace celulele roșii din sânge, controlând astfel simptomele bolii.

De asemenea, Ultomiris este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 10 kg și peste, care au o boală ce afectează sistemul circulator al sângelui și rinichii, numită sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), inclusiv pacienți netratați cu inhibitor de complement și pacienți cărora li s-a administrat eculizumab cel puțin în timpul ultimelor 3 luni. La pacienții cu SHUa, rinichii și vasele de sânge, precum și trombocitele, se pot inflama, ceea ce duce la scăderea numărului de celule din sânge (trombocitopenie și anemie), scăderea sau pierderea funcției renale, cheaguri de sânge, oboseală și dificultăți în funcționarea organismului. Ultomiris poate bloca răspunsul inflamator al organismului și capacitatea acestuia de a ataca și a distruge propriile vase de sânge vulnerabile, controlând astfel simptomele bolii, inclusiv afectarea rinichilor.

Ultomiris este de asemenea utilizat la pacienții adulți cu un anumit tip de boală care afectează mușchii, denumită miastenia gravis generalizată (MGg). La pacienții cu MGg, sistemul imunitar poate ataca și

produce leziuni la nivelul mușchilor, ceea ce poate duce la slăbiciune musculară profundă, tulburări de vedere și mobilitate, dificultate în respirație, oboseală extremă, risc de aspirație și incapacitate marcată de a efectua activitățile zilnice. Ultomiris poate bloca răspunsul inflamator al corpului și capacitatea acestuia de a ataca și distruge proprii mușchi, pentru a îmbunătăți contracția musculară, reducând astfel simptomele de boală și impactul bolii asupra activităților zilnice. Ultomiris este indicat în mod specific pentru pacienții care rămân simptomatici în pofida administrării altor tratamente.

Ultomiris este de asemenea utilizat la pacienții adulți cu o boală a sistemului nervos central care afectează în principal nervii optici (ai ochilor) și măduva spinării, denumită tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO). La pacienții cu TSNMO, nervii optici și măduva spinării sunt atacate și lezate de sistemul imunitar care nu funcționează corespunzător, ceea ce poate duce la pierderea vederii la nivelul unuia sau ambilor ochi, slăbiciune sau pierderea capacității de mișcare a picioarelor sau a brațelor, spasme dureroase, pierderea sensibilității, probleme de funcționare a vezicii urinare și intestinelor și dificultăți marcate în activitățile zilnice. Ultomiris poate bloca răspunsul imun necorespunzător al corpului și capacitatea acestuia de a ataca și distruge proprii săi nervi optici și măduvă a spinării, ceea ce reduce riscul unei recidive sau al unei crize de TSNMO.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ultomiris

Nu utilizați Ultomiris

- dacă sunteți alergic la ravulizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă nu ați fost vaccinat împotriva infecției meningococice.
- dacă aveți o infecție meningococică.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ultomiris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Simptomele infecțiilor meningococice și ale altor infecții cu *Neisseria*

Deoarece medicamentul blochează sistemul complement, care face parte din apărarea organismului împotriva infecției, utilizarea Ultomiris crește riscul dumneavoastră de infecție meningococică cauzată de *Neisseria meningitidis*. Acestea sunt infecții severe ale membranelor de la nivelul creierului, care pot cauza inflamația creierului (encefalită) și se pot răspândi în tot sângele și în întregul organism (sepsis).

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, pentru a vă asigura că vi se efectuează vaccinarea împotriva *Neisseria meningitidis* cu cel puțin 2 săptămâni înaintea începerii tratamentului. Dacă nu puteți fi vaccinat cu 2 săptămâni înainte, pentru a reduce riscul de infecție, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice până la 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat. Asigurați-vă că schema dumneavoastră de vaccinare meningococică este la zi. De asemenea, trebuie să fiți conștient că vaccinarea poate să nu prevină întotdeauna acest tip de infecție. Conform recomandărilor naționale, medicul dumneavoastră poate considera că aveți nevoie de măsuri suplimentare pentru prevenirea infecției.

Simptomele infecției meningococice

Având în vedere importanța identificării rapide și tratării infecției meningococice la pacienții tratați cu Ultomiris, vi se va furniza un „Card al pacientului” pe care trebuie să îl purtați în permanență asupra dumneavoastră, care enumeră semnele și simptomele relevante ale infecției meningococice/sepsisului cu meningococ/encefalitei meningococice.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră:

- durere de cap însoțită de greață sau vărsături
- durere de cap și febră
- durere de cap însoțită de rigiditatea gâtului sau a spatelui
- febră

- febră și erupție trecătoare pe piele
- confuzie
- dureri musculare și simptome asemănătoare gripei
- sensibilitate a ochilor la lumină

Tratamentul infecției meningococice în timpul călătoriilor

În cazul în care călătoriți într-o regiune de unde nu puteți să îl contactați pe medicul dumneavoastră sau dacă veți fi în incapacitate temporară de a primi tratament medical, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un antibiotic împotriva *Neisseria meningitidis*, pe care să îl aveți la dumneavoastră. Dacă manifestați oricare dintre simptomele descrise mai sus, trebuie să urmați cura de antibiotice, așa cum v-a fost prescrisă. Trebuie să țineți cont de faptul că trebuie, totuși, să vă prezentați la un consult la medic imediat ce acest lucru este posibil, chiar dacă vă simțiți mai bine după ce ați luat antibioticele.

Infecții

Înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, informați medicul dumneavoastră dacă aveți orice alte infecții.

Reacții asociate perfuziei

Atunci când se administrează Ultomiris, puteți manifesta reacții la perfuzie (picurare) (reacție asociată perfuziei), cum sunt durere de cap, durere la nivelul zonei inferioare a spatelui și durere asociată perfuziei. Unii pacienți pot manifesta reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie, o reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețeli).

Copii și adolescenți

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor determinate de *Haemophilus influenzae* și pneumococi.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste, cu toate că experiența cu Ultomiris la pacienți vârstnici cu HPN, SHUa sau TSNMO în studiile clinice este limitată.

Ultomiris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Nu se cunosc efectele medicamentului asupra copilului nenăscut. Prin urmare, femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 luni după tratament.

Sarcina/Alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Ultomiris nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ultomiris conține sodiu

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru soluție injectabilă, acest medicament conține 2,65 g sodiu (componentă principală stabilă/sare de masă) în 720 ml la doza maximă. Aceasta este echivalentă cu 133% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS pentru un adult. Trebuie să luați în considerare acest lucru dacă urmați o dietă cu conținut controlat de sodiu.

Ultomiris conține polisorbate

Acest medicament conține polisorbate 80 6,0 mg în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 0,2 mg/ml. Polisorbatiile pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Ultomiris

Cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, medicul dumneavoastră vă va administra un vaccin împotriva infecțiilor meningococice, dacă nu vi s-a administrat unul anterior sau dacă vaccinarea dumneavoastră este prea veche. Dacă nu puteți fi vaccinat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice pentru a reduce riscul de infecție până la 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat.

În cazul în care copilul dumneavoastră are vârsta sub 18 ani, medicul dumneavoastră îi va administra un vaccin (dacă nu i s-a efectuat deja vaccinarea) împotriva infecțiilor determinate de *Haemophilus influenzae* și pneumococi, conform recomandărilor naționale privind vaccinarea pentru fiecare grupă de vârstă.

Instrucțiuni pentru o utilizare corespunzătoare

Doza dumneavoastră de Ultomiris va fi calculată de către medicul dumneavoastră, în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, așa cum se arată în Tabelul 1. Prima doză este doza de încărcare. La două săptămâni după administrarea dozei dumneavoastră de încărcare, vi se va administra o doză de întreținere de Ultomiris, iar aceasta va fi repetată la un interval de 8 săptămâni la pacienți cu greutatea peste 20 kg și la un interval de 4 săptămâni la pacienți cu greutatea sub 20 kg.

Dacă în trecut vi s-a administrat un alt medicament pentru HPN, SHUa, MGg sau TSNMO, numit eculizumab, doza de încărcare trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu eculizumab.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru Ultomiris, dozele fiind bazate pe greutate

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)
de la 10 până la mai puțin de 20 ^a	600	600
de la 20 până la mai puțin de 30 ^a	900	2100
de la 30 până la mai puțin de 40 ^a	1200	2700
de la 40 până la mai puțin de 60	2400	3000
de la 60 până la mai puțin de 100	2700	3300
peste 100	3000	3600

^a Numai pentru pacienți cu HPN și SHUa.

Ultomiris se administrează prin perfuzie (picurare) în venă. Perfuzia va dura aproximativ 2 ore.

Dacă vi se administrează mai mult Ultomiris decât trebuie

Dacă bănuiți că vi s-a administrat accidental o doză mai mare de Ultomiris decât cea prescrisă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Dacă omiteți o programare pentru administrarea Ultomiris

Dacă omiteți o programare, contactați imediat medicul dumneavoastră pentru recomandări și consultați secțiunea de mai jos „Dacă încetați să utilizați Ultomiris”.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru HPN

Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția, cu o severitate mai mare, a simptomelor dumneavoastră de HPN. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre

posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape timp de cel puțin 16 săptămâni.

Riscurile încetării tratamentului cu Ultomiris includ o creștere a gradului de distrugere a celulelor roșii din sângele dumneavoastră, care poate cauza:

- o creștere a concentrațiilor lactat-dehidrogenazei (LDH), un parametru de laborator care indică distrugerea celulelor roșii,
- o scădere semnificativă a numărului celulelor roșii din sângele dumneavoastră (anemie),
- urină închisă la culoare,
- oboseală,
- durere abdominală,
- dificultăți de respirație,
- dificultăți la înghițire,
- disfuncție erectilă (impotență),
- confuzie sau modificare a gradului dumneavoastră de vigilență,
- durere în piept sau angină pectorală,
- o creștere a concentrațiilor serice de creatinină (probleme cu rinichii dumneavoastră) sau
- tromboză (coagularea sângelui).

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru SHUa

Întreruperea sau terminarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția simptomelor dumneavoastră de SHUa. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori să vă monitorizeze îndeaproape.

Riscurile încetării tratamentului cu Ultomiris includ o creștere a gradului de deteriorare a vaselor mici de sânge, care poate cauza:

- o scădere semnificativă a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (trombocitopenie),
- o creștere semnificativă a gradului de distrugere a celulelor roșii din sângele dumneavoastră,
- o creștere a concentrațiilor lactat-dehidrogenazei (LDH), un parametru de laborator care indică distrugerea celulelor roșii,
- urinare scăzută (probleme cu rinichii dumneavoastră),
- o creștere a concentrațiilor serice de creatinină (probleme cu rinichii dumneavoastră),
- confuzie sau modificare a gradului dumneavoastră de vigilență,
- modificare a vederii,
- durere în piept sau angină pectorală,
- dificultăți de respirație,
- durere abdominală, diaree, sau
- tromboză (coagularea sângelui).

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru MGg

Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția simptomelor dumneavoastră de MGg. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să utilizați Ultomiris. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori de asemenea să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru TSNMO

Întreruperea sau oprirea tratamentului cu Ultomiris poate cauza apariția recidivei TSNMO. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să utilizați Ultomiris. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori de asemenea să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului cu Ultomiris înainte de acesta.

Reacții adverse grave

Cea mai gravă reacție adversă este infecția meningococică, inclusiv sepsis cu meningococ și encefalită meningococică.

Dacă manifestați oricare dintre simptomele infecției meningococice (vezi pct. 2 Simptomele infecției meningococice), trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Dacă nu sunteți sigur ce reprezintă reacțiile adverse de mai jos, rugați-l pe medicul dumneavoastră să vi le explice.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Durere de cap
- Amețeli
- Diaree, greață, durere abdominală
- Febră, senzație de oboseală (fatigabilitate)
- Infecție la nivelul tractului respirator superior
- Răceală comună (rinofaringită)
- Durere de spate, durere de articulații (artralgie)
- Infecție la nivelul tractului urinar

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Vărsături, disconfort la nivelul stomacului după mese (dispepsie)
- Urticarie, erupție trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii (prurit)
- Durere musculară (mialgie) și spasme musculare
- Boală asemănătoare gripei, frisoane, slăbiciune (astenie)
- Reacție asociată perfuziei
- Reacție alergică (hipersensibilitate)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Infecție meningococică
- Reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețeli (reacție anafilactică)
- Infecție gonococică diseminată

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ultomiris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, medicamentul trebuie utilizat imediat sau în interval de 24 ore dacă este păstrat la frigider sau în interval de 6 ore dacă este păstrat la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ultomiris

- Substanța activă este ravulizumab. Fiecare flacon de soluție conține ravulizumab 300 mg.
- Celelalte componente sunt: fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, clorură de sodiu, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

Acest medicament conține sodiu (vezi pct. 2 „Ultomiris conține sodiu”).

Cum arată Ultomiris și conținutul ambalajului

Ultomiris se prezintă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (30 ml într-un flacon – mărime a ambalajului de 1 flacon).

Ultomiris este o soluție limpede până la translucidă, transparentă până la ușor albicioasă, lipsită practic de particule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium

Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB

Tlf.: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

Alexion Pharma Germany GmbH

Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300

Eesti

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

España

Alexion Pharma Spain, S.L.

Tel: +34 93 272 30 05

France

Alexion Pharma France SAS

Tél: +33 1 47 32 36 21

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Sími: +46 0 8 557 727 50

Italia

Alexion Pharma Italy srl

Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS

Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.

Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

Alexion Pharma Nordics AB

Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH

Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em

Portugal

Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB

Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +46 0 8 557 727 50

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății **Manipularea Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă**

1- Cum este furnizat Ultomiris?

Fiecare flacon de Ultomiris conține 300 mg de substanță activă în 30 ml soluție de medicament.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

2- Înainte de administrare

Diluarea trebuie efectuată în conformitate cu regulile bunelor practici, în special cu respectarea condițiilor de asepsie.

În absența studiilor de compatibilitate, Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ultomiris 300 mg/3 ml sau 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă.

Ultomiris trebuie preparat pentru administrare de către un profesionist calificat din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

- Inspectați vizual soluția de Ultomiris pentru depistarea particulelor și modificărilor de culoare.
- Extrageți cantitatea necesară de Ultomiris din flacon(oane), utilizând o seringă sterilă.
- Transferați doza recomandată într-o pungă de perfuzie.
- Diluați Ultomiris până la o concentrație finală de 5 mg/ml (concentrația inițială împărțită la 2) adăugând la perfuzie cantitatea corespunzătoare de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, conform instrucțiunilor furnizate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Tabel de referință pentru administrarea dozei de încărcare

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de încărcare (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 până la < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 până la < 40 ^c	1200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 până la < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 până la < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

^c Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 2: Tabel de referință pentru administrarea dozei de întreținere

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de întreținere (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 până la < 30 ^c	2100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 până la < 40 ^c	2700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 până la < 60	3000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 până la < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

^c Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 3: Tabel de referință pentru administrarea dozei suplimentare

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză suplimentară (mg)	Volum ULTOMIRIS (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 40 până la < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1200	120	120	240	60 (1,0)
	1500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 până la < 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 Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

- Agitați ușor punga de perfuzie care conține soluția de Ultomiris diluată, pentru a asigura o amestecare riguroasă a medicamentului și solventului. Ultomiris nu trebuie agitat puternic.
- Soluția diluată trebuie lăsată să se încălzească la temperatura ambientală (18°C–25°C) înainte de administrare, prin expunerea la aerul ambiental timp de aproximativ 30 minute.
- Soluția diluată nu trebuie încălzită în cuptorul cu microunde sau utilizând orice altă sursă de căldură, alta decât temperatura ambientală existentă.
- Aruncați orice parte neutilizată rămasă într-un flacon.
- Soluția preparată trebuie administrată imediat după preparare. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unui filtru de 0,2 μm.
- Dacă medicamentul nu este utilizat imediat după diluare, timpul de păstrare nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C – 8°C sau 6 ore la temperatura camerei, luând în considerare și timpul de perfuzie preconizat.

3- Administrare

- A nu se administra Ultomiris sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Ultomiris trebuie administrat doar sub formă de perfuzie intravenoasă.
- Soluția diluată de Ultomiris trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în interval de aproximativ 2 ore, utilizând o pompă de tip seringă sau o pompă de perfuzie. Nu este necesară protejarea soluției diluate de Ultomiris împotriva luminii în timpul administrării la pacient.

Pacientul trebuie monitorizat timp de o oră după perfuzie. Dacă apare un eveniment advers în timpul administrării Ultomiris, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei medicului.

4- Precauții speciale de manipulare și păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ravulizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ultomiris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ultomiris
3. Cum să utilizați Ultomiris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ultomiris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ultomiris și pentru ce se utilizează

Ce este Ultomiris

Ultomiris este un medicament care conține substanța activă ravulizumab și aparține unui grup de medicamente numite anticorpi monoclonali, care se leagă de o țintă specifică din organism. Ravulizumabul a fost conceput pentru a se lega de proteina complementului C5, care face parte din sistemul de apărare al organismului, denumit „sistemul complement”.

Pentru ce se utilizează Ultomiris

Ultomiris este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 10 kg și peste, cu o boală denumită hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), inclusiv pacienți netratați cu inhibitor complementar și pacienți cărora li s-a administrat eculizumab pentru cel puțin ultimele 6 luni. La pacienții cu HPN, sistemul complement este hiperactiv și atacă celulele roșii din sânge, ceea ce poate duce la un număr scăzut de celule în sânge (anemie), oboseală, dificultăți în activitățile obișnuite, durere, durere abdominală, urină de culoare închisă, scurtare a respirației, dificultate la înghițire, disfuncție erectilă și cheaguri de sânge. Prin legarea de proteina complementului C5 și blocarea acesteia, acest medicament poate împiedica proteinele complementului să atace celulele roșii din sânge, controlând astfel simptomele bolii.

De asemenea, Ultomiris este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 10 kg și peste, care au o boală ce afectează sistemul circulator al sângelui și rinichii, numită sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), inclusiv pacienți netratați cu inhibitor complementar și pacienți cărora li s-a administrat eculizumab pentru cel puțin ultimele 3 luni. La pacienții cu SHUa, rinichii și vasele de sânge, precum și trombocitele, se pot inflama, ceea ce duce la scăderea numărului de celule din sânge (trombocitopenie și anemie), scăderea sau pierderea funcției renale, cheaguri de sânge, oboseală și dificultăți în funcționarea organismului. Ultomiris poate bloca răspunsul inflamator al organismului și capacitatea acestuia de a ataca și a distruge propriile vase de sânge vulnerabile, controlând astfel simptomele bolii, inclusiv afectarea rinichilor.

Ultomiris este de asemenea utilizat la pacienții adulți cu un anumit tip de boală care afectează mușchii, denumită miastenia gravis generalizată (MGg). La pacienții cu MGg, sistemul imunitar poate ataca și

produce leziuni la nivelul mușchilor, ceea ce poate duce la slăbiciune musculară profundă, tulburări de vedere și mobilitate, dificultate respiratorie, oboseală extremă, risc de aspirație și incapacitatea marcată de a efectua activitățile zilnice. Ultomiris poate bloca răspunsul inflamator al corpului și capacitatea acestuia de a ataca și distruge proprii mușchi, pentru a îmbunătăți contracția musculară, reducând astfel simptomele de boală și impactul bolii asupra activităților zilnice. Ultomiris este indicat în mod specific pentru pacienții care rămân simptomatici în pofida administrării altor tratamente.

Ultomiris este de asemenea utilizat la pacienții adulți cu o boală a sistemului nervos central care afectează în principal nervii optici (ai ochilor) și măduva spinării, denumită tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO). La pacienții cu TSNMO, nervii optici și măduva spinării sunt atacate și lezate de sistemul imunitar care nu funcționează corespunzător, ceea ce poate duce la pierderea vederii la nivelul unuia sau ambilor ochi, slăbiciune sau pierderea capacității de mișcare a picioarelor sau brațelor, spasme dureroase, pierderea sensibilității, probleme de funcționare a vezicii urinare și intestinelor și dificultăți marcate în activitățile zilnice. Ultomiris poate bloca răspunsul imun necorespunzător al corpului și capacitatea acestuia de a ataca și distruge proprii săi nervi optici și măduvă a spinării, ceea ce reduce riscul unei recidive sau al unei crize de TSNMO.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ultomiris

Nu utilizați Ultomiris:

- dacă sunteți alergic la ravulizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă nu ați fost vaccinat împotriva infecției meningococice.
- dacă aveți o infecție meningococică.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ultomiris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Simptomele infecțiilor meningococice și ale altor infecții cu *Neisseria*

Deoarece medicamentul blochează sistemul complement, care face parte din apărarea organismului împotriva infecției, utilizarea Ultomiris crește riscul dumneavoastră de infecție meningococică cauzată de *Neisseria meningitidis*. Acestea sunt infecții severe ale membranelor de la nivelul creierului, care pot cauza inflamația creierului (encefalită) și se pot răspândi în tot sângele și în întregul organism (sepsis).

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, pentru a vă asigura că vi se efectuează vaccinarea împotriva *Neisseria meningitidis* cu cel puțin 2 săptămâni înainte începerii tratamentului. Dacă nu puteți fi vaccinat cu 2 săptămâni înainte, pentru a reduce riscul de infecție, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice până la 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat. Asigurați-vă că schema dumneavoastră de vaccinare meningococică este la zi. De asemenea, trebuie să fiți conștient că vaccinarea poate să nu prevină întotdeauna acest tip de infecție. Conform recomandărilor naționale, medicul dumneavoastră poate considera că aveți nevoie de măsuri suplimentare pentru prevenirea infecției.

Simptomele infecției meningococice

Având în vedere importanța identificării rapide și tratării infecției meningococice la pacienții tratați cu Ultomiris, vi se va furniza un „Card al pacientului” pe care trebuie să îl purtați în permanență asupra dumneavoastră, care enumeră semnele și simptomele relevante ale infecției meningococice/sepsisului cu meningococ/encefalitei meningococice.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră:

- durere de cap însoțită de greață sau vărsături
- durere de cap și febră
- durere de cap însoțită de rigiditatea gâtului sau a spatelui
- febră

- febră și erupție trecătoare pe piele
- confuzie
- dureri musculare și simptome asemănătoare gripei
- sensibilitate a ochilor la lumină

Tratamentul infecției meningococice în timpul călătoriilor

În cazul în care călătoriți într-o regiune de unde nu puteți să îl contactați pe medicul dumneavoastră sau dacă veți fi în incapacitate temporară de a primi tratament medical, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un antibiotic împotriva *Neisseria meningitidis*, pe care să îl aveți la dumneavoastră. Dacă manifestați oricare dintre simptomele descrise mai sus, trebuie să urmați cura de antibiotice, așa cum v-a fost prescrisă. Trebuie să țineți cont de faptul că trebuie, totuși, să vă prezentați la un consult la medic imediat ce acest lucru este posibil, chiar dacă vă simțiți mai bine după ce ați luat antibioticele.

Infecții

Înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, informați medicul dumneavoastră dacă aveți orice alte infecții.

Reacții asociate perfuziei

Atunci când se administrează Ultomiris, puteți manifesta reacții la perfuzie (picurare) (reacție asociată perfuziei), cum sunt durere de cap, durere la nivelul zonei inferioare a spatelui și durere asociată perfuziei. Unii pacienți pot manifesta reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie, o reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețeli).

Copii și adolescenți

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor determinate de *Haemophilus influenzae* și pneumococi.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste, cu toate că experiența cu Ultomiris la pacienți vârstnici cu HPN, SHUa sau TSNMO în studiile clinice este limitată.

Ultomiris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Nu se cunosc efectele medicamentului asupra copilului nenăscut. Prin urmare, femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 luni după tratament.

Sarcina/Alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Ultomiris nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ultomiris conține sodiu

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru soluție injectabilă, acest medicament conține 0,18 g sodiu (componentă principală stabilă/sare de masă) în 72 ml la doza maximă. Aceasta este echivalentă cu 9,1% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS pentru un adult. Trebuie să luați în considerare acest lucru dacă urmați o dietă cu conținut controlat de sodiu.

Ultomiris conține polisorbate

Acest medicament conține polisorbate 80 5,5 mg în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbatiile pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Ultomiris

Cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, medicul dumneavoastră vă va administra un vaccin împotriva infecțiilor meningococice, dacă nu vi s-a administrat unul anterior sau dacă vaccinarea dumneavoastră este prea veche. Dacă nu puteți fi vaccinat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice pentru a reduce riscul de infecție până la 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat.

În cazul în care copilul dumneavoastră are vârsta sub 18 ani, medicul dumneavoastră îi va administra un vaccin (dacă nu i s-a efectuat deja vaccinarea) împotriva infecțiilor determinate de *Haemophilus influenzae* și pneumococi, conform recomandărilor naționale privind vaccinarea pentru fiecare grupă de vârstă.

Instrucțiuni pentru o utilizare corespunzătoare

Doza dumneavoastră de Ultomiris va fi calculată de către medicul dumneavoastră, în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, așa cum se arată în Tabelul 1. Prima doză este doza de încărcare. La două săptămâni după administrarea dozei dumneavoastră de încărcare, vi se va administra o doză de întreținere de Ultomiris, iar aceasta va fi repetată la un interval de 8 săptămâni la pacienți cu greutatea peste 20 kg și la un interval de 4 săptămâni la pacienți cu greutatea sub 20 kg.

Dacă în trecut vi s-a administrat un alt medicament pentru HPN, SHUa, MGg sau TSNMO, numit ecilizumab, doza de încărcare trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu ecilizumab.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru Ultomiris, dozele fiind bazate pe greutate

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)
de la 10 până la mai puțin de 20 ^a	600	600
de la 20 până la mai puțin de 30 ^a	900	2100
de la 30 până la mai puțin de 40 ^a	1200	2700
de la 40 până la mai puțin de 60	2400	3000
de la 60 până la mai puțin de 100	2700	3300
peste 100	3000	3600

^a Numai pentru pacienții cu HPN și SHUa.

Ultomiris se administrează prin perfuzie (picurare) în venă. Perfuzia va dura aproximativ 45 minute.

Dacă vi se administrează mai mult Ultomiris decât trebuie

Dacă bănuieți că vi s-a administrat accidental o doză mai mare de Ultomiris decât cea prescrisă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Dacă omiteți o programare pentru administrarea Ultomiris

Dacă omiteți o programare, contactați imediat medicul dumneavoastră pentru recomandări și consultați secțiunea de mai jos, „Dacă încetați să utilizați Ultomiris”.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru HPN

Întreruperea sau încetarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția, cu o severitate mai mare, a simptomelor dumneavoastră de HPN. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre

posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape timp de cel puțin 16 săptămâni.

Riscurile încetării tratamentului cu Ultomiris includ o creștere a gradului de distrugere a celulelor roșii din sângele dumneavoastră, care poate cauza:

- o creștere a concentrațiilor lactat-dehidrogenazei (LDH), un marker de laborator care indică distrugerea celulelor roșii,
- o scădere semnificativă a numărului celulelor roșii din sângele dumneavoastră (anemie),
- urină închisă la culoare,
- oboseală,
- durere abdominală,
- dificultăți de respirație,
- dificultăți la înghițire,
- disfuncție erectilă (impotență),
- confuzie sau modificare a gradului dumneavoastră de vigilență,
- durere în piept sau angină pectorală,
- o creștere a concentrațiilor serice de creatinină (probleme cu rinichii dumneavoastră) sau
- tromboză (coagularea sângelui).

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru SHUa

Întreruperea sau terminarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția simptomelor dumneavoastră de SHUa. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori să vă monitorizeze îndeaproape.

Riscurile încetării tratamentului cu Ultomiris includ o creștere a gradului de deteriorare a vaselor mici de sânge, care poate cauza:

- o scădere semnificativă a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (trombocitopenie),
- o creștere semnificativă a gradului de distrugere a celulelor roșii din sângele dumneavoastră,
- o creștere a concentrațiilor lactat-dehidrogenazei (LDH), un marker de laborator care indică distrugerea celulelor roșii,
- urinare scăzută (probleme cu rinichii dumneavoastră),
- o creștere a concentrațiilor serice de creatinină (probleme cu rinichii dumneavoastră),
- confuzie sau modificare a gradului dumneavoastră de vigilență,
- modificare a vederii,
- durere în piept sau angină pectorală,
- dificultăți de respirație,
- durere abdominală, diaree, sau
- tromboză (coagularea sângelui).

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru MGg

Întreruperea sau terminarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția simptomelor dumneavoastră de MGg. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să utilizați Ultomiris. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori de asemenea să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru TSNMO

Întreruperea sau terminarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza apariția recidivei TSNMO. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să utilizați Ultomiris. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori de asemenea să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului cu Ultomiris înainte de acesta.

Reacții adverse grave

Cea mai gravă reacție adversă este infecția meningococică, inclusiv sepsis cu meningococ și encefalită meningococică.

Dacă manifestați oricare dintre simptomele infecției meningococice (vezi pct. 2 Simptomele infecției meningococice), trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Dacă nu sunteți sigur ce reprezintă reacțiile adverse de mai jos, rugați-l pe medicul dumneavoastră să vi le explice.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Durere de cap
- Amețeli
- Diaree, greață, durere abdominală
- Febră, senzație de oboseală (fatigabilitate)
- Infecție la nivelul tractului respirator superior
- Răceală comună (rinofaringită)
- Durere de spate, durere de articulații (artralgie)
- Infecție la nivelul tractului urinar

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Vărsături, disconfort la nivelul stomacului după mese (dispepsie)
- Urticarie, erupție trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii (prurit)
- Durere musculară (mialgie) și spasme musculare
- Boală asemănătoare gripei, frisoane, slăbiciune (astenie)
- Reacție asociată perfuziei
- Reacție alergică (hipersensibilitate)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Infecție meningococică
- Reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețeli (reacție anafilactică)
- Infecție gonococică diseminată

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ultomiris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, medicamentul trebuie utilizat imediat sau în interval de 24 ore dacă este păstrat la frigider sau în interval de 4 ore dacă este păstrat la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ultomiris

- Substanța activă este ravulizumab. Fiecare flacon de soluție conține ravulizumab 1100 mg.
- Celelalte componente sunt: fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, polisorbit 80, arginină, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

Acest medicament conține sodiu (vezi pct. 2 „Ultomiris conține sodiu”).

Cum arată Ultomiris și conținutul ambalajului

Ultomiris se prezintă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (11 ml într-un flacon – mărime a ambalajului de 1 flacon).

Ultomiris este o soluție transparentă, limpede până la ușor gălbuie, lipsită practic de particule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății Manipularea Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1- Cum este furnizat Ultomiris?

Fiecare flacon de Ultomiris conține 1100 mg de substanță activă în 11 ml soluție de medicament.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

2- Înainte de administrare

Diluarea trebuie efectuată în conformitate cu regulile bunelor practici, în special cu respectarea condițiilor de asepsie.

În absența studiilor de compatibilitate, Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ultomiris trebuie preparat pentru administrare de către un profesionist calificat din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

- Inspectați vizual soluția de Ultomiris pentru depistarea particulelor și modificărilor de culoare.
- Extrageți cantitatea necesară de Ultomiris din flacon(oane), utilizând o seringă sterilă.
- Transferați doza recomandată într-o pungă de perfuzie.
- Diluați Ultomiris până la o concentrație finală de 50 mg/ml (concentrația inițială împărțită la 2) adăugând la perfuzie cantitatea corespunzătoare de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, conform instrucțiunilor furnizate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Tabel de referință pentru administrarea dozei de încărcare

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de încărcare (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 până la < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 până la < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 până la < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

^c Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 2: Tabel de referință pentru administrarea dozei de întreținere

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de întreținere (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

^c Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 3: Tabel de referință pentru administrarea dozei suplimentare

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză suplimentară (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 40 până la < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 până la < 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 Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

- Agitați ușor punga de perfuzie care conține soluția de Ultomiris diluată, pentru a asigura o amestecare riguroasă a medicamentului și solventului. Ultomiris nu trebuie agitat puternic.
- Soluția diluată trebuie lăsată să se încălzească la temperatura ambientală (18°C–25°C) înainte de administrare, prin expunerea la aerul ambiental timp de aproximativ 30 minute.
- Soluția diluată nu trebuie încălzită în cuptorul cu microunde sau utilizând orice altă sursă de căldură, alta decât temperatura ambientală existentă.
- Aruncați orice parte neutilizată rămasă într-un flacon.
- Soluția preparată trebuie administrată imediat după preparare. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unui filtru de 0,2 μm.
- Dacă medicamentul nu este utilizat imediat după diluare, timpul de păstrare nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C-8°C sau 4 ore la temperatura camerei, luând în considerare și timpul de perfuzie preconizat.

3- Administrare

- A nu se administra Ultomiris sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Ultomiris trebuie administrat doar sub formă de perfuzie intravenoasă.
- Soluția diluată de Ultomiris trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în interval de aproximativ 45 minute, utilizând o pompă de tip seringă sau o pompă de perfuzie. Nu este necesară protejarea soluției diluate de Ultomiris împotriva luminii în timpul administrării la pacient.

Pacientul trebuie monitorizat timp de o oră după perfuzie. Dacă apare un eveniment advers în timpul administrării Ultomiris, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei medicului.

4- Precauții speciale de manipulare și păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Prospect: Informații pentru utilizator

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă ravulizumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ultomiris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ultomiris
3. Cum să utilizați Ultomiris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ultomiris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ultomiris și pentru ce se utilizează

Ce este Ultomiris

Ultomiris este un medicament care conține substanța activă ravulizumab și aparține unui grup de medicamente numite anticorpi monoclonali, care se leagă de o țintă specifică din organism. Ravulizumabul a fost conceput pentru a se lega de proteina complementului C5, care face parte din sistemul de apărare al organismului, denumit „sistemul complement”.

Pentru ce se utilizează Ultomiris

Ultomiris este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 10 kg și peste, cu o boală denumită hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN), inclusiv pacienți netratați cu inhibitor complementar și pacienți cărora li s-a administrat eculizumab pentru cel puțin ultimele 6 luni. La pacienții cu HPN, sistemul complement este hiperactiv și atacă celulele roșii din sânge, ceea ce poate duce la un număr scăzut de celule în sânge (anemie), oboseală, dificultăți în activitățile obișnuite, durere, durere abdominală, urină de culoare închisă, scurtare a respirației, dificultate la înghițire, disfuncție erectilă și cheaguri de sânge. Prin legarea de proteina complementului C5 și blocarea acesteia, acest medicament poate împiedica proteinele complementului să atace celulele roșii din sânge, controlând astfel simptomele bolii.

De asemenea, Ultomiris este utilizat pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu greutatea de 10 kg și peste, care au o boală ce afectează sistemul circulator al sângelui și rinichii, numită sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa), inclusiv pacienți netratați cu inhibitor complementar și pacienți cărora li s-a administrat eculizumab pentru cel puțin ultimele 3 luni. La pacienții cu SHUa, rinichii și vasele de sânge, precum și trombocitele, se pot inflama, ceea ce duce la scăderea numărului de celule din sânge (trombocitopenie și anemie), scăderea sau pierderea funcției renale, cheaguri de sânge, oboseală și dificultăți în funcționarea organismului. Ultomiris poate bloca răspunsul inflamator al organismului și capacitatea acestuia de a ataca și a distruge propriile vase de sânge vulnerabile, controlând astfel simptomele bolii, inclusiv afectarea rinichilor.

Ultomiris este de asemenea utilizat la pacienții adulți cu un anumit tip de boală care afectează mușchii, denumită miastenia gravis generalizată (MGg). La pacienții cu MGg, sistemul imunitar poate ataca și

produce leziuni la nivelul mușchilor, ceea ce poate duce la slăbiciune musculară profundă, tulburări de vedere și mobilitate, dificultate respiratorie, oboseală extremă, risc de aspirație și incapacitatea marcată de a efectua activitățile zilnice. Ultomiris poate bloca răspunsul inflamator al corpului și capacitatea acestuia de a ataca și distruge proprii mușchi, pentru a îmbunătăți contracția musculară, reducând astfel simptomele de boală și impactul bolii asupra activităților zilnice. Ultomiris este indicat în mod specific pentru pacienții care rămân simptomatici în pofida administrării altor tratamente.

Ultomiris este de asemenea utilizat la pacienții adulți cu o boală a sistemului nervos central care afectează în principal nervii optici (ai ochilor) și măduva spinării, denumită tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO). La pacienții cu TSNMO, nervii optici și măduva spinării sunt atacate și lezate de sistemul imunitar care nu funcționează corespunzător, ceea ce poate duce la pierderea vederii la nivelul unuia sau ambilor ochi, slăbiciune sau pierderea capacității de mișcare a picioarelor sau brațelor, spasme dureroase, pierderea sensibilității, probleme de funcționare a vezicii urinare și intestinelor și dificultăți marcate în activitățile zilnice. Ultomiris poate bloca răspunsul imun necorespunzător al corpului și capacitatea acestuia de a ataca și distruge proprii săi nervi optici și măduvă a spinării, ceea ce reduce riscul unei recidive sau al unei crize de TSNMO.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ultomiris

Nu utilizați Ultomiris:

- dacă sunteți alergic la ravulizumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă nu ați fost vaccinat împotriva infecției meningococice.
- dacă aveți o infecție meningococică.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Ultomiris, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Simptomele infecțiilor meningococice și ale altor infecții cu *Neisseria*

Deoarece medicamentul blochează sistemul complement, care face parte din apărarea organismului împotriva infecției, utilizarea Ultomiris crește riscul dumneavoastră de infecție meningococică cauzată de *Neisseria meningitidis*. Acestea sunt infecții severe ale membranelor de la nivelul creierului, care pot cauza inflamația creierului (encefalită) și se pot răspândi în tot sângele și în întregul organism (sepsis).

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, pentru a vă asigura că vi se efectuează vaccinarea împotriva *Neisseria meningitidis* cu cel puțin 2 săptămâni înaintea începerii tratamentului. Dacă nu puteți fi vaccinat cu 2 săptămâni înainte, pentru a reduce riscul de infecție, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice până la 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat. Asigurați-vă că schema dumneavoastră de vaccinare meningococică este la zi. De asemenea, trebuie să fiți conștient că vaccinarea poate să nu prevină întotdeauna acest tip de infecție. Conform recomandărilor naționale, medicul dumneavoastră poate considera că aveți nevoie de măsuri suplimentare pentru prevenirea infecției.

Simptomele infecției meningococice

Având în vedere importanța identificării rapide și tratării infecției meningococice la pacienții tratați cu Ultomiris, vi se va furniza un „Card al pacientului” pe care trebuie să îl purtați în permanență asupra dumneavoastră, care enumeră semnele și simptomele relevante ale infecției meningococice/sepsisului cu meningococ/encefalitei meningococice.

Dacă manifestați oricare dintre următoarele simptome, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră:

- durere de cap însoțită de greață sau vărsături
- durere de cap și febră
- durere de cap însoțită de rigiditatea gâtului sau a spatelui
- febră

- febră și erupție trecătoare pe piele
- confuzie
- dureri musculare și simptome asemănătoare gripei
- sensibilitate a ochilor la lumină

Tratamentul infecției meningococice în timpul călătoriilor

În cazul în care călătoriți într-o regiune de unde nu puteți să îl contactați pe medicul dumneavoastră sau dacă veți fi în incapacitate temporară de a primi tratament medical, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un antibiotic împotriva *Neisseria meningitidis*, pe care să îl aveți la dumneavoastră. Dacă manifestați oricare dintre simptomele descrise mai sus, trebuie să urmați cura de antibiotice, așa cum v-a fost prescrisă. Trebuie să țineți cont de faptul că trebuie, totuși, să vă prezentați la un consult la medic imediat ce acest lucru este posibil, chiar dacă vă simțiți mai bine după ce ați luat antibioticele.

Infecții

Înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, informați medicul dumneavoastră dacă aveți orice alte infecții.

Reacții asociate perfuziei

Atunci când se administrează Ultomiris, puteți manifesta reacții la perfuzie (picurare) (reacție asociată perfuziei), cum sunt durere de cap, durere la nivelul zonei inferioare a spatelui și durere asociată perfuziei. Unii pacienți pot manifesta reacții alergice sau de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie, o reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețeli).

Copii și adolescenți

Pacienții cu vârsta sub 18 ani trebuie vaccinați împotriva infecțiilor determinate de *Haemophilus influenzae* și pneumococi.

Vârstnici

Nu sunt necesare precauții speciale pentru tratamentul pacienților cu vârsta de 65 ani și peste, cu toate că experiența cu Ultomiris la pacienți vârstnici cu HPN, SHUa sau TSNMO în studiile clinice este limitată.

Ultomiris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Femeile aflate la vârsta fertilă

Nu se cunosc efectele medicamentului asupra copilului nenăscut. Prin urmare, femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 luni după tratament.

Sarcina/Alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Ultomiris nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Ultomiris conține sodiu

Odată diluat cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru soluție injectabilă, acest medicament conține 0,18 g sodiu (componentă principală stabilă/sare de masă) în 72 ml la doza maximă. Aceasta este echivalentă cu 9,1% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS pentru un adult. Trebuie să luați în considerare acest lucru dacă urmați o dietă cu conținut controlat de sodiu.

Ultomiris conține polisorbate

Acest medicament conține polisorbate 80 1,5 mg în fiecare flacon, ceea ce este echivalent cu 0,5 mg/ml. Polisorbatiile pot provoca reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Ultomiris

Cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, medicul dumneavoastră vă va administra un vaccin împotriva infecțiilor meningococice, dacă nu vi s-a administrat unul anterior sau dacă vaccinarea dumneavoastră este prea veche. Dacă nu puteți fi vaccinat cu cel puțin 2 săptămâni înainte de a începe tratamentul cu Ultomiris, medicul dumneavoastră vă va prescrie antibiotice pentru a reduce riscul de infecție până la 2 săptămâni după ce ați fost vaccinat.

În cazul în care copilul dumneavoastră are vârsta sub 18 ani, medicul dumneavoastră îi va administra un vaccin (dacă nu i s-a efectuat deja vaccinarea) împotriva infecțiilor determinate de *Haemophilus influenzae* și pneumococi, conform recomandărilor naționale privind vaccinarea pentru fiecare grupă de vârstă.

Instrucțiuni pentru o utilizare corespunzătoare

Doza dumneavoastră de Ultomiris va fi determinată de către medicul dumneavoastră, în funcție de greutatea dumneavoastră corporală, așa cum se arată în Tabelul 1. Prima doză este doza de încărcare. La două săptămâni după administrarea dozei dumneavoastră de încărcare, vi se va administra o doză de întreținere de Ultomiris, iar aceasta va fi repetată la un interval de 8 săptămâni la pacienți cu greutatea peste 20 kg și la un interval de 4 săptămâni la pacienți cu greutatea sub 20 kg.

Dacă în trecut vi s-a administrat un alt medicament pentru HPN, SHUa, MGg sau TSNMO, numit eculizumab, doza de încărcare trebuie administrată la 2 săptămâni după ultima perfuzie cu eculizumab.

Tabelul 1: Schema de doze recomandate pentru Ultomiris, dozele fiind bazate pe greutate

Interval greutate corporală (kg)	Doză de încărcare (mg)	Doză de întreținere (mg)
de la 10 până la mai puțin de 20 ^a	600	600
de la 20 până la mai puțin de 30 ^a	900	2100
de la 30 până la mai puțin de 40 ^a	1200	2700
de la 40 până la mai puțin de 60	2400	3000
de la 60 până la mai puțin de 100	2700	3300
peste 100	3000	3600

^a Numai pentru indicațiile HPN și SHUa

Ultomiris se administrează prin perfuzie (picurare) în venă. Perfuzia va dura aproximativ 45 minute.

Dacă vi se administrează mai mult Ultomiris decât trebuie

Dacă bănuieți că vi s-a administrat accidental o doză mai mare de Ultomiris decât cea prescrisă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.

Dacă omiteți o programare pentru administrarea Ultomiris

Dacă omiteți o programare, contactați imediat medicul dumneavoastră pentru recomandări și consultați secțiunea de mai jos, „Dacă încetați să utilizați Ultomiris”.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru HPN

Înteruperea sau încetarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția, cu o severitate mai mare, a simptomelor dumneavoastră de HPN. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre

posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze îndeaproape timp de cel puțin 16 săptămâni.

Riscurile încetării tratamentului cu Ultomiris includ o creștere a gradului de distrugere a celulelor roșii din sângele dumneavoastră, care poate cauza:

- o creștere a concentrațiilor lactat-dehidrogenazei (LDH), un marker de laborator care indică distrugerea celulelor roșii,
- o scădere semnificativă a numărului celulelor roșii din sângele dumneavoastră (anemie),
- urină închisă la culoare,
- oboseală,
- durere abdominală,
- dificultăți de respirație,
- dificultăți la înghițire,
- disfuncție erectilă (impotență),
- confuzie sau modificare a gradului dumneavoastră de vigilență,
- durere în piept sau angină pectorală,
- o creștere a concentrațiilor serice de creatinină (probleme cu rinichii dumneavoastră) sau
- tromboză (coagularea sângelui).

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru SHUa

Întreruperea sau terminarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția simptomelor dumneavoastră de SHUa. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori să vă monitorizeze îndeaproape.

Riscurile încetării tratamentului cu Ultomiris includ o creștere a gradului de deteriorare a vaselor mici de sânge, care poate cauza:

- o scădere semnificativă a numărului de trombocite din sângele dumneavoastră (trombocitopenie),
- o creștere semnificativă a gradului de distrugere a celulelor roșii din sângele dumneavoastră,
- o creștere a concentrațiilor lactat-dehidrogenazei (LDH), un marker de laborator care indică distrugerea celulelor roșii,
- urinare scăzută (probleme cu rinichii dumneavoastră),
- o creștere a concentrațiilor serice de creatinină (probleme cu rinichii dumneavoastră),
- confuzie sau modificare a gradului dumneavoastră de vigilență,
- modificare a vederii,
- durere în piept sau angină pectorală,
- dificultăți de respirație,
- durere abdominală, diaree, sau
- tromboză (coagularea sângelui).

Dacă prezentați oricare dintre aceste simptome, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru MGg

Întreruperea sau terminarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza reapariția simptomelor dumneavoastră de MGg. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să utilizați Ultomiris. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori de asemenea să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă încetați să utilizați Ultomiris pentru TSNMO

Întreruperea sau terminarea tratamentului cu Ultomiris poate cauza apariția recidivei TSNMO. Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să utilizați Ultomiris. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile. Medicul dumneavoastră va dori de asemenea să vă monitorizeze îndeaproape.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre posibilele reacții adverse și vă va explica riscurile și beneficiile tratamentului cu Ultomiris înainte de acesta.

Reacții adverse grave

Cea mai gravă reacție adversă este infecția meningococică, inclusiv sepsis cu meningococ și encefalită meningococică.

Dacă manifestați oricare dintre simptomele infecției meningococice (vezi pct. 2 Simptomele infecției meningococice), trebuie să îl informați imediat pe medicul dumneavoastră.

Alte reacții adverse

Dacă nu sunteți sigur ce reprezintă reacțiile adverse de mai jos, rugați-l pe medicul dumneavoastră să vi le explice.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- Durere de cap
- Amețeli
- Diaree, greață, durere abdominală
- Febră, senzație de oboseală (fatigabilitate)
- Infecție la nivelul tractului respirator superior
- Răceală comună (rinofaringită)
- Durere de spate, durere de articulații (artralgie)
- Infecție la nivelul tractului urinar

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- Vărsături, disconfort la nivelul stomacului după mese (dispepsie)
- Urticarie, erupție trecătoare pe piele, mâncărimi ale pielii (prurit)
- Durere musculară (mialgie) și spasme musculare
- Boală asemănătoare gripei, frisoane, slăbiciune (astenie)
- Reacție asociată perfuziei
- Reacție alergică (hipersensibilitate)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- Infecție meningococică
- Reacție alergică gravă care cauzează dificultăți de respirație sau amețeli (reacție anafilactică)
- Infecție gonococică diseminată

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ultomiris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

După diluarea cu clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, medicamentul trebuie utilizat imediat sau în interval de 24 ore dacă este păstrat la frigider sau în interval de 4 ore dacă este păstrat la temperatura camerei.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ultomiris

- Substanța activă este ravulizumab. Fiecare flacon de soluție conține ravulizumab 300 mg.
- Celelalte componente sunt: fosfat de sodiu dibazic heptahidrat, fosfat de sodiu monobazic monohidrat, polisorbat 80, arginină, sucroză, apă pentru preparate injectabile.

Acest medicament conține sodiu (vezi pct. 2 „Ultomiris conține sodiu”).

Cum arată Ultomiris și conținutul ambalajului

Ultomiris se prezintă sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă (3 ml într-un flacon – mărime a ambalajului de 1 flacon).

Ultomiris este o soluție transparentă, limpede până la ușor gălbuie, lipsită practic de particule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Alexion Europe SAS

Τηλ: +357 22490305

Sverige

Alexion Pharma Nordics AB

Tel: +46 0 8 557 727 50

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de utilizare pentru profesioniștii din domeniul sănătății
Manipularea Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

1- Cum este furnizat Ultomiris?

Fiecare flacon de Ultomiris conține 300 mg de substanță activă în 3 ml soluție de medicament.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

2- Înainte de administrare

Diluarea trebuie efectuată în conformitate cu regulile bunelor practici, în special cu respectarea condițiilor de asepsie.

În absența studiilor de compatibilitate, Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă nu trebuie amestecat cu Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Ultomiris trebuie preparat pentru administrare de către un profesionist calificat din domeniul sănătății, utilizând o tehnică aseptică.

- Inspectați vizual soluția de Ultomiris pentru depistarea particulelor și modificărilor de culoare.
- Extrageți cantitatea necesară de Ultomiris din flacon(oane), utilizând o seringă sterilă.
- Transferați doza recomandată într-o pungă de perfuzie.
- Diluați Ultomiris până la o concentrație finală de 50 mg/ml (concentrația inițială împărțită la 2) adăugând la perfuzie cantitatea corespunzătoare de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, conform instrucțiunilor furnizate în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Tabel de referință pentru administrarea dozei de încărcare

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de încărcare (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 până la < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 până la < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 până la < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

^c Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 2: Tabel de referință pentru administrarea dozei de întreținere

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de întreținere (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 10 până la < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 până la < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 până la < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 până la < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 până la < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

^c Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 3: Tabel de referință pentru administrarea dozei suplimentare

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză suplimentară (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 40 până la < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 până la < 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 Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Ultomiris trebuie diluat utilizând doar clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă.

- Agitați ușor punga de perfuzie care conține soluția de Ultomiris diluată, pentru a asigura o amestecare riguroasă a medicamentului și solventului. Ultomiris nu trebuie agitat puternic.
- Soluția diluată trebuie lăsată să se încălzească la temperatura ambientală (18°C-25°C) înainte de administrare, prin expunerea la aerul ambiental timp de aproximativ 30 minute.
- Soluția diluată nu trebuie încălzită în cuptorul cu microunde sau utilizând orice altă sursă de căldură, alta decât temperatura ambientală existentă.
- Aruncați orice parte neutilizată rămasă într-un flacon.
- Soluția preparată trebuie administrată imediat după preparare. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unui filtru de 0,2 μm.
- Dacă medicamentul nu este utilizat imediat după diluare, timpul de păstrare nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C–8°C sau 4 ore la temperatura camerei, luând în considerare și timpul de perfuzie preconizat.

3- Administrare

- A nu se administra Ultomiris sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus.
- Ultomiris trebuie administrat doar sub formă de perfuzie intravenoasă.
- Soluția diluată de Ultomiris trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă în interval de aproximativ 45 minute, utilizând o pompă de tip seringă sau o pompă de perfuzie. Nu este necesară protejarea soluției diluate de Ultomiris împotriva luminii în timpul administrării la pacient.

Pacientul trebuie monitorizat timp de o oră după perfuzie. Dacă apare un eveniment advers în timpul administrării Ultomiris, perfuzia poate fi încetinită sau oprită conform deciziei medicului.

4- Precauții speciale de manipulare și păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C). A nu se congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.