

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Ultomiris je formulacija ravulizumaba, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNK v celični kulturi ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese hamster ovary).

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena 3-mililitrska viala vsebuje 300 mg ravulizumaba (100 mg/ml).
Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 50 mg/ml.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

natrij (4,6 mg na 3-mililitrsko vialo), polisorbit 80 (1,5 mg na vialo)

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

Ena 11-mililitrska viala vsebuje 1100 mg ravulizumaba (100 mg/ml).
Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 50 mg/ml.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

natrij (16,8 mg na 11-mililitrsko vialo), polisorbit 80 (5,5 mg na vialo)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)

Prosojna raztopina, bistra do rumenkaste barve, s pH 7,4 in osmolalnostjo približno 250 – 350 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH – paroxysmal nocturnal haemoglobinuria)

Zdravilo Ultomiris je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov s telesno maso 10 kg ali več s PNH:

- pri bolnikih s hemolizo in kliničnim(-i) simptomom(-i) zelo aktivne bolezni;
- pri bolnikih, ki so klinično stabilni, potem ko so se vsaj zadnjih 6 mesecev zdravili z ekulizumabom.

Atipični hemolitični uremični sindrom (aHUS)

Zdravilo Ultomiris je indicirano za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov s telesno maso 10 kg ali več z aHUS, ki se še niso zdravili z inhibitorjem komplementa ali so se vsaj 3 mesece zdravili z ekulizumabom in je pri njih dokazan odziv na ekulizumab.

Generalizirana miastenija gravis (gMG)

Zdravilo Ultomiris je indicirano kot dodatek standardnemu zdravljenju za zdravljenje odraslih bolnikov z gMG, ki so pozitivni na protitelesa proti acetilholinskim receptorjem (AChR).

Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD – neuromyelitis optica spectrum disorder)

Zdravilo Ultomiris je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z NMOSD, ki so pozitivni na protitelesa proti akvaporinu 4 (AQP4 - anti-aquaporin-4) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ravulizumab mora aplicirati zdravstveni delavec pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hematološkimi, ledvičnimi, nevromuskularnimi ali nevroinflamatornimi motnjami.

O infundiranju na domu se lahko razmisli pri bolnikih, ki so dobro prenašali infuzije v zdravstveni ustanovi. O prejemanju infuzij na domu se odloči na podlagi ocene in priporočila lečечеega zdravnika. Infuzije na domu mora izvajati usposobljen zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Odrasli bolniki s PNH, aHUS, gMG ali NMOSD

Priporočena shema odmerjanja se začne s polnilnim odmerkom, ki mu sledijo vzdrževalni odmerki intravenske infuzije. Odmerki so odvisni od telesne mase bolnika, kot je navedeno v preglednici 1. Vzdrževalne odmerke za odrasle bolnike (≥ 18 let) je treba dajati v intervalu enkrat na 8 tednov, z začetkom 2 tedna po polnilnem odmerku.

Shema odmerjanja sme občasno variirati za ± 7 dni od načrtovanega dne infuzije (razen pri prvem vzdrževalnem odmerku ravulizumaba), vendar je treba naslednji odmerek dati v skladu z originalno shemo.

Preglednica 1: Shema odmerjanja ravulizumaba na podlagi telesne mase za odrasle bolnike s telesno maso 40 kg ali več

Razpon telesne mase (kg)	Polnilni odmerek (mg)	Vzdrževalni odmerek (mg)*	Interval odmerjanja
≥ 40 do < 60	2400	3000	vsakih 8 tednov
≥ 60 do < 100	2700	3300	vsakih 8 tednov
≥ 100	3000	3600	vsakih 8 tednov

*Prvi vzdrževalni odmerek se uporabi 2 tedna po polnilnem odmerku.

Navodila za uvedbo zdravljenja pri bolnikih, ki se doslej še niso zdravili z inhibitorji komplementa ali ki prehajajo z zdravljenja z ekulizumabom, kaže preglednica 2.

Preglednica 2: Navodila za uvedbo zdravljenja z ravulizumabom

Populacija	Polnilni odmerek ravulizumaba na podlagi telesne mase	Čas prvega vzdrževalnega odmerka ravulizumaba na podlagi telesne mase
trenutno ni zdravljen z ravulizumabom ali ekulizumabom	v začetku zdravljenja	2 tedna po polnilnem odmerku ravulizumaba
trenutno zdravljen z ekulizumabom	v času naslednjega načrtovanega odmerka ekulizumaba	2 tedna po polnilnem odmerku ravulizumaba

Pediatrični bolniki s PNH ali aHUS

Pediatrični bolniki s telesno maso ≥ 40 kg

Te bolnike je treba zdraviti skladno s priporočili za odmerjanje za odrasle bolnike (glejte preglednico 1).

Pediatrični bolniki s telesno maso ≥ 10 kg do < 40 kg

Odmerki na podlagi telesne mase in intervali odmerjanja za pediatrične bolnike, ki tehtajo od ≥ 10 kg do < 40 kg, so prikazani v preglednici 3.

Bolnikom, ki prehajajo z ekulizumaba na ravulizumab, je treba dati polnilni odmerek ravulizumaba 2 tedna po zadnji infuziji ekulizumaba. Nato je treba dajati vzdrževalne odmerke po shemi odmerjanja na podlagi telesne mase, kar je prikazano v preglednici 3, z začetkom 2 tedna po polnilnem odmerku.

Preglednica 3: Shema odmerjanja ravulizumaba na podlagi telesne mase pri pediatričnih bolnikih s PNH ali aHUS, ki tehtajo manj kot 40 kg

Razpon telesne mase (kg)	Polnilni odmerek (mg)	Vzdrževalni odmerek (mg)*	Interval odmerjanja
≥ 10 do < 20	600	600	vsake 4 tedne
≥ 20 do < 30	900	2100	vsakih 8 tednov
≥ 30 do < 40	1200	2700	vsakih 8 tednov

*Prvi vzdrževalni odmerek se uporabi 2 tedna po polnilnem odmerku.

Pri pediatričnih bolnikih s PNH, ki tehtajo manj kot 30 kg, ravulizumaba niso proučevali. Priporočeno odmerjanje za te bolnike temelji na odmerjanju, ki se uporablja za pediatrične bolnike z aHUS, na podlagi farmakokinetičnih/farmakodinamičnih (FK/FD) podatkov, ki so na voljo pri bolnikih z aHUS in PNH, zdravljenih z ravulizumabom.

PNH je kronična bolezen, zato je priporočljivo zdravljenje z ravulizumabom nadaljevati vse bolnikovo življenje, razen če je prekinitev zdravljenja z ravulizumabom klinično indicirano (glejte poglavje 4.4).

Pri aHUS mora zdravljenje z ravulizumabom za razrešitev manifestacij trombotične mikroangiopatije (TMA - thrombotic microangiopathy) trajati najmanj 6 mesecev, po tem času pa je treba dolžino zdravljenja presoditi za vsakega bolnika posamično. Pri bolnikih z večjim tveganjem za ponovni pojav TMA, kar določi lečeči zdravnik (ali kot je klinično indicirano), je morda potrebno kronično zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Pri odraslih bolnikih z gMG ali NMOSD so zdravljenje z ravulizumabom proučevali le v okviru kronične uporabe (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z gMG, MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) razreda V, ravulizumaba niso proučevali.

Dopolnilno odmerjanje, ki sledi zdravljenju z izmenjavo plazme (PE), plazmaferezo (PP) ali intravenskimi imunoglobulini (i.v. Ig)

Pokazalo se je, da izmenjava plazme (PE), plazmafereza (PP) in intravenski imunoglobulin (i.v. Ig) znižujejo serumske ravni ravulizumaba. V okviru zdravljenja s PE, PP ali i.v. Ig je potreben dopolnilni odmerek ravulizumaba (preglednica 4).

Preglednica 4: Dopolnilni odmerek ravulizumaba po PP, PE ali i.v. Ig

Razpon telesne mase (kg)	Zadnji odmerek ravulizumaba (mg)	Dopolnilni odmerek (mg), ki sledi vsakemu PE ali PP posegu	Dopolnilni odmerek (mg), ki sledi dokončanju i.v. Ig cikla
≥ 40 do < 60	2400	1200	600
	3000	1500	
≥ 60 do < 100	2700	1500	600
	3300	1800	
≥ 100	3000	1500	600

Razpon telesne mase (kg)	Zadnji odmerek ravulizumaba (mg)	Dopolnilni odmerek (mg), ki sledi vsakemu PE ali PP posegu	Dopolnilni odmerek (mg), ki sledi dokončanju i.v. Ig cikla
	3600	1800	
Čas za dopolnilni odmerek ravulizumaba		največ 4 ure po vsakem PE ali PP posegu	največ 4 ure po dokončanju i.v. Ig cikla

Okrajšave: i.v. Ig = intravenski imunoglobulin, kg = kilogram, PE = izmenjava plazme, PP = plazmafereza.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Za bolnike s PNH, aHUS, gMG ali NMOSD, stare 65 let ali več, prilagajanje odmerka ni potrebno. Ni dokazov, ki bi kazali, da so pri zdravljenju geriatrične populacije potrebni kakšni posebni previdnostni ukrepi – čeprav je izkušenj z ravulizumabom v kliničnih študijah pri starejših bolnikih s PNH, aHUS ali NMOSD malo.

Okvara ledvic

Za bolnike z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Varnosti in učinkovitosti ravulizumaba pri bolnikih z okvaro jeter niso raziskovali; vendar farmakokinetični podatki kažejo, da pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Podatki, ki podpirajo varnost in učinkovitost ravulizumaba pri pediatričnih bolnikih s PNH ali aHUS s telesno maso, manjšo od 10 kg, so omejeni. Podatki, ki so trenutno na voljo, so opisani v poglavju 4.8, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Varnosti in učinkovitosti ravulizumaba pri pediatričnih bolnikih z gMG ali NMOSD niso proučevali. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Samo za intravensko uporabo v obliki infuzije.

To zdravilo se daje skozi 0,2 µm filter in se ne sme dajati kot intravenska hitra ali bolusna injekcija. Po uporabi zdravila Ultomiris celotno linijo sperite z natrijevim kloridom 9 mg/mL (0,9%) raztopina za injiciranje, USP.

Zdravilo Ultomiris koncentrat za raztopino za infundiranje je na voljo v obliki vial po 3 ml in 11 ml in ga je treba razredčiti do končne koncentracije 50 mg/mL. Po redčenju je treba zdravilo Ultomiris aplicirati v obliki intravenske infuzije s pomočjo brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke. Infuzija mora trajati najmanj od 0,17 do 1,3 ure (od 10 do 75 minut), odvisno od telesne mase (glejte preglednico 5 in preglednico 6 v nadaljevanju).

Preglednica 5: Hitrost dajanja odmerka za zdravilo Ultomiris

Razpon telesne mase (kg) ^a	Polnilni odmerek (mg)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)	Vzdrževalni odmerek (mg)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 10 do < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^b	900	35 (0,6)	2100	75 (1,3)
≥ 30 do < 40 ^b	1200	31 (0,5)	2700	65 (1,1)
≥ 40 do < 60	2400	45 (0,8)	3000	55 (0,9)
≥ 60 do < 100	2700	35 (0,6)	3300	40 (0,7)
≥ 100	3000	25 (0,4)	3600	30 (0,5)

^a Telesna masa v času zdravljenja.^b Samo za indikaciji PNH in aHUS.**Preglednica 6: Hitrost dajanja odmerka za dopolnilne odmerke zdravila Ultomiris**

Razpon telesne mase (kg) ^a	Dopolnilni odmerek ^b (mg)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 40 do < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
≥ 60 do < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Telesna masa v času zdravljenja.^b Za izbiro dopolnilnega odmerka ravulizumaba glejte preglednico 4.

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki z neozdravljeno okužbo z bakterijo *Neisseria meningitidis* ob uvedbi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).
- Bolniki, ki niso bili nedavno cepljeni proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, razen če prejmejo profilaktično zdravljenje z ustreznimi antibiotiki, ki traja do 2 tedna po cepljenju (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Resna meningokokna okužba

Zaradi svojega mehanizma delovanja uporaba ravulizumaba poveča bolnikovo dovzetnost za meningokokno okužbo/sepsa (*Neisseria meningitidis*). Meningokokno bolezen lahko povzroči katera koli seroskupina (glejte poglavje 4.8). Za zmanjšanje tveganja okužbe je treba vse bolnike cepiti proti meningokoknim okužbam vsaj 2 tedna pred uvedbo ravulizumaba, razen če tveganje odložitve zdravljenja z ravulizumabom odtehta tveganja razvoja meningokokne okužbe. Bolnike, ki se začnejo zdraviti z ravulizumabom prej kot 2 tedna po prejemu meningokoknega cepiva, je treba zdraviti z ustreznimi profilaktičnimi antibiotiki še 2 tedna po cepljenju. Za preprečevanje pogosto patogenih meningokoknih serotipov se priporočajo cepiva proti vsem razpoložljivim seroskupinam, vključno z A, C, Y, W135 in B. Bolnike je treba cepiti z osnovnim ali obnovitvenim odmerkom v skladu z

veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje. Če bolnik prehaja iz zdravljenja z ekulizumabom, morajo zdravniki preveriti, ali je cepljenje proti meningokokom glede na nacionalne smernice za uporabo cepiv veljavno.

Cepljenje mogoče ne bo zadostovalo za preprečitev meningokokne okužbe. Upoštevati je treba uradne smernice za pravilno uporabo antibiotikov. Pri bolnikih, zdravljenih z ravulizumabom, in pri bolnikih, zdravljenih z drugimi inhibitorji terminalnega komplementa, so poročali o primerih resnih ali smrtnih meningokoknih okužb/sepse. Vse bolnike je treba spremljati glede zgodnjih znakov meningokokne okužbe in sepse, jih v primeru suma na okužbo nemudoma oceniti in jih zdraviti z ustreznimi antibiotiki. Bolnike je treba obvestiti o teh znakih in simptomih ter zagotoviti, da v tem primeru poiščejo takojšnjo medicinsko pomoč. Zdravniki morajo priskrbeti bolnikom vodnik za bolnike in kartico za bolnika.

Imunizacija

Pred začetkom zdravljenja z ravulizumabom je priporočljivo, da bolniki začnejo imunizacijo v skladu s trenutnimi smernicami o imunizaciji.

Cepljenje lahko še bolj aktivira komplement. Zato se lahko pri bolnikih z boleznimi, ki jih povzroča komplement, pojavijo izrazitejši znaki in simptomi osnovne bolezni. Zato je treba bolnike po priporočenem cepljenju skrbno spremljati glede bolezenskih simptomov.

Bolniki, mlajši od 18 let, morajo biti cepljeni proti *Haemophilus influenzae* in pnevmokoknim okužbam; dosledno je treba upoštevati nacionalna priporočila za cepljenje za vsako starostno skupino.

Druge sistemske okužbe

Ravulizumab je treba pri bolnikih z aktivnimi sistemskimi okužbami uporabljati previdno. Ravulizumab zavira aktivacijo terminalnega komplementa, zato lahko bolniki postanejo dovzetnejši za okužbe, ki jih povzročajo vrsta *Neisseria* in inkapsulirane bakterije. Poročali so o resnih okužbah z vrsto *Neisseria* (poleg bakterije *Neisseria meningitidis*), vključno z diseminiranimi gonokoknimi okužbami.

Bolnike je treba seznaniti z informacijami iz navodila za uporabo zdravila, da bi povečali njihovo pozornost na možnost pojava resnih okužb ter njihovih znakov in simptomov. Zdravniki morajo bolnikom svetovati glede preprečevanja okužbe z gonorejo.

Reakcije, povezane z infuzijo

Aplikacija ravulizumaba lahko privede do sistemskih reakcij, povezanih z infuzijo, in alergijskih ali preobčutljivostnih reakcij, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8)

Če se v primeru sistemskih reakcij, povezanih z infuzijo, pojavijo znaki kardiovaskularne nestabilnosti ali ogroženosti dihanja, je treba dajanje ravulizumaba prekiniti in uvesti ustrezne podporne ukrepe.

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih s PNH

Če se bolniki s PNH prenehajo zdraviti z ravulizumabom, jih je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov resne intravaskularne hemolize, ki jo prepoznamo po zvišani ravni LDH (laktat dehidrogenaze), skupaj z nenadnim zmanjšanjem velikosti klonov PNH ali hemoglobina, ali ponovnem pojavu simptomov, kot so utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, oteženo dihanje (dispneja), pomemben neželen vaskularni dogodek (vključno s trombozo), disfagija ali erektilna disfunkcija. Vsakega bolnika, ki se preneha zdraviti z ravulizumabom, je treba spremljati najmanj 16 tednov, da odkrijemo hemolizo in druge reakcije. Če se po prenehanju zdravljenja pojavijo znaki in simptomi hemolize, vključno z zvišano LDH, pride v poštev ponoven začetek zdravljenja z ravulizumabom.

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih z aHUS

Posebnih podatkov o prenehanju uporabe ravulizumaba ni. V dolgoročni prospektivni opazovalni študiji je prenehanje zdravljenja z zaviralcem komplementa C5 (ekulizumab) povzročilo 13,5-krat večji ponovni pojav TMA in razkrilo trend proti zmanjšanemu delovanju ledvic v primerjavi z bolniki, ki so zdravljenje nadaljevali.

Če je treba zdravljenje z ravulizumabom prekiniti, je treba bolnike skrbno in stalno spremljati glede znakov in simptomov TMA. Vendar pa spremljanje morda ne bo dovolj za napoved ali preprečevanje hudih zapletov TMA.

Zaplete TMA po prekinitvi zdravljenja je mogoče ugotoviti, če se opazi kaj od naslednjega:

- sočasno opažena vsaj 2 od naslednjih laboratorijskih rezultatov: zmanjšanje števila trombocitov za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščem ali z najvišjim številom trombocitov med zdravljenjem z ravulizumabom; povečanje serumskega kreatinina za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščem ali najnižjo vrednostjo med zdravljenjem z ravulizumabom; ali povečanje serumske LDH za 25 % ali več v primerjavi z izhodiščem ali najnižjo vrednostjo med zdravljenjem z ravulizumabom (rezultate je treba potrditi z drugo meritvijo);

ali

- kateri koli od naslednjih simptomov TMA: sprememba duševnega stanja ali epileptični napadi ali ekstrarenalna manifestacija TMA, vključno s srčno-žilnimi nepravilnostmi, perikarditisom, prebavnimi simptomi/drisko; ali tromboza.

Če se po prekinitvi zdravljenja z ravulizumabom pojavijo zapleti TMA, pride v poštev ponovna uvedba zdravljenja z ravulizumabom, ki ga začnete s polnilnim odmerkom in z vzdrževalnim odmerkom (glejte poglavje 4.2).

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih z gMG

Upoštevajoč, da je gMG kronična bolezen, je treba bolnike, ki jim zdravljenje z ravulizumabom koristi in ki zdravljenje prekinejo, spremljati glede simptomov osnovne bolezni. Če se po prekinitvi pojavijo simptomi gMG, razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z ravulizumabom.

Prekinitev zdravljenja pri bolnikih z NMOSD

Upoštevajoč, da je NMOSD kronična bolezen, je treba bolnike, ki jim zdravljenje z ravulizumabom koristi in ki zdravljenje prekinejo, spremljati glede simptomov recidiva NMOSD. Če se po prekinitvi pojavijo simptomi recidiva NMOSD, razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z ravulizumabom.

Prehod z ekulizumaba na ravulizumab

Pri bolnikih z gMG, ki se ne odzivajo na odobreno shemo odmerjanja ekulizumaba, zdravljenje z ravulizumabom ni priporočljivo.

Vsebnost natrija

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo ob največjem odmerku vsebuje 0,18 g natrija na 72 ml, kar je enako 9,1 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 1,5 mg polisorbata 80 v eni 3 ml viali in 5,5 mg v eni 11 ml viali, kar je enako 0,53 mg/kg ali manj pri največjem odmerku za odrasle bolnike in pediatrične bolnike s telesno maso več kot 10 kg. Polisorbati lahko povzročajo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ravulizumab lahko zaradi potencialnega inhibicijskega učinka na citotoksičnost rituksimaba, odvisno od komplementa, zmanjša pričakovane farmakodinamične učinke rituksimaba.

Kronično intravensko zdravljenje s humanim imunoglobulinom (i.v. Ig) lahko moti mehanizem recikliranja endosomalnega neonatalnega Fc-receptorja (FcRn – endosomal neonatal Fc receptor recycling mechanism) monoklonskih protiteles, kot je ravulizumab, in s tem zniža serumske koncentracije ravulizumaba.

Za smernice v primeru sočasnega zdravljenja s PE, PP ali i.v. Ig glejte poglavje 4.2.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in še 8 mesecev po zdravljenju.

Nosečnost

Kliničnih podatkov o uporabi ravulizumaba pri nosečnicah ni.

Predkliničnih reproduktivnih toksikoloških študij z ravulizumabom niso izvedli (glejte poglavje 5.3). Na miših so izvedli reproduktivne toksikološke študije z uporabo mišje nadomestne molekule BB5.1, s katero so ocenili učinek blokade C5 na reproduktivni sistem. V teh študijah niso ugotovili specifične reproduktivne toksičnosti. Znano je, da humani imunoglobulin G (IgG) pri človeku prehaja skozi posteljnično pregrado, zato bi lahko ravulizumab povzročal inhibicijo terminalnega komplementa v plodovem krvnem obtoku.

Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Pri nosečnicah se uporaba ravulizumaba ocenjuje na podlagi razmerja med tveganjem in koristjo.

Dojenje

Ni znano, ali se ravulizumab izloča v materino mleko. V predkliničnih reproduktivnih toksikoloških študijah, izvedenih na miših z mišjo nadomestno molekulo BB5.1, niso ugotovili neželenih učinkov na mišje mladiče, ki bi bili posledica uživanja mleka samic, ki so prejemale zdravilo.

Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti.

Ker se mnogo zdravil in imunoglobulinov izloča v materino mleko in zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčkih, je treba prenehati z dojenjem med zdravljenjem z ravulizumabom in še 8 mesecev po njem.

Plodnost

Posebne predklinične študije o vplivu ravulizumaba na plodnost niso bile izvedene.

V predkliničnih reproduktivnih toksikoloških študijah, izvedenih na miših z mišjo nadomestno molekulo (BB5.1), niso ugotovili neželenih učinkov na plodnost samic ali samcev, ki so prejemali zdravilo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ultomiris nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki pri ravulizumabu so glavobol (30,6 %), okužba zgornjih dihal (21,6 %), nazofaringitis (20,4 %), driska (18,7 %), pireksija (17,7 %), navzea (15 %), artralgijska bolečina (14,4 %), bolečina v hrbtu (13,6 %), utrujenost (13,3 %), bolečina v trebuhu (12,3 %), omotica (10,7 %) in okužba sečil (10,7 %). Najresnejša neželena učinka sta meningokokna okužba (0,7 %), vključno z meningokokno sepsa, meningokoknim meningitisom, meningokoknim encefalitisom in meningokokno okužbo (glejte poglavje 4.4), in diseminirana gonokokna okužba (0,2 %), vključno z razširjeno gonokokno okužbo in gonokokno okužbo.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 7 so navedeni neželeni učinki, ki so jih ugotovili v kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila na trg.

Neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu MedDRA (SOC – System Organ Class) in pogostnosti z uporabo naslednjega dogovora: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 7: Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in po prihodu zdravila na trg

Organski sistem MedDRA	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba sečil ^a , okužba zgornjih dihal, nazofaringitis		meningokokna okužba ^b , diseminirana gonokokna okužba ^c
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost ^c	anafilaktična reakcija ^d
Bolezni živčevja	glavobol, omotica		
Bolezni prebavil	driska, navzea, bolečina v trebuhu	bruhanje, dispepsija	
Bolezni kože in podkožja		urtikarija, pruritus, izpuščaj	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgijska bolečina v hrbtu	mialgijska bolečina, mišični spazmi	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija, utrujenost	gripi podobna bolezen, mrzlica, astenija	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		reakcija, povezana z infuzijo	

^a Okužba sečil je skupinski izraz, ki vključuje prednostne izraze: okužba sečil, bakterijska okužba sečil, enterokokna okužba sečil in okužba sečil z ešerihijo.

^b Meningokokna okužba vključuje prednostne izraze meningokokna okužba, meningokokna sepsa, meningokokni meningitis in meningokokni encefalitis.

^c Diseminirana gonokokna okužba vključuje prednostne izraze diseminirana gonokokna okužba in gonokokna okužba.

^d Ocenjeno na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg.

^e Preobčutljivost je skupinski izraz za prednostni izraz preobčutljivost na zdravilo s povezano vzročnostjo in prednostni izraz preobčutljivost.

Opis izbranih neželenih učinkov

Meningokokne okužbe/sepsa/encefalitis

Cepljenje zmanjša, vendar pa ne odpravi tveganja za pojav meningokoknih okužb. V kliničnih preskušanjih so se med zdravljenjem z ravulizumabom pri < 1 % bolnikov razvile resne meningokokne okužbe; vsi so bili odrasli bolniki s PNH ali NMOSD, ki so bili cepljeni. Glejte poglavje 4.4 za informacije o preprečevanju in zdravljenju domnevnih meningokoknih okužb. Pri bolnikih, zdravljenih z ravulizumabom, so se meningokokne okužbe začele s klinično sliko meningokokne sepsa in meningokoknega encefalitisa. Bolnike je treba poučiti o znakih in simptomih meningokokne okužbe in jim svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Reakcije, povezane z infuzijo

V kliničnih preskušanjih so bile reakcije, povezane z infuzijo, pogoste (≥ 1 %). Ti dogodki, ki so bili po resnosti blagi do zmerni in prehodni, so vključevali bolečino v križu, bolečino v trebuhu, mišične spazme, padec krvnega tlaka, zvišanje krvnega tlaka, rigor, neugodje v udih, preobčutljivost (alergijska reakcija), disgevizijo (slab okus) in zaspanost. Zaradi teh reakcij ukinitve ravulizumaba ni bila potrebna.

Imunogenost

V študijah odraslih bolnikov s PNH (N = 475), študiji pediatričnih bolnikov s PNH (N = 13), študijah bolnikov z aHUS (N = 89), študiji bolnikov z gMG (N = 86) in študiji bolnikov z NMOSD (N = 58) so poročali o 2 primerih (0,3 %) bolnikov, zdravljenih z ravulizumabom (1 odrasel bolnik s PNH in 1 odrasel bolnik z aHUS), pri katerih so se razvila protitelesa proti zdravilu. Ta protitelesa proti zdravilu so bila prehodne narave z nizkim titrom in niso bila v korelaciji s kliničnim odzivom ali neželenimi dogodki.

Pediatrična populacija

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH)

Pri pediatričnih bolnikih s PNH (N = 13, starih od 9 do 17 let), ki so bili vključeni v pediatrično študijo PNH (ALXN1210-PNH-304), je bil varnostni profil podoben tistemu, ki so ga ugotovili pri odraslih bolnikih s PNH. Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih s PNH, so bili bolečine v trebuhu, navzea, nazofaringitis in glavobol, ki so se pojavili pri 3 bolnikih (23,1 %).

Atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS)

Pri pediatričnih bolnikih z znaki aHUS (N = 34, starih od 10 mesecev do manj kot 18 let), ki so bili vključeni v študijo ALXN1210-aHUS-312, je bil varnostni profil ravulizumaba podoben kot tisti, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih z znaki aHUS. Varnostni profili pri različnih pediatričnih starostnih podskupinah so bili podobni. Podatki o varnosti za bolnike, mlajše od 2 let, so omejeni na štiri bolnike. Najpogostejši neželeni učinki (> 20 %), o katerih so poročali pri pediatričnih bolnikih, so bili pireksija, bruhanje, driska, glavobol, nazofaringitis, okužba zgornjih dihal in bolečina v trebuhu.

Generalizirana miastenija gravis (gMG)

Pri pediatričnih bolnikih z gMG ravulizumaba niso proučevali.

Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD)

Pri pediatričnih bolnikih z NMOSD ravulizumaba niso proučevali.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnikom, ki prejmejo prevelik odmerek zdravila, je treba takoj prekiniti infuzijo in jih skrbno spremljati glede morebitnih znakov ali simptomov neželenih učinkov in jim uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci komplementa, oznaka ATC: L04AJ02

Mehanizem delovanja

Ravulizumab je monoklonsko protitelo IgG_{2/4K}, ki se specifično veže na beljakovino komplementa C5 in s tem zavira njeno cepitev v C5a (anafilatoksin, ki pospešuje vnetje) in C5b (sprožilno podenoto kompleksa, ki napada membrano [MAC – membrane attack complex ali C5b-9]) in preprečuje nastajanje C5b-9. Ravulizumab ohranja zgodnje komponente aktivacije komplementa, ki so bistvene za opsonizacijo mikroorganizmov in očistek imunskih kompleksov.

Farmakodinamični učinki

Po zdravljenju z ravulizumabom so tako pri odraslih kot pri pediatričnih bolnikih s PNH v študijah 3. faze, ki še niso prejeli inhibitorjev komplementa, in pri bolnikih, ki so že prejeli ekulizumab, ugotovili takojšnjo, popolno in dolgotrajno inhibicijo prostega C5 v serumu (koncentracija < 0,5 µg/ml) ob koncu prve infuzije, ki je pri vseh bolnikih trajala celotno obdobje 26-tedenskega zdravljenja. Takojšnjo in popolno inhibicijo prostega C5 v serumu so opazili tudi pri odraslih in pediatričnih bolnikih z aHUS, odraslih bolnikih z gMG in odraslih bolnikih z NMOSD ob koncu prve infuzije, ki je trajala celotno obdobje primarnega zdravljenja.

Obseg in trajanje farmakodinamičnega odziva na ravulizumab pri bolnikih s PNH, aHUS, gMG ali NMOSD je bilo odvisno od izpostavljenosti. Proste koncentracije C5, nižje od 0,5 µg/ml, se ujemajo z največjim obvladovanjem intravaskularne hemolize in popolno inhibicijo terminalnega komplementa. Pri gMG je aktivacija terminalnega komplementa povzročila nalaganje MAC v živčno-mišičnem stiku in okvaro živčno-mišičnega prenosa. Pri NMOSD je aktivacija terminalnega komplementa povzročila nastajanje MAC in vnetje, odvisno od C5a, nekrozo astrocitov in poškodbe okolnih glialnih celic in nevronov.

Klinična učinkovitost in varnost

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija

Varnost in učinkovitost ravulizumaba pri odraslih bolnikih s PNH so preučevali v dveh odprtih, randomiziranih, aktivno nadzorovanih preskušanjih 3. faze:

- študija brez predhodnega zdravljenja z inhibitorji komplementa pri odraslih bolnikih s PNH, ki se še niso zdravili z inhibitorji komplementa,
- študija s predhodnim zdravljenjem z ekulizumabom pri odraslih bolnikih s PNH, ki so bili klinično stabilni vsaj 6 mesecev po zdravljenju z ekulizumabom.

Odmerki ravulizumaba so bili v skladu s priporočenim odmerjanjem, opisanim v poglavju 4.2 (4 infuzije ravulizumaba v obdobju 26 tednov), odmerki ekulizumaba pa so bili v skladu z odobreno shemo odmerjanja ekulizumaba: 600 mg vsak teden prve 4 tedne in 900 mg vsaka 2 tedna (15 infuzij v obdobju 26 tednov).

Bolniki so bili cepljeni proti meningokokni okužbi pred začetkom ali ob začetku zdravljenja z ravulizumabom ali ekulizumabom ali pa so bili profilaktično zdravljeni z ustreznimi antibiotiki, dokler od cepljenja nista minila 2 tedna.

Med skupinama, ki so ju zdravili z ravulizumabom oziroma ekulizumabom v študijah 3. faze, ni bilo omembe vrednih razlik v demografskih ali izhodiščnih značilnostih. 12-mesečna anamneza transfuzij je bila v skupinah, ki so ju zdravili z ravulizumabom oziroma ekulizumabom, v obeh študijah 3. faze podobna.

Študija pri odraslih bolnikih s PNH, ki se še niso zdravili z inhibitorjem komplementa (ALXN1210-PNH-301)

Študija brez predhodnega zdravljenja z inhibitorji komplementa je bila 26-tedenska multicentrična, odprta, randomizirana, aktivno nadzorovana študija 3. faze, ki so jo izvedli pri 246 bolnikih, ki se pred vključitvijo v študijo še niso zdravili z inhibitorjem komplementa, sledilo ji je dolgoročno obdobje podaljšanja, v katerem so vsi bolniki prejeli ravulizumab. Bolniki, primerni za vključitev v to študijo, so imeli visoko aktivnost bolezni, opredeljeno kot raven LDH $\geq 1,5 \times$ zgornja meja normalnih vrednosti (ZMN) ob presejanju, skupaj s prisotnostjo enega ali več naslednjih znakov ali simptomov, povezanih s PNH, v 3 mesecih po presejanju: utrujenost, hemoglobinurija, bolečine v trebuhu, oteženo dihanje (dispneja), anemija (hemoglobin < 10 g/dl), anamneza pomembnega neželenega vaskularnega dogodka (vključno s trombozo), disfagija ali erektilna disfunkcija; ali anamneza transfuzije koncentriranih eritrocitov (pRBC – packed red blood cell) zaradi PNH.

Več kot 80 % bolnikov v obeh zdravljenih skupinah je imelo anamnezo transfuzije v zadnjih 12 mesecih od vključitve v študijo. Večina populacije študije brez predhodnega zdravljenja z inhibitorji komplementa je bila ob izhodišču močno hemolitična; 86,2 % vključenih bolnikov je imelo zvišano LDH $\geq 3 \times$ ZMN, ki je direktna mera intravaskularne hemolize, v okviru PNH.

V preglednici 8 so predstavljene izhodiščne značilnosti bolnikov s PNH, vključenih v študijo brez predhodnega zdravljenja z inhibitorji komplementa, brez očitnih klinično pomembnih razlik med zdravljenima skupinama.

Preglednica 8: Izhodiščne značilnosti v študiji brez predhodnega zdravljenja z inhibitorji komplementa

Parameter	Statistika	Ravulizumab (N = 125)	Ekulizumab (N = 121)
Starost (leta) ob postavitvi diagnoze PNH	povprečje (SD) mediana min, maks	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Starost (leta) ob prvi infuziji v študiji	povprečje (SD) mediana min, maks	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Spol (n, %)	moški ženski	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Raven LDH pred zdravljenjem	povprečje (SD) mediana	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Število bolnikov s transfuzijami koncentriranih eritrocitov (pRBC) v 12 mesecih pred prvim odmerkom	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Enote pRBC, transfundirane v 12 mesecih pred prvim odmerkom	skupaj povprečje (SD) mediana	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Skupna velikost klona RBC PNH	mediana	33,6	34,2
Skupna velikost klona granulocitov PNH	mediana	93,8	92,4

Parameter	Statistika	Ravulizumab (N = 125)	Ekulizumab (N = 121)
Bolniki s katerim koli stanjem ^a PNH pred obveščenim soglasjem	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
anemija		103 (82,4)	105 (86,8)
hematurija ali hemoglobinurija		81 (64,8)	75 (62,0)
aplastična anemija		41 (32,8)	38 (31,4)
odpoved ledvic		19 (15,2)	11 (9,1)
mielodisplastični sindrom		7 (5,6)	6 (5,0)
komplikacija nosečnosti		3 (2,4)	4 (3,3)
drugo ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

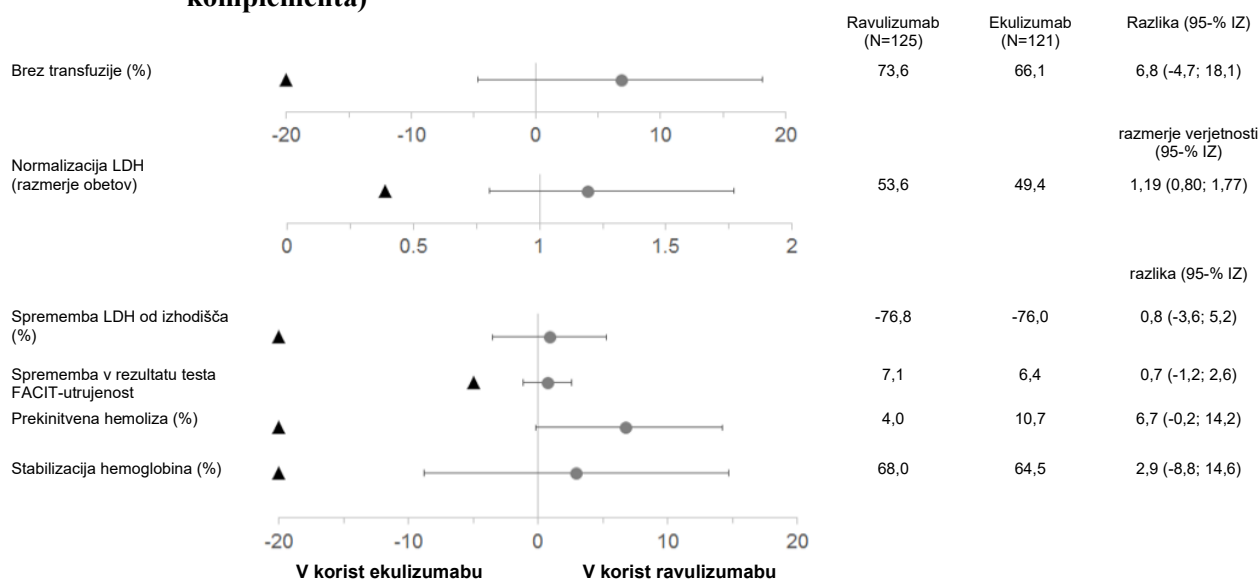
^a Na podlagi anamneze.

^b "Drugo", kot je bilo specificirano v poročilu o primeru, vključuje trombocitopenijo, kronično bolezen ledvic in pancitopenijo, pa tudi več drugih stanj.

Primarna opazovana dogodka sta bila odsotnost potrebe za transfuzijo in hemoliza, neposredno izmerjena z normalizacijo ravni LDH (ravni LDH $\leq 1 \times \text{ZMN}$; ZMN za LDH je 246 e/l). Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali odstotno spremembo ravni LDH od izhodišča, spremembo v kakovosti življenja (FACIT-utrujenost), delež bolnikov s prekinitveno hemolizo in delež bolnikov s stabiliziranim hemoglobinom.

Ravulizumab je primerljiv z ekulizumabom za oba primarna opazovana dogodka, odsotnost potrebe po transfuziji pRBC po smernicah, določenih v protokolu, in normalizacijo LDH od 29. do 183. dne, in za vse 4 ključne sekundarne opazovane dogodke (slika 1).

Slika 1: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov – celotna skupina bolnikov za analizo (študija brez predhodnega zdravljenja z inhibitorji komplementa)



Opomba: črni trikotnik kaže na meje primerljivosti, sive pike pa kažejo na točkovne ocene.

Opomba: LDH = laktat dehidrogenaza, IZ = interval zaupanja, FACIT = funkcionalna ocena zdravljenja kronične bolezni.

Končna analiza učinkovitosti za študijo je vključevala vse bolnike, ki so bili kdaj zdravljeni z ravulizumabom (n = 244), mediano trajanje zdravljenja je bilo 1423 dni. Končna analiza je potrdila, da so se odzivi na zdravljenje z ravulizumabom, ki so jih ugotovili v začetnem ocenjevalnem obdobju, ohranili ves čas trajanja študije.

Študija pri odraslih bolnikih s PNH, ki so se predhodno zdravili z ekulizumabom (ALXN1210-PNH-302)

Študija s predhodnim zdravljenjem z ekulizumabom je bila 26-tedenska multicentrična, odprta, randomizirana, aktivno nadzorovana študija 3. faze, ki so jo opravili pri 195 bolnikih s PNH, ki so bili

po zdravljenju z ekulizumabom najmanj zadnjih 6 mesecev klinično stabilni ($LDH \leq 1,5 \times ZMN$), sledilo ji je dolgoročno obdobje podaljšanja, v katerem so vsi bolniki prejeli ravulizumab.

Anamneza PNH je bila v skupinah, zdravljenih z ravulizumabom in ekulizumabom, podobna. 12-mesečna anamneza transfuzij je bila v skupinah, zdravljenih z ravulizumabom in ekulizumabom, podobna in več kot 87 % bolnikov v obeh zdravljenih skupinah v 12 mesecih po vključitvi v študijo ni prejelo transfuzije. Povprečna skupna velikost klona RBC PNH je bila 60,05 %, povprečna skupna velikost klona granulocitov PNH je bila 83,30 %, povprečna skupna velikost klona monocitov PNH pa je bila 85,86 %.

V preglednici 9 so predstavljene izhodiščne značilnosti bolnikov s PNH, vključenih v študijo s predhodnim zdravljenjem z ekulizumabom, brez očitnih klinično pomembnih razlik med zdravljenima skupinama.

Preglednica 9: Izhodiščne značilnosti v študiji s predhodnim zdravljenjem z ekulizumabom

Parameter	Statistika	Ravulizumab (N = 97)	Ekulizumab (N = 98)
Starost (leta) ob postavitvi diagnoze PNH	povprečje (SD) mediana min, maks	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Starost (leta) ob prvi infuziji v študiji	povprečje (SD) mediana min, maks	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Spol (n, %)	moški ženski	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Raven LDH pred zdravljenjem	povprečje (SD) mediana	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Število bolnikov s transfuzijami koncentriranih eritrocitov (pRBC)/cele krvi v 12 mesecih pred prvim odmerkom	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Enote pRBC/cele krvi, transfundirane v 12 mesecih pred prvim odmerkom	skupaj povprečje (SD) mediana	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Bolniki s katerim koli stanjem ^a PNH pred obveščenim soglasjem	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
anemija		64 (66,0)	67 (68,4)
hematurija ali hemoglobinurija		47 (48,5)	48 (49,0)
aplastična anemija		34 (35,1)	39 (39,8)
odpoved ledvic		11 (11,3)	7 (7,1)
mielodisplastični sindrom		3 (3,1)	6 (6,1)
komplikacija nosečnosti		4 (4,1)	9 (9,2)
Drugo ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

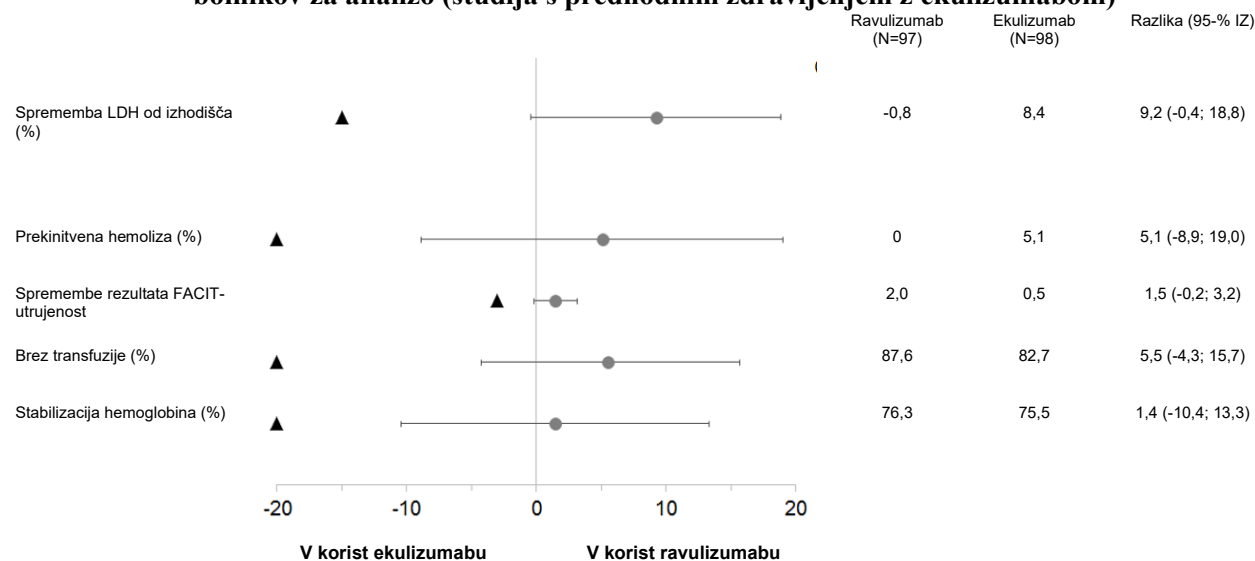
^a Na podlagi anamneze.

^b Kategorija "Drugo" vključuje nevtropenijo, disfunkcijo ledvic in trombocitopenijo, pa tudi več drugih stanj.

Primarni opazovani dogodek je bila hemoliza, izmerjena z odstotno spremembo LDH od izhodišča. Sekundarni opazovani dogodki so vključevali delež bolnikov s prekinitveno hemolizo, kakovostjo življenja (FACIT-utrujenost), odsotnost potrebe za transfuzijo (TA – transfusion avoidance) in delež bolnikov s stabiliziranim hemoglobinom.

Ravulizumab je bil primerljiv z ekulizumabom glede na primarni opazovani dogodek, odstotno spremembo LDH od izhodišča do 183. dne in za vse štiri ključne sekundarne opazovane dogodke (slika 2).

Slika 2: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov – celotna skupina bolnikov za analizo (študija s predhodnim zdravljenjem z ekulizumabom)



Opomba: črni trikotnik kaže meje primerljivosti, sive pike pa so točkovne ocene.

Opomba: LDH = laktat dehidrogenaza; IZ = interval zaupanja.

Končna analiza učinkovitosti za študijo je vključila vse bolnike, ki so se kdaj zdravili z ravulizumabom ($n = 192$), pri čemer je bilo mediano trajanje zdravljenja 968 dni. Končna analiza je potrdila, da so se odzivi na zdravljenje z ravulizumabom, ki so jih ugotovili v začetnem ocenjevalnem obdobju, ohranili ves čas trajanja študije.

Atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS)

Študija pri odraslih bolnikih z aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Multicentrična študija 3. faze z eno skupino je bila izvedena pri odraslih bolnikih s potrjenim aHUS, ki se pred vključitvijo v študijo še niso zdravili s zaviralcem komplementa in so imeli dokazano trombotično mikroangiopatijo (TMA). Študija je bila sestavljena iz 26-tedenskega začetnega ocenjevalnega obdobja, bolnikom pa je bilo dovoljeno sodelovanje v podaljšanju študije do 4,5 leta. Vključenih je bilo skupaj 58 bolnikov s potrjenim aHUS. Vključitveni kriteriji so izključevali bolnike, ki so imeli TMA zaradi pomankanja encima ADAMTS13 (disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), hemolitično-uremičnega sindroma, povezanega z *Escherichia coli*, ki izloča Shiga toksin (STEC-HUS), in genetske okvare v presnovi kobalamina C. Dva bolnika sta bila izključena iz celotne skupine bolnikov za analizo zaradi potrjene diagnoze STEC-HUS. Pri triindevetdesetih odstotkih bolnikov so bili ob izhodišču prisotni ekstrarenalni znaki (srčno-žilni, pljučni znaki, znaki centralnega živčnega sistema, prebavil, kože, skeletnih mišic) ali simptomi aHUS.

V preglednici 10 so predstavljene demografske in izhodiščne značilnosti 56 odraslih bolnikov, vključenih v študijo ALXN1210-aHUS-311, ki je predstavljala celotno skupino bolnikov za analizo.

Preglednica 10: Izhodiščne značilnosti študije pri odraslih

Parameter	Statistika	Ravulizumab (N = 56)
Starost v času prvega infundiranja (leta)	povprečje (SD) min, maks	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Spol moški	n (%)	19 (33,9)
Rasa Azijci belci neznano/drugo	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Transplantacija v anamnezi	n (%)	8 (14,3)
Trombociti ($10^9/l$) v krvi	n mediana (min, maks)	56 95,25 (18, 473)
Hemoglobin (g/l) v krvi	n mediana (min, maks)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (e/L) v serumu	n mediana (min, maks)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) mediana (min, maks)	55 10,00 (4; 80)
Bolniki na dializi	N (%)	29 (51,8)
Bolnice po porodu	N (%)	8 (14,3)

Opomba: odstotki temeljijo na skupnem številu bolnikov.

Okrajšave: eGFR = ocenjena hitrost glomerulne filtracije; LDH = laktat dehidrogenaza; maks = maksimalno; min = minimalno.

Primarni opazovani dogodek je bil popolni TMA odgovor med 26-tedenskim začetnim ocenjevalnim obdobjem, kot dokazuje normalizacija hematoloških parametrov (število trombocitov $\geq 150 \times 10^9/l$ in $LDH \leq 246$ e/l) in ≥ 25 -% izboljšanje kreatinina v serumu od izhodišča. Bolniki so morali izpolnjevati vsa merila za popolni TMA odgovor pri 2 ločenih ocenah, ki sta bili pridobljeni v najmanj 4-tedenskem (28-dnevem) razmiku, in med vsako vmesno meritvijo.

Popolni TMA odgovor so med 26-tedenskim začetnim ocenjevalnim obdobjem opazili pri 30 od 56 bolnikov (53,6 %), kot je prikazano v preglednici 11.

Preglednica 11: Popolni TMA odgovor in analiza komponent popolnega TMA odgovora za 26-tedensko začetno ocenjevalno obdobje (ALXN1210-aHUS-311)

	Skupaj	Odzivni bolniki	
		n	Delež (95-% IZ) ^a
Popolni TMA odgovor	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Komponente popolnega TMA odgovora			
Normalizacija števila trombocitov	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizacija LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
≥ 25 -% izboljšanje kreatinina v serumu od izhodišča	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Hematološka normalizacija	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a 95-% IZ za delež so temeljili na asimptotični Gaussovi metodi aproksimacije s popravkom kontinuitete.

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija.

Popolni TMA odgovor so ugotovili pri šestih dodatnih bolnikih med obdobjem podaljšanja na 169., 302., 401., 407., 1247. in 1359. dan, kar je imelo za posledico skupen popoln TMA odgovor pri 36 od 56 bolnikov (64,3 %; 95-% IZ: 50,8 %, 77,7 %) do konca študije. Posamezne komponente odziva so se povečale na 48 (85,7 %; 95-% IZ: 75,7 %, 95,8 %) bolnikov za normalizacijo števila trombocitov,

49 (87,5 %; 95-% IZ: 77,9 %, 97,1 %) bolnikov za normalizacijo LDH, in 37 (66,1 %; 95-% IZ: 52,8 %, 79,4 %) bolnikov za izboljšanje delovanja ledvic.

Mediani čas do popolnega TMA odgovora je bil 86 dni (7 do 1359 dni). Po uvedbi ravulizumaba so opazili hitro povečanje povprečnega števila trombocitov, in sicer se je povečalo s $118,52 \times 10^9/l$ ob izhodišču na $243,54 \times 10^9/l$ na 8. dan ter ostalo nad $227 \times 10^9/l$ pri vseh naslednjih obiskih v začetnem ocenjevalnem obdobju (26 tednov). Podobno se je povprečna vrednost LDH zmanjšala od izhodišča med prvima 2 mesecema zdravljenja in se je vzdrževala ves čas trajanja začetnega ocenjevalnega obdobja (26 tednov).

Več kot dve tretjini populacije bolnikov, ki so imeli v izhodišču večinoma stadij kronične ledvične bolezni (KLB) 4 ali 5, se je do 743. dneva študije stanje izboljšalo za 1 ali več stadijev KLB. Izboljšanje delovanja ledvic, izmerjeno z eGFR, je bilo do konca študije še naprej stabilno. Stopnja kronične ledvične bolezni se je še naprej izboljševala za številne bolnike (19/30) po doseženem popolnem TMA odgovoru med 26-tedenskim začetnim ocenjevalnim obdobjem.

Od 27 bolnikov, ki ob vstopu v študijo niso potrebovali dialize, je 19 bolnikov ostalo brez dialize med celotnim obdobjem študije, 8 bolnikov je med študijo začelo z dializo, 2 od teh bolnikov pa sta med študijo prekinila z dializo. Eden od bolnikov, ki je prekinil z dializo med obdobjem podaljšanja študije, je nato spet začel z dializo in nadaljeval z njo do dokončanja študije.

Preglednica 12: Sekundarni izid učinkovitosti za 26-tedensko začetno ocenjevalno obdobje študije ALXN1210-aHUS-311

Parametri	Študija ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hematološki parametri TMA, 183. dan	Opazovana vrednost (n = 48)	Sprememba od izhodišča (n = 48)
Trombociti ($10^9/l$) v krvi		
Povprečje (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Mediana	232,00	125,00
LDH (e/l) v serumu		
Povprečje (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Mediana	176,50	-310,75
Povečanje hemoglobina za ≥ 20 g/l od izhodišča s potrjenimi rezultati do konca začetnega ocenjevalnega obdobja n/m delež (95-% IZ)*	40/56 0,714 (0,587; 0,842)	
premik stopnje KLB od izhodišča, 183. dan		
Izboljšanje ^a n/m Delež (95-% IZ)*	32/47 0,681 (0,529; 0,809)	
Poslabšanje ^b n/m Delež (95-% IZ)*	2/13 0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. dan	Opazovana vrednost (n = 48)	Sprememba od izhodišča (n = 47)
Povprečje (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Mediana	40,00	29,00

Opomba: n pomeni število bolnikov, pri katerih so na voljo podatki za specifično oceno ob obisku na 183. dan. m pomeni število bolnikov, ki izpolnjujejo specifično merilo. Stopnja kronične ledvične bolezni (KLB) je razvrščena po stopnjah kronične ledvične bolezni nacionalnega združenja za ledvice (National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage). 5. stopnja je pri tem najslabša kategorija, medtem ko je 1. stopnja najboljša kategorija. Izhodišče je izpeljano na podlagi zadnje razpoložljive vrednosti eGFR pred začetkom zdravljenja. Izboljšanje/poslabšanje: v primerjavi s stopnjo KLB ob izhodišču. *95-% intervali zaupanja (95-% IZ) temeljijo na natančnih mejah zaupanja po metodi Clopper-Pearson. ^aIzključeni so tisti bolniki s 1. stopnjo KLB ob izhodišču, saj se stopnja ne more izboljšati. ^bIzključuje bolnike s 5. stopnjo ob izhodišču, saj se stopnja ne more poslabšati.

Okrajšave: eGFR = ocenjena hitrost glomerulne filtracije; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija.

Končna analiza učinkovitosti za študijo z vsemi bolniki, zdravljenimi z ravulizumabom v obdobju medianega trajanja zdravljenja 130,36 tednov, je potrdila, da so se odgovori na zdravljenje z ravulizumabom, ki so jih ugotovili med obdobjem primarnega ocenjevanja, ohranili ves čas trajanja študije.

Generalizirana miastenija gravis (gMG)

Študija odraslih bolnikov z gMG

Učinkovitost in varnost ravulizumaba pri odraslih bolnikih z gMG so ocenili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični študiji 3. faze (ALXN1210-MG-306). Bolnikom, ki so sodelovali v tej študiji, je bilo pozneje dovoljeno vključiti se v odprto podaljšano obdobje, med katerim so vsi bolniki prejeli ravulizumab.

Bolnike z gMG (diagnosticirano najmanj 6 mesecev) s pozitivnim serološkim testom na protitelesa proti acetilholinskim receptorjem (AChR), s klinično klasifikacijo razred II do IV po MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America - Ameriška fundacija za miastenijo gravis) in preostalo simptomatiko, dokazano s skupnim rezultatom ≥ 6 aktivnosti vsakdanjega življenja pri miasteniji gravis (MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) so randomizirali na prejetje bodisi ravulizumaba (N = 86) bodisi placeba (N = 89). Bolnikom, ki se zdravijo z imunosupresivi (kortikosteroidi, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin, metotreksat, mofetilmikofenolat ali takrolimus), je bilo dovoljeno nadaljevati z zdravljenjem ves čas študije. Poleg tega je bilo dovoljeno rešilno zdravljenje (vključno z velikimi odmerki kortikosteroida, PE/PP ali i.v. Ig), če se je pri bolniku pokazalo klinično poslabšanje, kot je bilo opredeljeno s protokolom študije.

Skupno 162 (92,6 %) bolnikov je dokončalo 26-tedensko randomizirano-kontrolirano obdobje študije ALXN1210-MG-306. Izhodiščne značilnosti bolnikov so navedene v preglednici 13. Večino (97 %) bolnikov, vključenih v študijo, so zadnji dve leti pred vključitvijo v študijo zdravili z najmanj enim imunomodulacijskim zdravljenjem, vključno z imunosupresivnim zdravljenjem, PE/PP ali i.v. Ig.

Preglednica 13: Izhodiščne značilnosti bolniki v študiji ALXN1210-MG-306

Parameter	Statistika	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Spol	n (%)		
moški		44 (49,4)	42 (48,8)
ženski		45 (50,6)	44 (51,2)
Starost pri prvem odmerku zdravila v klinični študiji (leta)	povprečje (SD) (min, maks)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Starejši bolniki (≥ 65 let starosti) ob vključitvi v študijo	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Trajanje MG od diagnoze (leta)	povprečje (SD) (min, maks) mediana	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Izhodiščni rezultat MG-ADL	povprečje (SD) (min, maks) mediana	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Izhodiščni rezultat QMG	povprečje (SD) (min, maks) mediana	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
Izhodiščna razvrstitev po MGFA	n (%)		
razred II (blaga šibkost)		39 (44)	39 (45)
razred III (zmerna šibkost)		45 (51)	41 (48)
razred IV (huda šibkost)		5 (6)	6 (7)
Morebitna prejšnja intubacija po diagnozi (razred V po MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Število bolnikov s predhodno MG krizo po diagnozi^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)

Število stabilnih imunosupresivnih terapij ^b ob vključitvi v študijo	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Informacije o prejšnjih MG krizah so zbrali kot del medicinske anamneze in jih niso ovrednotili po definiciji kliničnega protokola.

^b Imunosupresivne terapije so vključevale kortikosteroide, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin, metotreksat, mofetilmikofenolat in takrolimus.

Okrajšave: maks = maksimum; min = minimum; MG = miastenija gravis; MG-ADL = aktivnosti vsakdanjega življenja pri miasteniji gravis; MGFA = Ameriška fundacija za miastenijo gravis; QMG = kvantitativna miastenija gravis; SD = standardna deviacija.

Primarni opazovani dogodek je bila sprememba skupnega rezultata MG-ADL od izhodišča do 26. tedna.

Sekundarni opazovani dogodki, katerih spremembe so tudi ocenili od izhodišča do 26. tedna, so vključevali spremembo v skupnem kvantitativnem rezultatu miastenije gravis (Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total score), delež bolnikov z izboljšanim vsaj 5 oziroma 3 točk v skupnih rezultatih QMG oziroma MG-ADL, pa tudi spremembe ocen kakovosti življenja.

Ravulizumab je pokazal statistično značilno spremembo skupnega rezultata MG-ADL v primerjavi s placebom. Rezultati primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so navedeni v preglednici 14.

Preglednica 14: Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti

Opazovani dogodki učinkovitosti v 26. tednu	Placebo (N = 89) povprečje po metodi najmanjših kvadratov (SEM)	Ravulizumab (N = 86) povprečje po metodi najmanjših kvadratov (SEM)	Statistika za primerjavo	Učinek zdravljenja (95-% IZ)	Vrednost p (uporabljen mešan model ponavljajočih se meritev)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	razlika v spremembi od izhodišča	-1,6 (-2,6, -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	razlika v spremembi od izhodišča	-2,0 (-3,2, -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	razlika v spremembi od izhodišča	-1,7 (-3,4, 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	razlika v spremembi od izhodišča	-2,2 (-6,9, 2,6)	0,3734 ^a

^a Kriterija niso formalno preskusili glede statistične značilnosti; poročali so o nominalni vrednosti p.

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; MG-ADL = aktivnosti vsakdanjega življenja pri miasteniji gravis; MG-QoL15r = revidirana lestvica kakovosti življenja pri miasteniji gravis s 15 točkami; Neuro-QoL-fatigue = nevrološka kakovost življenja - utrujenost; QMG = kvantitativna miastenija gravis; SEM = standardna napaka povprečja (standard error of mean).

V študiji ALXN1210-MG-306 je bil bolnik, ki se je klinično pomembno odzval na zdravljenje v skupnem rezultatu MG-ADL, opredeljen kot bolnik, ki je imel izboljšanje za vsaj 3 točke. Delež bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje v 26. tednu, je bil 56,7 % na ravulizumabu v primerjavi s 34,1 % na placebo (nominalna p = 0,0049). Bolnik, ki se je klinično pomembno odzval na zdravljenje v skupnem rezultatu QMG, je bil opredeljen kot bolnik, ki je imel izboljšanje za vsaj 5 točk. Delež bolnikov, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje v 26. tednu, je bil 30,0 % na ravulizumabu v primerjavi z 11,3 % na placebo (p = 0,0052).

Preglednica 15 kaže pregled bolnikov s kliničnim poslabšanjem in bolnikov, pri katerih je bilo potrebno rešilno zdravljenje v 26-tedenskem randomiziranem-kontroliranem obdobju.

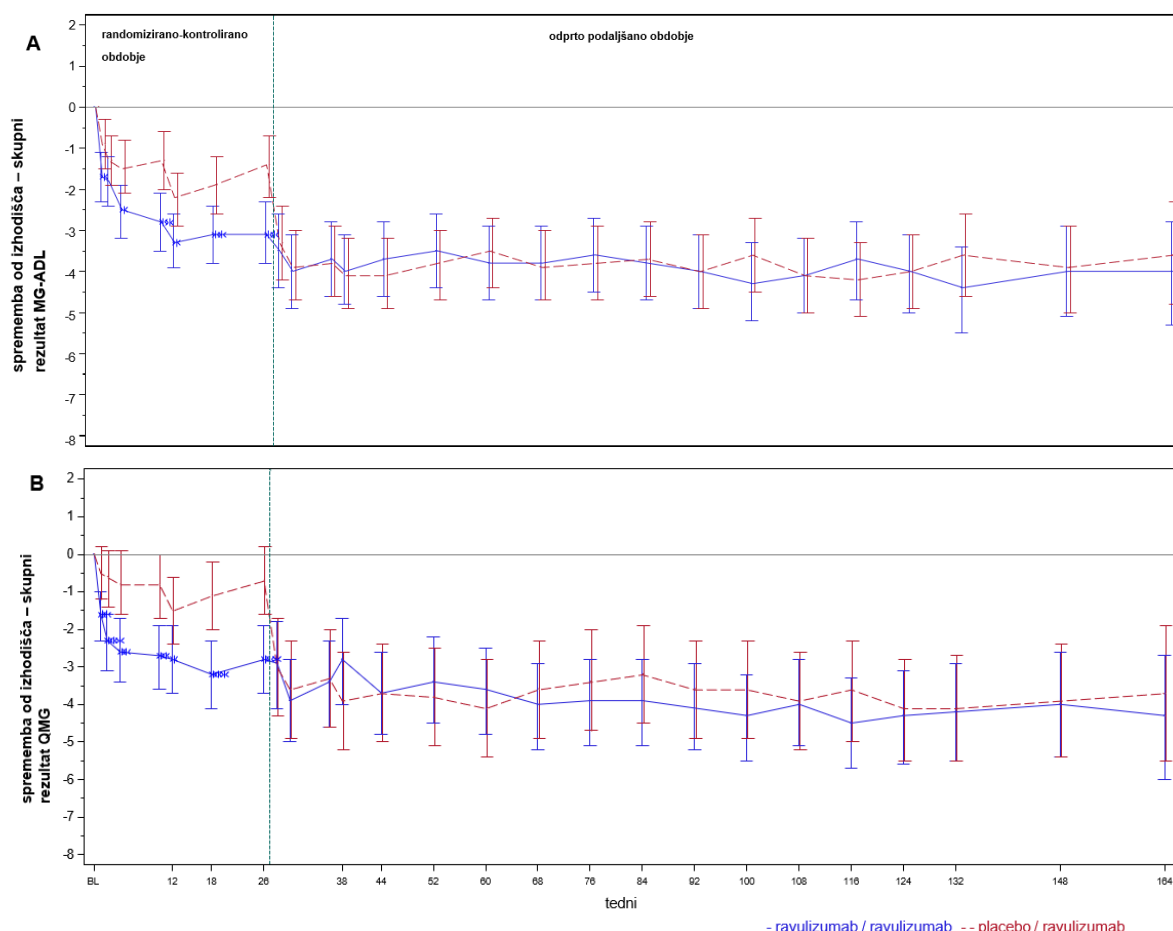
Preglednica 15: Klinično poslabšanje in rešilno zdravljenje

Spremenljivka	Statistika	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Skupno število bolnikov s kliničnim poslabšanjem	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Skupno število bolnikov, pri katerih je bilo potrebno rešilno zdravljenje ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Rešilno zdravljenje je vključevalo kortikosteroid v velikem odmerku, izmenjavo plazme/plazmaferezo ali intravenski imunoglobulin.

Pri bolnikih, ki so v začetku prejeli zdravilo Ultomiris med randomiziranim-kontroliranim obdobjem in so nato še naprej prejeli zdravilo Ultomiris do 164 tednov odprtega podaljšanega obdobja, se je učinek zdravljenja še naprej ohranil (slika 3). Pri bolnikih, ki so v začetku prejeli placebo med 26-tedenskim randomiziranim-kontroliranim obdobjem in so začeli zdravljenje z zdravilom Ultomiris med odprtim podaljšanim obdobjem, so ugotovili hiter odziv na zdravljenje, ki se je ohranil, pri vseh opazovanih dogodkih, vključno z MG-ADL in QMG (slika 3), v medianem obdobju zdravljenja, ki je bilo približno 2 leti.

Slika 3: Sprememba skupnega rezultata MG-ADL (A) in skupnega rezultata QMG (B) od izhodišča randomiziranega-kontroliranega obdobja do 164. tedna (povprečje in 95-% IZ)



Opomba: številke za randomizirano-kontrolirano obdobje temeljijo na podatkih 175 bolnikov. Številke za odprto podaljšano obdobje temeljijo na podatkih 161 bolnikov.

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; MG-ADL = aktivnosti vsakdanjega življenja pri miasteniji gravis; QMG = kvantitativna miastenija gravis.

V odprtem podaljšanem obdobju študije so imeli klinični zdravniki možnost prilagoditi imunosupresivno zdravljenje. Na koncu odprtega podaljšanega obdobja (mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris med obema obdobjema, randomiziranim-kontroliranim obdobjem in odprtim podaljšanjem, je bilo 759 dni) je 30,1 % bolnikov zmanjšalo svoj dnevni odmerek kortikosteroidov, 12,4 % bolnikov pa je prenehalo zdravljenje s kortikosteroidi. Najpogostnejši razlog za spremembo zdravljenja s kortikosteroidi je bilo izboljšanje simptomov MG med zdravljenjem z ravulizumabom.

Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD)

Študija odraslih bolnikov z NMOSD

Učinkovitost ravulizumaba pri odraslih bolnikih z NMOSD, pozitivnih na protitelesa proti AQP4, so ocenili v globalni odprti klinični študiji (ALXN1210-NMO-307).

V študijo ALXN1210-NMO-307 so vključili 58 odraslih bolnikov z NMOSD, ki so imeli pozitiven serološki test za protitelesa proti AQP4, vsaj en recidiv v zadnjih 12 mesecih pred obdobjem presejanja in rezultat razširjene lestvice stopnje prizadetosti (EDSS – expanded disability status scale) ≤ 7 . Predhodno zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili (IST – immunosuppressant therapies) ni bilo potrebno za vključitev in 53,4 % bolnikov je bilo na monoterapiji z ravulizumabom. Bolnikom z izbranimi IST (tj. kortikosteroidi, azatioprin, mikofenolat mofetil, takrolimus) je bilo dovoljeno nadaljevati z zdravljenjem v kombinaciji z ravulizumabom, z zahtevo po stabilnem odmerjanju, dokler niso dosegli 106. tedna študije. Poleg tega je bilo dovoljeno zdravljenje recidiva z akutnim zdravljenjem (vključno z velikimi odmerki kortikosteroidov, PE/PP in i.v. Ig), če se je pri bolniku pojavil recidiv med študijo.

Bolniki, vključeni v študijo, so bili stari povprečno 47,4 leta (razpon od 18 do 74 let), večina je bila žensk (90 %). Mediana starost v času začetne klinične slike NMOSD je bila 42,5 leta, razpon je od 16 do 73 let. Izhodiščne značilnosti bolezni kaže preglednica 16.

Preglednica 16: Anamneza bolezni in izhodiščne značilnosti bolnikov v študiji ALXN1210-NMO-307

Spremenljivka	Statistika	ALXN1210-NMO-307 ravulizumab (N = 58)
Čas od začetnega kliničnega pojava NMOSD do prvega odmerka raziskovanega zdravila (leta)	povprečje (SD)	5,2 (6,38)
	mediana	2,0
	min, maks	0,19; 24,49
ARR v anamnezi v 24 mesecih pred presejanjem	povprečje (SD)	1,87 (1,59)
	mediana	1,44
	min, maks	0,5; 6,9
Izhodiščni rezultat HAI	povprečje (SD)	1,2 (1,42)
	mediana	1,0
	min, maks	0, 7
Izhodiščni rezultat EDSS	povprečje (SD)	3,30 (1,58)
	mediana	3,25
	min, maks	0,0; 7,0
Morebitna uporaba rituksimaba v anamnezi	n (%)	21 (36,2)
Število bolnikov, ki so ob vključitvi v študijo prejeli samo stabilne kortikosteroide	n (%)	11 (19,0)
Število bolnikov, ki ob vključitvi v študijo niso prejeli IST	n (%)	31 (53,4)

Okrajšave: ARR = pogostnost recidivov, preračunana na koledarsko leto; EDSS = razširjena lestvica stopnje prizadetosti; HAI = Hauserjev indeks hoje; IST = imunosupresivno zdravljenje; maks = maksimum; min = minimum; NMOSD = specifična oblika nevromielitisa vidnega živca; SD = standardna deviacija.

Primarni opazovani dogodek študije ALXN1210-NMO-307 je bil čas do prvega recidiva po strokovni presoji med preskušanjem, ki ga je določil neodvisen odbor za presajo. Pri bolnikih, zdravljenih z ravulizumabom, med primarnim obdobjem zdravljenja niso po strokovni presoji ugotovili nobenega recidiva med preskušanjem. Med medianim obdobjem spremljanja 90,93 tedna se pri nobenem od bolnikov, zdravljenih z ravulizumabom, ni pojavil recidiv. Pri bolnikih, zdravljenih z ravulizumabom, je bil rezultat primarnega opazovanega dogodka brez recidiva dosleden, s spremljajočim zdravljenjem z IST ali brez njega.

V končni analizi učinkovitosti z medianim časom spremljanja 170,29 tedna pri bolnikih, zdravljenih z ravulizumabom ni bilo opaziti nobenih potrjenih recidivov bolezni med preskušanjem. Odzivi na zdravljenje z ravulizumabom, ki so jih opazili med primarnim obdobjem ocenjevanja, so se ohranili ves čas trajanja študije. Poleg tega je med 27 bolniki, ki so se ob izhodišču zdravili z IST, 17 bolnikov (63 %) med zdravljenjem z ravulizumabom zmanjšalo ali prekinilo vsaj eno terapijo z IST.

Ravulizumaba niso raziskovali za akutno zdravljenje recidivov pri bolnikih z NMOSD.

Pediatrična populacija

Paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH)

Študija pediatričnih bolnikov s PNH (ALXN1210-PNH-304)

Pediatrična študija (ALXN1210-PNH-304) je multicentrična odprta študija 3. faze, opravljena pri pediatričnih bolnikih s PNH, ki so predhodno že prejeli ekulizumab, in pediatričnih bolnikih s PNH, ki predhodno še niso prejeli inhibitorjev komplementa. Vmesni rezultati so pokazali, da je 13 pediatričnih bolnikov s PNH dokončalo zdravljenje z ravulizumabom v primarnem ocenjevalnem obdobju (26 tednov) študije ALXN1210-PNH-304. Pet od teh 13 bolnikov še nikoli ni bilo zdravljenih z inhibitorjem komplementa, 8 bolnikov pa je pred vključitvijo v študijo prejelo zdravljenje z ekulizumabom.

Večina bolnikov je bila ob prejemu prve infuzije stara med 12 in 17 leti (povprečje: 14,4 leta), 2 bolnika sta bila mlajša od 12 let (11 let oziroma 9 let). Osem od 13 bolnikov je bilo ženskega spola. Povprečna telesna masa ob izhodišču je bila 56 kg, razpon pa od 37 do 72 kg. V preglednici 17 so prikazane izhodiščne anamneze bolezni in značilnosti pediatričnih bolnikov, vključenih v študijo ALXN1210-PNH-304.

Preglednica 17: Anamneza bolezni in izhodiščne značilnosti (celotna skupina bolnikov za analizo)

Spremenljivka	Bolniki, ki še niso prejeli inhibitorjev komplementa (N = 5)	Bolniki, ki so že prejeli ekulizumab (N = 8)
Skupna velikost klona PNH RBC (%) mediana (min, maks)	(N = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Skupna velikost klona PNH granulocitov (%) mediana (min, maks)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Število bolnikov s transfuzijami pRBC/cele krvi v 12 mesecih pred prvim odmerkom, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Število transfuzij pRBC/cele krvi v 12 mesecih pred prvim odmerkom skupaj mediana (min, maks)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Enote pRBC/cele krvi, transfundirane v 12 mesecih pred prvim odmerkom skupaj mediana (min, maks)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Bolniki s katerokoli boleznijo, povezano s PNH, pred informiranim soglasjem, n (%)	5 (100)	8 (100)
anemija	2 (40,0)	5 (62,5)
hematurija ali hemoglobinurija	2 (40,0)	5 (62,5)
aplastična anemija	3 (60,0)	1 (12,5)
odpoved ledvic	2 (40,0)	2 (25,0)
drugo ^a	0	1 (12,5)
Raven LDH (e/L) pred zdravljenjem mediana (min, maks)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a O drugih boleznih, povezanih s PNH, so poročali kot o "infarktih ledvic in vranice" in "multiplih lezijah, ki zadevajo embolični proces".

Opozorilo: odstotni deleži temeljijo na skupnem številu bolnikov v vsaki kohorti.

Okrajšave: LDH = laktat dehidrogenaza; maks = maksimum; min = minimum; PNH = paroksizmalna nočna hemoglobinurija; pRBC = koncentrirane rdeče krvničke; RBC = rdeča krvnička.

Na podlagi telesne mase so bolniki 1. dne prejeli polnilni odmerek ravulizumaba, ki mu je sledilo vzdrževalno zdravljenje 15. dne in nato enkrat vsakih 8 tednov (q8w) za bolnike, ki so tehtali ≥ 20 kg, ali enkrat vsake 4 tedne (q4w) za bolnike, ki so tehtali < 20 kg. Za bolnike, ki so bili ob vključitvi v študijo zdravljeni z ekulizumabom, so 1. dan zdravljenja v okviru študije načrtovali 2 tedna od bolnikovega zadnjega odmerka ekulizumaba.

Shema odmerjanja ravulizumaba na podlagi telesne mase je imela za posledico takojšnjo, popolno in dolgotrajno inhibicijo terminalnega komplementa v 26-tedenskem primarnem ocenjevalnem obdobju ne glede na predhodne izkušnje z ekulizumabom. Po uvedbi zdravljenja z ravulizumabom so bile terapevtske serumske koncentracije ravulizumaba v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene takoj po prvem odmerku in so bile ohranjene v celotnem 26-tedenskem primarnem ocenjevalnem obdobju v obeh kohortah. V študiji ni bilo dogodkov prekinitvene hemolize in noben bolnik ni imel ravnih prostega C5 po izhodišču nad 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Med 26-tedenskim primarnim ocenjevalnim obdobjem je bila povprečna odstotna sprememba LDH od izhodišča 183. dne -47,91 % v kohorti, ki še ni prejela inhibitorjev komplementa, in ostala stabilna v kohorti, ki je predhodno prejela ekulizumab. Šestdeset odstotkov (3/5) bolnikov, ki predhodno niso prejeli inhibitorjev komplementa, in 75 % (6/8) bolnikov, ki so predhodno prejeli

ekulizumab, je do 26. tedna doseglo stabilizacijo hemoglobina. Odsotnost potrebe po transfuziji je v 26-tedenskem primarnem ocenjevalnem obdobju doseglo 84,6 % (11/13) bolnikov.

Ti vmesni rezultati učinkovitosti so predstavljeni v preglednici 18 v nadaljevanju.

Preglednica 18: Izidi učinkovitosti iz pediatrične študije pri bolnikih s PNH (ALXN1210-PNH-304) – 26-tedensko primarno ocenjevalno obdobje

Opazovani dogodek	Ravulizumab (še niso prejeli, N = 5)	Ravulizumab (prehod, N = 8)
LDH- odstotna sprememba od izhodišča povprečje (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Odsotnost potrebe po transfuziji odstotni delež (95-% IZ)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilizacija hemoglobina odstotni delež (95-% IZ)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Prekinitvena hemoliza (%)	0	0

Okrajšava: LDH = laktat dehidrogenaza

Dolgoročni rezultati učinkovitosti do konca študije pri medianem trajanju zdravljenja 915 dni so pokazali trajen odziv na zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s PNH.

Na podlagi teh vmesnih rezultatov je učinkovitost ravulizumaba pri pediatričnih bolnikih s PNH podobna tisti, ki so jo ugotovili pri odraslih bolnikih s PNH.

Atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS)

Uporabo zdravila Ultomiris pri pediatričnih bolnikih za zdravljenje aHUS podpirajo dokazi iz ene pediatrične klinične študije (vključenih je bilo skupno 31 bolnikov s potrjenim aHUS. 28 bolnikov, starih od 10 mesecev do 17 let, je bilo vključenih v celotno skupino bolnikov za analizo).

Študija pri pediatričnih bolnikih z aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Pediatrična študija je bila 26-tedenska, multicentrična, enoskupinska študija 3. faze, opravljena pri pediatričnih bolnikih, bolniki pa so smeli vstopiti v obdobje podaljšanja, ki je trajalo do 4,5 leta.

Vključenih je bilo skupno 24 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni z ekulizumabom, s potrjeno diagnozo aHUS in dokazi TMA, med katerimi jih je bilo 20 vključenih v celotno skupino bolnikov za analizo. Merila za vključitev so izključevala bolnike, ki so imeli TMA zaradi pomanjkanja ADAMTS13, STEC-HUS in genetske okvare v presnovi kobalamina C. Štirje bolniki so dobili 1 ali 2 odmerka, vendar so nato prekinili sodelovanje in so bili izključeni iz celotne skupine bolnikov za analizo, saj primernost vključitvenih kriterijev aHUS ni bila potrjena. Celokupna povprečna telesna masa ob izhodišču je bila 21,2 kg; večina bolnikov je bila ob izhodišču v kategoriji telesne mase ≥ 10 do < 20 kg. Večina bolnikov (70,0 %) je imela pred zdravljenjem ekstrarenalne znake (srčno-žilne, pljučne znake, znake centralnega živčnega sistema, prebavil, kože, skeletnih mišic) ali simptome aHUS ob izhodišču. Ob izhodišču je imelo 35,0 % (n = 7) bolnikov KLB 5. stopnje.

Skupno je bilo vključenih 10 bolnikov, ki so prešli z ekulizumaba na ravulizumab, in so imeli potrjeno diagnozo aHUS in dokaze TMA. Pred vključitvijo so bolniki morali imeti klinični odziv na ekulizumab (tj. LDH $< 1,5 \times$ ULN in število trombocitov $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, in eGFR $> 30\text{ ml/min/1,73 m}^2$). Posledično ni podatkov o uporabi ravulizumaba pri bolnikih, ki so odporni na ekulizumab.

V preglednici 19 so predstavljene izhodiščne značilnosti pediatričnih bolnikov, vključenih v študijo ALXN1210-aHUS-312.

Preglednica 19: Demografske in izhodiščne značilnosti za študijo ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Statistika	Ravulizumab (predhodno nezdavljani, N = 20)	Ravulizumab (prehod, N = 10)
Starostna kategorija v času prvega infundiranja (leta)	n (%)		
od rojstva do < 2 let		4 (20,0)	1 (10,0)
od 2 do < 6 let		9 (45,0)	1 (10,0)
od 6 do < 12 let		5 (25,0)	1 (10,0)
od 12 do < 18 let		2 (10,0)	7 (70,0)
Spol	n (%)		
moški		8 (40,0)	9 (90,0)
Rasa ^a	n (%)		
ameriški Indijanci ali domorodci z Aljaske		1 (5,0)	0 (0,0)
Azijci		5 (25,0)	4 (40,0)
črnci ali Afroameričani		3 (15,0)	1 (10,0)
belci		11 (55,0)	5 (50,0)
neznano		1 (5,0)	0 (0,0)
Transplantacija v anamnezi	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombociti (10 ⁹ /l) v krvi	mediana (min, maks)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Hemoglobin (g/l)	mediana (min, maks)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (e/l)	mediana (min, maks)	1963,0 (772, 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	mediana (min, maks)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Ob izhodišču potrebna dializa	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Opomba: odstotki temeljijo na skupnem številu bolnikov.

^a Bolniki lahko izberejo več ras.

Okrajšave: eGFR = ocenjena hitrost glomerulne filtracije; LDH = laktat dehidrogenaza; maks = maksimalno; min = minimalno.

Primarni opazovani dogodek je bil popolni TMA odgovor med 26-tedenskim začetnim ocenjevalnim obdobjem, kot dokazuje normalizacija hematoloških parametrov (trombocitov $\geq 150 \times 10^9/l$ in LDH ≤ 246 e/l) in ≥ 25 -% izboljšanje kreatinina v serumu od izhodišča pri bolnikih, ki predhodno niso bili zdravljeni z ekulizumabom. Bolniki so morali izpolnjevati vsa merila za popolni TMA odgovor pri 2 ločenih ocenah, ki sta bili pridobljeni v najmanj 4-tedenskem (28-dnevem) razmiku, in med vsako vmesno meritvijo.

Popolni TMA odgovor so med 26-tedenskim začetnim ocenjevalnim obdobjem opazili pri 15 od 20 predhodno nezdravljenih bolnikov (75,0 %), kot je prikazano v preglednici 20.

Preglednica 20: Popolni TMA odgovor in analiza komponent popolnega TMA odgovora med 26-tedenskim začetnim ocenjevalnim obdobjem (ALXN1210-aHUS-312)

	Skupaj	Odzivni bolniki	
		n	Delež (95-% IZ) ^a
Popolni TMA odgovor	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Komponente popolnega TMA odgovora			
Normalizacija števila trombocitov	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalizacija LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
≥ 25 -% izboljšanje kreatinina v serumu od izhodišča	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Hematološka normalizacija	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a 95-% IZ za delež so temeljili na asimptotični Gaussovi metodi aproksimacije s popravkom kontinuitete.

Okrajšave: IZ = interval zaupanja; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija.

Popolni TMA odgovor v začetnem ocenjevalnem obdobju je bil dosežen v mediani časa 30 dni (od 15 do 99 dni). Pri vseh bolnikih s popolnim TMA odgovorom se je ta ohranil do konca začetnega

ocenjevalnega obdobja s stalnimi izboljšanimi delovanjem ledvic. Povečanje povprečnega števila trombocitov so opazili hitro po uvedbi ravulizumaba, in se je povečalo od $71,70 \times 10^9/l$ ob izhodišču na $302,41 \times 10^9/l$ na 8. dan ter ostalo nad $304 \times 10^9/l$ pri vseh naslednjih obiskih po 22. dnevu v obdobju začetnega ocenjevanja (26 tednov).

Popolni TMA odgovor so ugotovili pri treh dodatnih bolnikih v obdobju podaljšanja, v 295. dnevu za 2 bolnika in 351. dnevu za 1 bolnika, zaradi česar je do konca študije doseglo popolni TMA odgovor 18 od 20 pediatričnih bolnikov (90 %; 95 % IZ: 68,3 %; 98,8 %). Posamezne komponente odziva so se zvečale na 19 od 20 (95,0 %; 95 % IZ: 75,1 %; 99,9 %) bolnikov za normalizacijo števila trombocitov, 19 od 20 (95,0 %; 95 % IZ: 75,1 %; 99,9 %) bolnikov za normalizacijo LDH, in 18 od 20 (90,0 %; 95 % IZ: 68,3 %; 98,8 %) bolnikov za izboljšanje delovanja ledvic.

Vseh 7 bolnikov, ki so potrebovali dializo ob vstopu v študijo, je lahko dializo prekinilo; 6 jih je to naredilo že do 36. dneva. Med študijo ni noben bolnik začel ali ponovno začel z dializo. Od 16 bolnikov, za katere so bili na voljo podatki v izhodišču in 52. tednu (351. dan), se je 16 bolnikom izboljšala stopnja kronične ledvične bolezni (KLB) v primerjavi z izhodiščem. Bolniki, za katere so bili na voljo podatki do konca študije, se je stopnja KLB še naprej izboljševala ali se ni spreminjala. Izboljšanje ledvične funkcije, merjeno z eGFR, je bilo še naprej stabilno do konca študije. V preglednici 21 so povzeti sekundarni rezultati učinkovitosti za študijo ALXN1210-aHUS-312.

Preglednica 21: Sekundarni izid učinkovitosti za 26-tedensko začetno ocenjevalno obdobje za študijo ALXN1210-aHUS-312

Parametri	Študija ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Hematološki parametri TMA, 183. dan	Opazovana vrednost (n = 17)	Sprememba od izhodišča (n = 17)
Trombociti ($10^9/l$) v krvi		
Povprečje (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediana	318,00	247,00
LDH (e/l) v serumu		
Povprečje (SD)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Mediana	247,00	-1851,50
Povečanje hemoglobina za ≥ 20 g/l od izhodišča s potrditvenimi rezultati do konca začetnega ocenjevalnega obdobja n/m delež (95-% IZ)*	17/20 0,850 (0,621; 0,968)	
Premik stopnje KLB od izhodišča, 183. dan		
Izboljšanje ^a		
n/m	15/17	
delež (95-% IZ)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Poslabšanje ^b		
n/m	0/11	
delež (95-% IZ)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. dan	Opazovana vrednost (n = 17)	Sprememba od izhodišča (n = 17)
Povprečje (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediana	108,0	80,0

Opomba: n pomeni število bolnikov, pri katerih so na voljo podatki za specifično oceno ob obisku na 183. dan. M pomeni število bolnikov, ki izpolnjujejo specifično merilo. Stopnja kronične ledvične bolezni (KLB) je razvrščena po stopnjah kronične ledvične bolezni nacionalnega združenja za ledvice (National Kidney Foundation Chronic Kidney Disease Stage). 1. stopnja je pri tem najboljše kategorija, medtem ko je 5. stopnja najslabša kategorija. Izhodišče je izpeljano na podlagi zadnje razpoložljive vrednosti eGFR pred začetkom zdravljenja. Izboljšanje/poslabšanje: v primerjavi s stopnjo KLB ob izhodišču.

*95-% intervali zaupanja (95-% IZ) temeljijo na natančnih mejah zaupanja po metodi Clopper-Pearson.

^aIzključeni so tisti bolniki s 1. stopnjo KLB ob izhodišču, saj se stopnja ne more izboljšati. ^bIzključuje bolnike s 5. stopnjo ob izhodišču, saj se stopnja ne more poslabšati.

Okrajšave: eGFR = ocenjena hitrost glomerulne filtracije; LDH = laktat dehidrogenaza; TMA = trombotična mikroangiopatija.

Pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni z ekulizumabom, se je s prehodom na ravulizumab ohranil nadzor nad boleznijo, kar dokazujejo stabilni hematološki in ledvični parametri, brez očitnega vpliva na varnost.

Učinkovitost ravulizumaba za zdravljenje aHUS se zdi podobna pri pediatričnih in odraslih bolnikih. Končna analiza učinkovitosti za študijo pri vseh pediatričnih bolnikih, zdravljenih z ravulizumabom z medianim trajanjem zdravljenja 130,60 tedna, je potrdila, da so se odzivi na zdravljenje z ravulizumabom, ki so jih ugotovili v začetnem ocenjevalnem obdobju, ohranili ves čas trajanja študije.

Generalizirana miastenija gravis (gMG)

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ultomiris za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje miastenije gravis. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD)

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ultomiris za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje NMOSD. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Ker je pot uporabe intravenska infuzija in je farmacevtska oblika raztopina, se smatra, da je biološko razpoložljivega 100 % danega odmerka ravulizumaba. Pričakovani čas najvišje ugotovljene koncentracije (t_{max}) je ob koncu infuzije (EOI – end of infusion) ali kratek čas po EOI. Terapevtske koncentracije zdravila v stanju dinamičnega ravnovesja so dosežene po prvem odmerku.

Porazdelitev

Povprečni (standardna deviacija [SD]) centralni volumen in volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja za odrasle in pediatrične bolnike s PNH ali aHUS ter odrasle bolnike z gMG ali NMOSD sta predstavljena v preglednici 22.

Biotransformacija in izločanje

Ravulizumab je monoklonsko protitelo vrste imunoglobulin gama (IgG), zato je pričakovano, da se bo presnavljal in izločal na enak način kot drugi endogeni IgG (razgraditev v majhne peptide in aminokisline po kataboličnih poteh). Ravulizumab vsebuje samo aminokisline, ki se pojavljajo v naravi, in nima znanih aktivnih presnovkov. Povprečne (SD) vrednosti končnega razpolovnega časa izločanja in očistka ravulizumaba pri odraslih in pediatričnih bolnikih s PNH, odraslih in pediatričnih bolnikih z aHUS in odraslih bolnikih z gMG ali NMOSD so predstavljene v preglednici 22.

Preglednica 22: Ocenjeni parametri centralnega volumna, porazdelitve, biotransformacije in izločanja po dajanju ravulizumaba

	Odrasli in pediatrični bolniki s PNH	Odrasli in pediatrični bolniki z aHUS	Odrasli bolniki z gMG	Odrasli bolniki z NMOSD
Ocenjeni centralni volumen (litri) povprečje (SD)	odrasli: 3,44 (0,66) pediatrični: 2,87 (0,60)	odrasli: 3,25 (0,61) pediatrični: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)

ravnovesja (litri) povprečje (SD)				
Končni razpolovni čas izločanja (dnevi) povprečje (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Očistek (litri/dan) povprečje (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Okrajšave: aHUS = atipični hemolitični uremični sindrom; gMG = generalizirana miastenija gravis;
NMOSD = specifična oblika nevromielitisa vidnega živca; PNH = paroksizmalna nočna hemoglobinurija;
SD = standardna deviacija.

Linearnost/nelinearnost

V raziskanem razponu odmerkov in shem kaže ravulizumab farmakokinetiko (FK), ki je proporcionalna odmerku in linearna v času.

Posebne skupine bolnikov

Telesna masa

Telesna masa je značilna sospremenljivka pri bolnikih s PNH, aHUS, gMG ali NMOSD, ki povzroči manjše izpostavljenosti pri težjih bolnikih. Predlagano odmerjanje na podlagi telesne mase kažejo preglednica 1, preglednica 3 in preglednica 4 v poglavju 4.2.

Formalnih preskušanj vpliva spola, rase, starosti (starejši), okvare jeter ali ledvic na farmakokinetiko ravulizumaba niso izvedli. Vendar na podlagi ocene populacijske FK pri raziskanih zdravih prostovoljcih in bolnikih s PNH, aHUS, gMG ali NMOSD niso ugotovili nikakršnega vpliva spola, starosti, rase in funkcije jeter ali ledvic na farmakokinetiko ravulizumaba, zato prilagajanje odmerjanja ni potrebno.

Farmakokinetiko ravulizumaba so preučevali pri bolnikih z aHUS s številnimi ledvičnimi okvarami, vključno z bolniki na dializi. V teh podskupinah bolnikov, vključno pri bolnikih s proteinurijo, niso opazili razlik v farmakokinetičnih parametrih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja z ravulizumabom na živalih niso izvedli, pač pa so jih izvedli na miših z mišjim nadomestnim protitelesom, ki inhibira komplement, BB5.1. Opazili niso nobenih učinkov, nedvoumno povezanih z zdravljenjem, ali neželenih učinkov v študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja na miših z mišjim nadomestkom. Ko so bile med organogenezo breje samice izpostavljene protitelesu, so med 230 potomci, ki so jih povrgle samice, izpostavljene večjemu odmerku protitelesa (približno štirikrat večjemu od največjega priporočenega odmerka ravulizumaba za človeka na podlagi primerjave telesnih mas), ugotovili dva primera retinalne displazije in en primer popkovne kile; izpostavljenost pa ni povečala izgube plodov ali smrtnosti novo skotenih mladičev.

Študij na živalih za oceno genotoksičnega in kancerogenega potenciala ravulizumaba niso izvedli.

Predklinični podatki na osnovi predkliničnih študij z mišjo nadomestno molekulo, BB5.1, na miših ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E 339)
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E 339)

polisorbat 80 (E 433)
arginin
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Kot vehikel za redčenje smemo uporabljati samo 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev

Po redčenju je treba zdravilo uporabiti takoj. Vendar pa so dokazali kemijsko in fizikalno stabilnost razredčenega zdravila za največ 24 ur pri 2 °C–8 °C in za največ 4 ure pri sobni temperaturi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Velikost pakiranja: ena viala.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

3 ml sterilnega koncentrata v viali (steklo tipa I) z zamaškom in zaporko.

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

11 ml sterilnega koncentrata v viali (steklo tipa I) z zamaškom in zaporko.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ena viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

To zdravilo je treba razredčiti do končne koncentracije 50 mg/ml.

Uporabljena naj bo aseptična tehnika.

Zdravilo Ultomiris koncentrat za raztopino za infundiranje pripravite po sledečih navodilih:

1. Število vial, ki jih boste razredčili, je odvisno od telesne mase posameznega bolnika in predpisanega odmerka; glejte poglavje 4.2.
2. Pred redčenjem je treba raztopino v vialah pregledati; raztopina mora biti brez vidnih delcev ali oborine. Če vidite znake vidnih delcev ali oborine, raztopine ne uporabite.
3. Izračunani volumen zdravila odvezmite iz ustreznega števila vial in ga razredčite v infuzijski vrečki z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje kot vehiklom za redčenje. Glejte referenčni preglednici za uporabo v nadaljevanju. Zdravilo rahlo premešajte. Ne smete ga stresati.

4. Po redčenju je končna koncentracija raztopine, pripravljene za infundiranje, 50 mg/ml.
5. Pripravljeno raztopino je treba uporabiti takoj po pripravi, razen če je shranjena pri 2 °C–8 °C. Če je shranjena pri 2 °C–8 °C, pustite, da se razredčena raztopina pred uporabo ogreje na sobno temperaturo. Zdravila ne smete dajati z intravensko hitro ali bolusno injekcijo. Glejte preglednico 5 in preglednico 6 za najkrajši čas infuzije. Zdravilo se mora infundirati skozi 0,2 µm filter. Po uporabi zdravila Ultomiris celotno linijo sperite z natrijevim kloridom 9 mg/ml (0,9 %) raztopina za injiciranje, USP.
6. Če zdravila ne uporabite takoj po redčenju, čas shranjevanja ne sme preseči 24 ur pri 2 °C–8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi, pri čemer morate upoštevati pričakovano trajanje infuzije.

Preglednica 23: Referenčna preglednica za dajanje polnilnega odmerka zdravila Ultomiris

Razpon telesne mase (kg) ^a	Polnilni odmerek (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12
≥ 20 do < 30 ^c	900	9	9	18
≥ 30 do < 40 ^c	1200	12	12	24
≥ 40 do < 60	2400	24	24	48
≥ 60 do < 100	2700	27	27	54
≥ 100	3000	30	30	60

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

^c Samo za indikaciji PNH in aHUS.

Preglednica 24: Referenčna preglednica za dajanje vzdrževalnega odmerka zdravila Ultomiris

Razpon telesne mase (kg) ^a	Vzdrževalni odmerek (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12
≥ 20 do < 30 ^c	2100	21	21	42
≥ 30 do < 40 ^c	2700	27	27	54
≥ 40 do < 60	3000	30	30	60
≥ 60 do < 100	3300	33	33	66
≥ 100	3600	36	36	72

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

^c Samo za indikaciji PNH in aHUS.

Preglednica 25: Referenčna preglednica za dajanje dopolnilnega odmerka zdravila Ultomiris

Razpon telesne mase (kg) ^a	Dopolnilni odmerek (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)
≥ 40 do < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
≥ 60 do < 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. julij 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 19. april 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI),
ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po

pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Cilj izobraževalnega programa je, da se zdravstvenim delavcem (zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo in farmacevtom, kot je primerno), kot je opredeljeno za vsako državo, zagotovi izobraževalne informacije o pomembnih ugotovljenih tveganjih za meningokokno okužbo, s krepitvijo ključnih informacij o varnosti, ki so na voljo v povzetku glavnih značilnosti zdravila in navodilu za uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da bodo v vsaki državi članici, kjer se zdravilo Ultomiris trži, zdravstveni delavci (zdravniki, ki predpisujejo zdravilo in farmacevti, kot je primerno), kot je opredeljeno za vsako državo, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali/izdajali zdravilo Ultomiris, prejeli/imeli dostop do naslednjih gradiv:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- navodilo za uporabo,
- vodnik za zdravstvene delavce,
- vodnik za bolnike/starše/skrbnike,
- kartica za bolnika,
- opomniki o cepljenju se pošljejo zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo ali farmacevtom, ki nameravajo izdati zdravilo Ultomiris.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vsebovati:

- povzetek glavnih značilnosti zdravila,
- vodnik za zdravstvene delavce.

Vodnik za zdravstvene delavce mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Zdravljenje z ravulizumabom poveča tveganje za meningokokno okužbo.
- Bolnike je treba dva tedna pred prejemom ravulizumaba cepiti proti bakteriji *N. meningitidis* in/ali morajo prejeti ustrezno antibiotično profilakso. Bolniki morajo biti cepljeni z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Potreba, da zdravnik, ki predpisuje zdravilo, pouči bolnike/starše/skrbnike o tveganju za meningokokno okužbo povezano z zdravljenjem z ravulizumabom, o zavedanju znakov in simptomov ter o ukrepanjih, ki jih je treba sprejeti.
- Potreba, da zdravnik, ki predpisuje zdravilo, spremlja vse bolnike glede znakov in simptomov meningokokne okužbe.
- Potreba, da zdravnik, ki predpisuje zdravilo, bolnikom naroči, naj imajo pri sebi kartico za bolnika in obvesti zdravstvene delavce, da prejemajo zdravljenje z ravulizumabom.

Izobraževalno gradivo za bolnike/starše/skrbnike mora vsebovati:

- navodilo za uporabo,
- vodnik za bolnike/starše/skrbnike,
- kartico za bolnika.

Vodnik za bolnike/starše/skrbnike mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Zdravljenje z ravulizumabom poveča tveganje za meningokokno okužbo.
- Pomen cepljenja proti meningokokom pred zdravljenjem z ravulizumabom in/ali prejema antibiotične profilakse.
- Bolnik mora biti cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Ozaveščenost o znakih in simptomih meningokokne okužbe in potreba po nujni medicinski pomoči.
- Pomen kartice za bolnika in potrebe po tem, da jo mora imeti bolnik ves čas pri sebi. Vse zdravstvene delavce, ki sodelujejo pri njegovem zdravljenju, mora opozoriti, da se zdravi z ravulizumabom.
- Tveganje resnih zapletov TMA po prekinitvi/odlogu zdravljenja z ravulizumabom, njihove znake in simptome ter priporočilo, da se pred prekinitvijo/odlogom zdravljenja z ravulizumabom posvetujejo z zdravnikom, ki je zdravilo predpisal (samo aHUS).
- Možna tveganja hudih okužb, ki jih ne povzroča *Neisseria*, pri bolnikih zdravljenih z ravulizumabom.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- Izjavo, da bolnik prejema ravulizumab in da obstaja tveganje za meningokokno okužbo.
- Znake in simptome meningokokne okužbe.
- Opozorilno sporočilo, naj bolnik takoj poišče zdravniško pomoč, če se zgoraj naštetu pojavi.
- Izjavo, da mora biti bolnik cepljen z osnovnim in obnovitvenim odmerkom v skladu z veljavnimi nacionalnimi smernicami za cepljenje.
- Datumi cepljenja z osnovnim in obnovitvenim odmerkom morajo biti zabeleženi v kartici za bolnika.
- Kontaktne podatke, kamor se lahko zdravstveni delavec obrne za dodatne informacije.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, ali farmacevtom, ki izdajajo ravulizumab, pošiljati letne opomnike z namenom, da bo zdravnik, ki zdravilo predpisuje/farmacevt preveril, ali obstaja potreba po cepljenju z osnovnim/obnovitvenim odmerkom proti bakteriji *Neisseria meningitidis* bolnikov, ki se zdravijo z ravulizumabom.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Nalepka na kartonski škatli 1100 mg/11 ml

1. IME ZDRAVILA

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
ravulizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 11 ml vsebuje 1100 mg ravulizumaba.
(100 mg/ml)

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje je končna koncentracija raztopine 50 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E 339), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E 339),
polisorbat 80 (E 433), arginin, saharoza in voda za injekcije.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1371/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

Viala iz stekla tipa I za enkratno uporabo 1100 mg/11 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ultomiris 1100 mg/11 ml sterilni koncentrat
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Nalepka na kartonski škatli 300 mg/3 ml

1. IME ZDRAVILA

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za raztopino za infundiranje
ravulizumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala s 3 ml vsebuje 300 mg ravulizumaba.
(100 mg/ml)

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje je končna koncentracija raztopine 50 mg/ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi

Natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E 339), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E 339),
polisorbat 80 (E 433), arginin, saharoza in voda za injekcije.

Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
1 viala

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba po redčenju

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/19/1371/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala iz stekla tipa I za enkratno uporabo 300 mg/3 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ultomiris 300 mg/3 ml sterilni koncentrat
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. po redčenju

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za raztopino za infundiranje ravulizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ultomiris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ultomiris
3. Kako uporabljati zdravilo Ultomiris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ultomiris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ultomiris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ultomiris

Zdravilo Ultomiris je zdravilo, ki vsebuje učinkovino ravulizumab in pripada skupini zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa, ki se vežejo na določeno tarčo v telesu. Ravulizumab so oblikovali tako, da se pripne na beljakovino komplementa C5, ki je del telesnega obrambnega sistema, ki se imenuje »sistem komplementa«.

Za kaj zdravilo Ultomiris uporabljamo

Zdravilo Ultomiris se uporablja za zdravljenje odraslih in otroških bolnikov s telesno maso 10 kg ali več z boleznijo, ki se imenuje paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH), vključno z bolniki, ki se še niso zdravili z inhibitorjem komplementa, in bolniki, ki so se vsaj zadnjih 6 mesecev zdravili z ekulizumabom. Pri bolnikih s PNH je sistem komplementa preveč aktiven in napada telesu lastne rdeče krvničke, kar lahko povzroči zmanjšano število krvničk (anemija), utrujenost, težave v vsakdanjem življenju, bolečine, bolečine v trebuhu, temen urin, kratko sapo, oteženo požiranje, erektilno disfunkcijo in krvne strdke. To zdravilo se veže na beljakovino komplementa C5 in jo blokira ter tako omeji bolezenske simptome, saj prepreči beljakovinom komplementa, da bi napadale rdeče krvničke.

Zdravilo Ultomiris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov in otrok s telesno maso 10 kg ali več z boleznijo, ki prizadene krvni sistem in ledvice, imenovano atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS), vključno z bolniki, ki se še niso zdravili z inhibitorjem komplementa, in bolniki, ki so se vsaj 3 mesece zdravili z ekulizumabom. Pri bolnikih z aHUS se ledvice in krvne žile, vključno s trombociti, lahko vnamejo, kar lahko povzroči poslabšanje krvne slike (trombocitopenija in slabokrvnost), zmanjšano delovanje ledvic ali odpoved delovanja ledvic, krvne strdke, utrujenost in zmanjšano zmogljivost. Zdravilo Ultomiris lahko zavre vnetni odziv telesa in njegovo sposobnost, da napada in uničuje svoje lastne občutljive krvne žile, s čimer nadzoruje simptome bolezni, vključno s poškodovanjem ledvic.

Zdravilo Ultomiris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z določeno vrsto bolezni, ki prizadene mišice in se imenuje generalizirana miastenija gravis (gMG – generalized Myasthenia Gravis). Pri bolnikih z gMG imunski sistem napade in poškoduje mišice, kar lahko povzroči hudo

mišično šibkost, okvarjen vid in gibljivost, kratko sapo, zelo hudo utrujenost, tveganje za vdih tekočine ali tujka v dihalno pot (aspiracijo) in izrazito motene aktivnosti vsakodnevnega življenja. Zdravilo Ultomiris lahko zavre vnetni odziv telesa in njegovo sposobnost za napadanje in uničevanje lastnih mišic, tako da se izboljša mišično krčenje, s čimer se ublažijo simptomi bolezni in vpliv bolezni na dejavnosti vsakdanjega življenja. Zdravilo Ultomiris je še posebno indicirano za bolnike, ki ostanejo simptomatični kljub drugemu zdravljenju.

Zdravilo Ultomiris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z boleznijo centralnega živčevja, ki prizadene predvsem vidna (očesna) živca in hrbtenjačo in se imenuje specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD – Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder). Pri bolnikih z NMOSD vidna živca in hrbtenjačo napade in poškoduje nepravilno delujoč imunski sistem, kar lahko povzroči izgubo vida v enem ali obeh očesih, oslabelost ali izgubo gibanja v spodnjih ali zgornjih udih, boleče spazme, izgubo občutka, težave z delovanjem sečnega mehurja in črevesa in znatne težave pri vsakdanjih dejavnostih. Zdravilo Ultomiris lahko blokira nenormalni imunski odziv telesa in njegovo sposobnost, da napade in uniči svoja lastna vidna živca in hrbtenjačo, kar zmanjša tveganje recidiva ali napada NMOSD.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ultomiris

Ne uporabljajte zdravila Ultomiris

- če ste alergični na ravulizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če niste bili cepljeni proti meningokokni okužbi;
- če imate meningokokno okužbo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ultomiris se posvetujte z zdravnikom.

Simptomi meningokoknih okužb in drugih okužb z bakterijami *Neisseria*

Ker zdravilo blokira sistem komplementa, ki je del telesne obrambe proti okužbam, lahko uporaba zdravila Ultomiris poveča tveganje okužbe z meningokoki, ki jo povzroči *Neisseria meningitidis*. Okužbe z meningokoki so hude okužbe, ki prizadenejo možganske opne, ki lahko povzročijo vnetje možganov (encefalitis) in se lahko širijo po krvi in telesu (sepsa).

Posvetujte se z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Ultomiris, da bi tako najmanj dva tedna pred začetkom zdravljenja zanesljivo prejeli cepivo proti bakteriji *Neisseria meningitidis*. Če ne morete biti cepljeni 2 tedna pred začetkom zdravljenja, vam bo zdravnik predpisal antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju. Prepričajte se, da ste cepljeni proti meningokokom skladno s programom cepljenja. Zavedati se morate tudi, da cepljenje ne more vedno preprečiti tovrstnih okužb. V skladu z nacionalnimi priporočili utegne vaš zdravnik presoditi, da potrebujete dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe.

Simptomi meningokokne okužbe

Zaradi pomembnosti hitre identifikacije in zdravljenja meningokokne okužbe pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Ultomiris, boste prejeli »Kartico za bolnika«, ki jo boste vedno nosili s seboj in na kateri bodo navedeni pomembni znaki in simptomi meningokokne okužbe/sepse/encefalitisa.

Če se pojavi kateri od naslednjih simptomov, morate takoj obvestiti zdravnika:

- glavobol s slabostjo ali bruhanjem;
- glavobol in zvišana telesna temperatura;
- glavobol z otrdelim vratom ali hrbtom;
- zvišana telesna temperatura;
- zvišana telesna temperatura in izpuščaj;
- zmedenost;
- bolečine v mišicah z gripi podobnimi simptomi;
- občutljivost oči za svetlobo.

Zdravljenje meningokokne okužbe med potovanjem

Če potujete po območju, kjer se ne morete obrniti na svojega zdravnika ali kjer se začasno ne boste mogli zdraviti, vam lahko zdravnik predpiše antibiotik proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, ki ga boste imeli pri sebi. Če opazite katerega izmed zgoraj opisanih simptomov, vzemite antibiotike, kot vam je bilo predpisano. Kljub temu je treba obiskati zdravnika, takoj ko je to mogoče, tudi v primeru boljšega počutja po jemanju antibiotikov.

Okužbe

Preden se začnete zdraviti z zdravilom Ultomiris, obvestite zdravnika, če imate katero koli okužbo.

Reakcije, povezane z infuzijo

Ko vam bodo dali zdravilo Ultomiris, se lahko pojavijo reakcije na (kapalno) infuzijo (infuzijska reakcija), na primer glavobol, bolečine v križu in bolečina, povezana z infuzijo. Nekateri bolniki lahko dobijo alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo, resno alergijsko reakcijo, ki povzroča oteženo dihanje ali omotico).

Otroci in mladostniki

Bolnike, mlajše od 18 let, je treba cepiti proti okužbam s *Haemophilus influenzae* in pnevmokoknim okužbam.

Starejši

Za zdravljenje bolnikov, starih 65 let ali več, niso potrebni posebni previdnostni ukrepi, čeprav je izkušenj z zdravilom Ultomiris pri starejših bolnikih s PNH, aHUS ali NMOSD v kliničnih študijah malo.

Druga zdravila in zdravilo Ultomiris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Ženske v rodni dobi

Učinki zdravila na nerojenega otroka niso znani. Zato morajo ženske, ki bi lahko zanosile, uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 8 mesecev po končanem zdravljenju.

Nosečnost/dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Zdravila Ultomiris ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Ultomiris vsebuje natrij

Po razredčitvi z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo vsebuje 0,18 g natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v 72 ml pri največjem odmerku. To je enako 9,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Ultomiris vsebuje polisorbit

To zdravilo vsebuje 5,5 mg polisorbata 80 v eni viali, kar je enako 0,53 mg/kg. Polisorbiti lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršne koli poznane alergije.

3. Kako uporabljati zdravilo Ultomiris

Vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ultomiris vas bo zdravnik cepil proti meningokoknim okužbam, če niste bili cepljeni že prej ali če je vaše cepljenje zastaralo. Če niste cepljeni vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ultomiris, vam bo vaš zdravnik predpisal antibiotike za zmanjševanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju.

Če je vaš otrok mlajši od 18 let, ga bo zdravnik cepil (če ga še ni) proti okužbi s *Haemophilus influenzae* in pnevmokoknim okužbam skladno z nacionalnimi priporočili za cepljenje za vsako starostno skupino.

Navodila za pravilno uporabo

Vaš odmerek zdravila Ultomiris bo izračunal vaš zdravnik na podlagi vaše telesne mase, kot kaže preglednica 1. Vaš prvi odmerek se imenuje polnilni odmerek. Dva tedna po prejemu polnilnega odmerka boste prejeli vzdrževalni odmerek zdravila Ultomiris, nato boste tak odmerek prejemali enkrat na 8 tednov, če tehtate več kot 20 kg, in enkrat na 4 tedne, če tehtate manj kot 20 kg.

Če ste prej prejemali drugo zdravilo za PNH, aHUS, gMG ali NMOSD, ki se imenuje ekulizumab, morate prejeti polnilni odmerek 2 tedna po zadnji infuziji ekulizumaba.

Preglednica 1: Shema odmerjanja zdravila Ultomiris na podlagi telesne mase

Razpon telesne mase (kg)	Polnilni odmerek (mg)	Vzdrževalni odmerek (mg)
10 do manj kot 20 ^a	600	600
20 do manj kot 30 ^a	900	2100
30 do manj kot 40 ^a	1200	2700
40 do manj kot 60	2400	3000
60 do manj kot 100	2700	3300
več kot 100	3000	3600

^aSamo za bolnike s PNH in aHUS.

Zdravilo Ultomiris se daje z infuzijo (kapalno) v veno. Infuzija traja približno 45 minut.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Ultomiris, kot bi smeli

Če domnevate, da so vam pomotoma dali večji odmerek zdravila Ultomiris, kot vam je bil predpisan, se posvetujte z zdravnikom.

Če pozabite obiskati zdravnika in zato niste prejeli zdravila Ultomiris

Če pozabite obiskati zdravnika, se takoj posvetujte z njim in glejte poglavje »Če prenehate prejemati zdravilo Ultomiris« v nadaljevanju.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za PNH

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se simptomi PNH znova pojavijo v resnejši obliki. Zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel natančneje spremljati vsaj 16 tednov.

Med tveganja zaradi prenehanja uporabe zdravila Ultomiris sodi povečano propadanje vaših rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči:

- zvišanje ravni laktat dehidrogenaze (LDH), ki je laboratorijski označevalec uničevanja rdečih krvničk,
- pomembno zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija),
- temen urin,
- utrujenost,
- bolečino v trebuhu,
- kratko sapo,
- oteženo požiranje,
- erektilno disfunkcijo (impotenco),

- zmedenost ali spremembo vaše pozornosti,
- bolečino v prsnem košu ali angino,
- zvišanje ravni serumskega kreatinina (težave z ledvicami) ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za aHUS

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se simptomi aHUS ponovno pojavijo. Zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel natančneje spremljati.

Med tveganja zaradi prenehanja uporabe zdravila Ultomiris sodi povečanje poškodb majhnih krvnih žil, kar lahko povzroči:

- pomembno zmanjšanje števila trombocitov (trombocitopenijo),
- pomembno povečanje uničenja rdečih krvničk,
- zvišanje ravni laktat dehidrogenaze (LDH), ki je laboratorijski označevalec uničevanja rdečih krvničk,
- zmanjšano izločanje urina (težave z ledvicami),
- zvišanje ravni kreatinina v serumu (težave z ledvicami),
- zmedenost ali spremembo vaše pozornosti,
- spremembe vida,
- bolečine v prsnem košu ali angino,
- kratko sapo,
- bolečino v trebuhu, drisko ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za gMG

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se pojavijo simptomi gMG. Preden prenehate uporabljati zdravilo Ultomiris, se pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo razložil možne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel tudi natančneje spremljati.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za NMOSD

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se simptomi NMOSD ponovno pojavijo. Preden prenehate uporabljati zdravilo Ultomiris, se pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo razložil možne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel tudi natančneje spremljati.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se bo pred začetkom zdravljenja pogovoril z vami o možnih neželenih učinkih in vam razložil tveganja in koristi zdravila Ultomiris.

Resni neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinek je meningokokna okužba, vključno z meningokokno sepsom in meningokoknim encefalitisom.

Če opazite simptome meningokokne okužbe (glejte poglavje 2 Simptomi meningokokne okužbe), takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Če ste negotovi glede tega, kaj so neželeni učinki v nadaljevanju, prosite zdravnika, naj vam jih pojasni.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- omotica,
- driska, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu,
- zvišana telesna temperatura, občutek utrujenosti,
- okužba zgornjih dihal,
- navadni prehlad (nazofaringitis),
- bolečina v hrbtu, bolečine v sklepih (artralgija),
- okužba sečil.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje, nelagodje v želodcu po obrokih hrane (dispepsija),
- koprivnica, izpuščaj, srbenje kože (pruritus),
- bolečine v mišicah (mialgija) in mišični spazmi,
- gripi podobna bolezen, mrzlica, šibkost (astenija),
- reakcija, povezana z infuzijo,
- alergijska reakcija (preobčutljivost).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- meningokokna okužba,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča oteženo dihanje ali omotico (anafilaktična reakcija),
- diseminirana gonokokna okužba.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ultomiris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje je treba zdravilo uporabiti takoj ali v 24 urah, če je shranjeno v hladilniku, ali v 4 urah, če je shranjeno pri sobni temperaturi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ultomiris

- Učinkovina je ravulizumab. Ena viala raztopine vsebuje 1100 mg ravulizumaba.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E 339), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E 339), polisorbat 80 (E 433), arginin, saharoza, voda za injekcije.

To zdravilo vsebuje natrij in polisorbat 80 (glejte poglavje 2 »Zdravilo Ultomiris vsebuje natrij« in »Zdravilo Ultomiris vsebuje polisorbat«).

Izgled zdravila Ultomiris in vsebina pakiranja

Zdravilo Ultomiris je na voljo v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje (11 ml v viali – velikost pakiranja 1 viala).

Zdravilo Ultomiris je prosojna raztopina, bistra do rumenkaste barve, praktično brez delcev.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo za zdravstveno osebje
Rokovanje z zdravilom Ultomiris 1100 mg/11 ml koncentrat za raztopino za infundiranje

1- V kakšni obliki je zdravilo Ultomiris na voljo?

Ena viala zdravila Ultomiris vsebuje 1100 mg učinkovine v 11 ml raztopine zdravila.

Z namenom izboljšanja sledljivosti biološkega zdravila je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

2- Pred uporabo

Redčenje morate izvesti v skladu s pravili dobre prakse, predvsem glede asepse.

Zdravilo Ultomiris mora pripraviti za uporabo usposobljen zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike.

- Preglejte raztopino zdravila Ultomiris glede delcev in obarvanosti.
- S sterilno brizgo odzemeti potrebno količino zdravila Ultomiris iz vial(e).
- Prenesite priporočeni odmerek v infuzijsko vrečko.
- Razredčite zdravilo Ultomiris do končne koncentracije 50 mg/ml (začetna koncentracija, deljena z 2), tako da infuziji dodate ustrezno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v skladu z navodili v preglednici v nadaljevanju.

Preglednica 1: Referenčna preglednica za dajanje polnilnega odmerka

Razpon telesne mase (kg) ^a	Polnilni odmerek (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 do < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 do < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 do < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

^c Samo za indikaciji PNH in aHUS.

Preglednica 2: Referenčna preglednica za dajanje vzdrževalnih odmerkov

Razpon telesne mase (kg) ^a	Vzdrževalni odmerek (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 do < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 do < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 do < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

^c Samo za indikaciji PNH in aHUS.

Preglednica 3: Referenčna preglednica za dajanje dopolnilnih odmerkov

Razpon telesne mase (kg) ^a	Dopolnilni odmerki (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 40 do < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 do < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

- Infuzijsko vrečko, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Ultomiris, rahlo pretresite, da zagotovite temeljito mešanje zdravila in vehikla za redčenje. Zdravila Ultomiris ne smete stresati.
- Pustite, da se razredčena raztopina pred uporabo segreje na sobno temperaturo (18 °C–25 °C), tako da jo izpostavite temperaturi v okolici za približno 30 min.
- Razredčene raztopine ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali s katerim koli virom toplote, razen s prevladujočo sobno temperaturo.
- Zavrzite neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali.
- Pripravljeno raztopino morate uporabiti takoj po pripravi. Infuzijo morate dajati skozi 0,2-μm filter. Po uporabi zdravila Ultomiris celotno linijo sperite z 0,9 % natrijevim kloridom za injiciranje, USP.
- Če zdravila ne uporabite takoj po redčenju, čas shranjevanja ne sme preseči 24 ur pri 2 °C–8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi, pri čemer morate upoštevati pričakovano trajanje infuzije.

3- Uporaba

- Zdravila Ultomiris ne smete dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.
- Zdravilo Ultomiris se sme aplicirati samo v obliki intravenske infuzije.
- Razredčena raztopina zdravila Ultomiris se daje v obliki intravenske infuzije, ki naj traja približno 45 minut, s pomočjo brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke. Med infundiranjem zdravila bolniku razredčene raztopine zdravila Ultomiris ni treba zaščititi pred svetlobo.

Bolnikovo stanje je treba spremljati eno uro po infuziji. Če se med dajanjem zdravila Ultomiris pojavi neželen učinek, lahko zdravnik po lastni presoji infuzijo upočasni ali zaustavi.

4- Posebna navodila za ravnanje in shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za raztopino za infundiranje ravulizumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ultomiris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ultomiris
3. Kako uporabljati zdravilo Ultomiris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ultomiris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ultomiris in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Ultomiris

Zdravilo Ultomiris je zdravilo, ki vsebuje učinkovino ravulizumab in pripada skupini zdravil, imenovanih monoklonska protitelesa, ki se vežejo na določeno tarčo v telesu. Ravulizumab so oblikovali tako, da se pripne na beljakovino komplementa C5, ki je del telesnega obrambnega sistema, ki se imenuje »sistem komplementa«.

Za kaj zdravilo Ultomiris uporabljamo

Zdravilo Ultomiris se uporablja za zdravljenje odraslih in otroških bolnikov s telesno maso 10 kg ali več z boleznijo, ki se imenuje paroksizmalna nočna hemoglobinurija (PNH), vključno z bolniki, ki se še niso zdravili z inhibitorjem komplementa, in bolniki, ki so se vsaj zadnjih 6 mesecev zdravili z ekulizumabom. Pri bolnikih s PNH je sistem komplementa preveč aktiven in napada telesu lastne rdeče krvničke, kar lahko povzroči zmanjšano število krvničk (anemija), utrujenost, težave v vsakdanjem življenju, bolečine, bolečine v trebuhu, temen urin, kratko sapo, oteženo požiranje, erektilno disfunkcijo in krvne strdke. To zdravilo se veže na beljakovino komplementa C5 in jo blokira ter tako omeji bolezenske simptome, saj prepreči beljakovinom komplementa, da bi napadale rdeče krvničke.

Zdravilo Ultomiris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov in otrok s telesno maso 10 kg ali več z boleznijo, ki prizadene krvni sistem in ledvice, imenovano atipični hemolitično-uremični sindrom (aHUS), vključno z bolniki, ki se še niso zdravili z inhibitorjem komplementa, in bolniki, ki so se vsaj 3 mesece zdravili z ekulizumabom. Pri bolnikih z aHUS se ledvice in krvne žile, vključno s trombociti, lahko vnamejo, kar lahko povzroči poslabšanje krvne slike (trombocitopenija in slabokrvnost), zmanjšano delovanje ledvic ali odpoved delovanja ledvic, krvne strdke, utrujenost in zmanjšano zmogljivost. Zdravilo Ultomiris lahko zavre vnetni odziv telesa in njegovo sposobnost, da napada in uničuje svoje lastne občutljive krvne žile, s čimer nadzoruje simptome bolezni, vključno s poškodovanjem ledvic.

Zdravilo Ultomiris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z določeno vrsto bolezni, ki prizadene mišice in se imenuje generalizirana miastenija gravis (gMG – generalized Myasthenia Gravis). Pri bolnikih z gMG imunski sistem napade in poškoduje mišice, kar lahko povzroči hudo

mišično šibkost, okvarjen vid in gibljivost, kratko sapo, zelo hudo utrujenost, tveganje za vdih tekočine ali tujka v dihalno pot (aspiracijo) in izrazito motene aktivnosti vsakodnevnega življenja. Zdravilo Ultomiris lahko zavre vnetni odziv telesa in njegovo sposobnost za napadanje in uničevanje lastnih mišic, tako da se izboljša mišično krčenje, s čimer se ublažijo simptomi bolezni in vpliv bolezni na dejavnosti vsakdanjega življenja. Zdravilo Ultomiris je še posebno indicirano za bolnike, ki ostanejo simptomatični kljub drugemu zdravljenju.

Zdravilo Ultomiris se uporablja tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z boleznijo centralnega živčevja, ki prizadene predvsem vidna (očesna) živca in hrbtenjačo in se imenuje specifična oblika nevromielitisa vidnega živca (NMOSD - Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder). Pri bolnikih z NMOSD vidna živca in hrbtenjačo napade in poškoduje nepravilno delujoč imunski sistem, kar lahko povzroči izgubo vida v enem ali obeh očesih, oslabelost ali izgubo gibanja v spodnjih ali zgornjih udih, boleče spazme, izgubo občutka, težave z delovanjem sečnega mehurja in črevesa in znatne težave pri vsakdanjih dejavnostih. Zdravilo Ultomiris lahko blokira nenormalni imunski odziv telesa in njegovo sposobnost, da napade in uniči svoja lastna vidna živca in hrbtenjačo, kar zmanjša tveganje recidiva ali napada NMOSD.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Ultomiris

Ne uporabljajte zdravila Ultomiris

- če ste alergični na ravulizumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če niste bili cepljeni proti meningokokni okužbi;
- če imate meningokokno okužbo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Ultomiris se posvetujte z zdravnikom.

Simptomi meningokoknih okužb in drugih okužb z bakterijami *Neisseria*

Ker zdravilo blokira sistem komplementa, ki je del telesne obrambe proti okužbam, lahko uporaba zdravila Ultomiris poveča tveganje okužbe z meningokoki, ki jo povzroči *Neisseria meningitidis*. Okužbe z meningokoki so hude okužbe, ki prizadenejo možganske opne, ki lahko povzročijo vnetje možganov (encefalitis) in se lahko širijo po krvi in telesu (sepsa).

Posvetujte se z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Ultomiris, da bi tako najmanj dva tedna pred začetkom zdravljenja zanesljivo prejeli cepivo proti bakteriji *Neisseria meningitidis*. Če ne morete biti cepljeni 2 tedna pred začetkom zdravljenja, vam bo zdravnik predpisal antibiotike za zmanjšanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju. Prepričajte se, da ste cepljeni proti meningokokom skladno s programom cepljenja. Zavedati se morate tudi, da cepljenje ne more vedno preprečiti tovrstnih okužb. V skladu z nacionalnimi priporočili utegne vaš zdravnik presoditi, da potrebujete dodatne ukrepe za preprečevanje okužbe.

Simptomi meningokokne okužbe

Zaradi pomembnosti hitre identifikacije in zdravljenja meningokokne okužbe pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Ultomiris, boste prejeli »Kartico za bolnika«, ki jo boste vedno nosili s seboj in na kateri bodo navedeni pomembni znaki in simptomi meningokokne okužbe/sepse/encefalitisa.

Če se pojavi kateri od naslednjih simptomov, morate takoj obvestiti zdravnika:

- glavobol s slabostjo ali bruhanjem;
- glavobol in zvišana telesna temperatura;
- glavobol z otrdelim vratom ali hrbtom;
- zvišana telesna temperatura;
- zvišana telesna temperatura in izpuščaj;
- zmedenost;
- bolečine v mišicah z gripi podobnimi simptomi;
- občutljivost oči za svetlobo.

Zdravljenje meningokokne okužbe med potovanjem

Če potujete po območju, kjer se ne morete obrniti na svojega zdravnika ali kjer se začasno ne boste mogli zdraviti, vam lahko zdravnik predpiše antibiotik proti bakteriji *Neisseria meningitidis*, ki ga boste imeli pri sebi. Če opazite katerega izmed zgoraj opisanih simptomov, vzemite antibiotike, kot vam je bilo predpisano. Kljub temu je treba obiskati zdravnika, takoj ko je to mogoče, tudi v primeru boljšega počutja po jemanju antibiotikov.

Okužbe

Preden se začnete zdraviti z zdravilom Ultomiris, obvestite zdravnika, če imate katero koli okužbo.

Reakcije, povezane z infuzijo

Ko vam bodo dali zdravilo Ultomiris, se lahko pojavijo reakcije na (kapalno) infuzijo (infuzijska reakcija), na primer glavobol, bolečine v križu in bolečina, povezana z infuzijo. Nekateri bolniki lahko dobijo alergijske ali preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo, resno alergijsko reakcijo, ki povzroča oteženo dihanje ali omotico).

Otroci in mladostniki

Bolnike, mlajše od 18 let, je treba cepiti proti okužbam s *Haemophilus influenzae* in pnevmokoknim okužbam.

Starejši

Za zdravljenje bolnikov, starih 65 let ali več, niso potrebni posebni previdnostni ukrepi, čeprav je izkušenj z zdravilom Ultomiris pri starejših bolnikih s PNH, aHUS ali NMOSD v kliničnih študijah malo.

Druga zdravila in zdravilo Ultomiris

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Ženske v rodni dobi

Učinki zdravila na nerojenega otroka niso znani. Zato morajo ženske, ki bi lahko zanosile, uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še 8 mesecev po končanem zdravljenju.

Nosečnost/dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden uporabite to zdravilo.

Zdravila Ultomiris ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Ultomiris vsebuje natrij

Po razredčitvi z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje to zdravilo vsebuje 0,18 g natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) v 72 ml pri največjem odmerku. To je enako 9,1 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Ultomiris vsebuje polisorbit

To zdravilo vsebuje 1,5 mg polisorbata 80 v eni viali, kar je enako 0,53 mg/kg. Polisorbiti lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršne koli poznane alergije.

3. Kako uporabljati zdravilo Ultomiris

Vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ultomiris vas bo zdravnik cepil proti meningokoknim okužbam, če niste bili cepljeni že prej ali če je vaše cepljenje zastaralo. Če niste cepljeni vsaj 2 tedna pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ultomiris, vam bo vaš zdravnik predpisal antibiotike za zmanjševanje tveganja okužbe, dokler ne mineta 2 tedna po cepljenju.

Če je vaš otrok mlajši od 18 let, ga bo zdravnik cepil (če ga še ni) proti okužbi s *Haemophilus influenzae* in pnevmokoknim okužbam skladno z nacionalnimi priporočili za cepljenje za vsako starostno skupino.

Navodila za pravilno uporabo

Vaš odmerek zdravila Ultomiris bo izračunal vaš zdravnik na podlagi vaše telesne mase, kot kaže preglednica 1. Vaš prvi odmerek se imenuje polnilni odmerek. Dva tedna po prejemu polnilnega odmerka boste prejeli vzdrževalni odmerek zdravila Ultomiris, nato boste tak odmerek prejeli enkrat na 8 tednov, če tehtate več kot 20 kg, in enkrat na 4 tedne, če tehtate manj kot 20 kg.

Če ste prej prejeli drugo zdravilo za PNH, aHUS, gMG ali NMOSD, ki se imenuje ekulizumab, morate prejeti polnilni odmerek 2 tedna po zadnji infuziji ekulizumaba.

Preglednica 1: Shema odmerjanja zdravila Ultomiris na podlagi telesne mase

Razpon telesne mase (kg)	Polnilni odmerek (mg)	Vzdrževalni odmerek (mg)
10 do manj kot 20 ^a	600	600
20 do manj kot 30 ^a	900	2100
30 do manj kot 40 ^a	1200	2700
40 do manj kot 60	2400	3000
60 do manj kot 100	2700	3300
več kot 100	3000	3600

^aSamo za bolnike s PNH in aHUS.

Zdravilo Ultomiris se daje z infuzijo (kapalno) v veno. Infuzija traja približno 45 minut.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Ultomiris, kot bi smeli

Če domnevate, da so vam pomotoma dali večji odmerek zdravila Ultomiris, kot vam je bil predpisan, se posvetujte z zdravnikom.

Če pozabite obiskati zdravnika in zato niste prejeli zdravila Ultomiris

Če pozabite obiskati zdravnika, se takoj posvetujte z njim in glejte poglavje »Če prenehate prejemati zdravilo Ultomiris« v nadaljevanju.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za PNH

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se simptomi PNH znova pojavijo v resnejši obliki. Zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel natančneje spremljati vsaj 16 tednov.

Med tveganja zaradi prenehanja uporabe zdravila Ultomiris sodi povečano propadanje vaših rdečih krvnih celic, kar lahko povzroči:

- zvišanje ravni laktat dehidrogenaze (LDH), ki je laboratorijski označevalec uničevanja rdečih krvničk,
- pomembno zmanjšanje števila rdečih krvnih celic (anemija),
- temen urin,
- utrujenost,
- bolečino v trebuhu,
- kratko sapo,
- oteženo požiranje,
- erektilno disfunkcijo (impotenco),

- zmedenost ali spremembo vaše pozornosti,
- bolečino v prsnem košu ali angino,
- zvišanje ravni serumskega kreatinina (težave z ledvicami) ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za aHUS

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se simptomi aHUS ponovno pojavijo. Zdravnik vam bo razložil morebitne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel natančneje spremljati.

Med tveganja zaradi prenehanja uporabe zdravila Ultomiris sodi povečanje poškodb majhnih krvnih žil, kar lahko povzroči:

- pomembno zmanjšanje števila trombocitov (trombocitopenijo),
- pomembno povečanje uničenja rdečih krvničk,
- zvišanje ravni laktat dehidrogenaze (LDH), ki je laboratorijski označevalec uničevanja rdečih krvničk,
- zmanjšano izločanje urina (težave z ledvicami),
- zvišanje ravni kreatinina v serumu (težave z ledvicami),
- zmedenost ali spremembo vaše pozornosti,
- spremembe vida,
- bolečine v prsnem košu ali angino,
- kratko sapo,
- bolečino v trebuhu, drisko ali
- trombozo (strjevanje krvi).

Če imate katerega od teh simptomov, se posvetujte z zdravnikom.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za gMG

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se pojavijo simptomi gMG. Preden prenehate uporabljati zdravilo Ultomiris, se pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo razložil možne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel tudi natančneje spremljati.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Ultomiris za NMOSD

Prekinitev ali prenehanje zdravljenja z zdravilom Ultomiris lahko povzroči, da se simptomi NMOSD ponovno pojavijo. Preden prenehate uporabljati zdravilo Ultomiris, se pogovorite z zdravnikom. Zdravnik vam bo razložil možne neželene učinke in tveganja. Zdravnik vas bo želel tudi natančneje spremljati.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravnik se bo pred začetkom zdravljenja pogovoril z vami o možnih neželenih učinkih in vam razložil tveganja in koristi zdravila Ultomiris.

Resni neželeni učinki

Najresnejši neželeni učinek je meningokokna okužba, vključno z meningokokno sepsom in meningokoknim encefalitisom.

Če opazite simptome meningokokne okužbe (glejte poglavje 2 Simptomi meningokokne okužbe), takoj obvestite zdravnika.

Drugi neželeni učinki

Če ste negotovi glede tega, kaj so neželeni učinki v nadaljevanju, prosite zdravnika, naj vam jih pojasni.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- omotica,
- driska, siljenje na bruhanje, bolečina v trebuhu,
- zvišana telesna temperatura, občutek utrujenosti,
- okužba zgornjih dihal,
- navadni prehlad (nazofaringitis),
- bolečina v hrbtu, bolečine v sklepih (artralgija),
- okužba sečil.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- bruhanje, nelagodje v želodcu po obrokih hrane (dispepsija),
- koprivnica, izpuščaj, srbenje kože (pruritus),
- bolečine v mišicah (mialgija) in mišični spazmi,
- gripi podobna bolezen, mrzlica, šibkost (astenija),
- reakcija, povezana z infuzijo,
- alergijska reakcija (preobčutljivost).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- meningokokna okužba,
- resna alergijska reakcija, ki povzroča oteženo dihanje ali omotico (anafilaktična reakcija),
- diseminirana gonokokna okužba.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ultomiris

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje je treba zdravilo uporabiti takoj ali v 24 urah, če je shranjeno v hladilniku, ali v 4 urah, če je shranjeno pri sobni temperaturi.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ultomiris

- Učinkovina je ravulizumab. Ena viala raztopine vsebuje 300 mg ravulizumaba.
- Druge sestavine zdravila so: natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (E 339), natrijev dihidrogenfosfat monohidrat (E 339), polisorbat 80 (E 433), arginin, saharoza, voda za injekcije.

To zdravilo vsebuje natrij in polisorbat 80 (glejte poglavje 2 »Zdravilo Ultomiris vsebuje natrij« in »Zdravilo Ultomiris vsebuje polisorbat«).

Izgled zdravila Ultomiris in vsebina pakiranja

Zdravilo Ultomiris je na voljo v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje (3 ml v viali – velikost pakiranja 1 viala).

Zdravilo Ultomiris je prosojna raztopina, bistra do rumenkaste barve, praktično brez delcev.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu/>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za uporabo za zdravstveno osebje
Rokovanje z zdravilom Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrat za raztopino za raztopino za infundiranje

1- V kakšni obliki je zdravilo Ultomiris na voljo?

Ena viala zdravila Ultomiris vsebuje 300 mg učinkovine v 3 ml raztopine zdravila.

Z namenom izboljšanja sledljivosti biološkega zdravila je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

2- Pred uporabo

Redčenje morate izvesti v skladu s pravili dobre prakse, predvsem glede asepse.

Zdravilo Ultomiris mora pripraviti za uporabo usposobljen zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike.

- Preglejte raztopino zdravila Ultomiris glede delcev in obarvanosti.
- S sterilno brizgo odvzemite potrebno količino zdravila Ultomiris iz vial(e).
- Prenesite priporočeni odmerek v infuzijsko vrečko.
- Razredčite zdravilo Ultomiris do končne koncentracije 50 mg/ml (začetna koncentracija, deljena z 2), tako da infuziji dodate ustrezno količino 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje v skladu z navodili v preglednici v nadaljevanju.

Preglednica 1: Referenčna preglednica za dajanje polnilnega odmerka

Razpon telesne mase (kg) ^a	Polnilni odmerek (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 do < 40 ^c	1200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 do < 60	2400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 do < 100	2700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3000	30	30	60	25 (0,4)

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

^c Samo za indikaciji PNH in aHUS.

Preglednica 2: Referenčna preglednica za dajanje vzdrževalnih odmerkov

Razpon telesne mase (kg) ^a	Vzdrževalni odmerek (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 10 do < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 do < 30 ^c	2100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 do < 40 ^c	2700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 do < 60	3000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 do < 100	3300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3600	36	36	72	30 (0,5)

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

^c Samo za indikaciji PNH in aHUS.

Preglednica 3: Referenčna preglednica za dajanje dopolnilnih odmerkov

Razpon telesne mase (kg) ^a	Dopolnilni odmerki (mg)	Volumen zdravila Ultomiris (ml)	Volumen vehikla za redčenje z NaCl ^b (ml)	Skupni volumen (ml)	Najkrajše trajanje infuzije v minutah (urah)
≥ 40 do < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1200	12	12	24	25 (0,42)
	1500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 do < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1500	15	15	30	22 (0,36)
	1800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1500	15	15	30	15 (0,25)
	1800	18	18	36	17 (0,28)

^a Telesna masa v času zdravljenja.

^b Zdravilo Ultomiris se sme razredčiti samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.

- Infuzijsko vrečko, ki vsebuje razredčeno raztopino zdravila Ultomiris, rahlo pretresite, da zagotovite temeljito mešanje zdravila in vehikla za redčenje. Zdravila Ultomiris ne smete stresati.
- Pustite, da se razredčena raztopina pred uporabo segreje na sobno temperaturo (18 °C–25 °C), tako da jo izpostavite temperaturi v okolici za približno 30 min.
- Razredčene raztopine ne smete segrevati v mikrovalovni pečici ali s katerim koli virom toplote, razen s prevladujočo sobno temperaturo.
- Zavržite neuporabljeno zdravilo, ki ostane v viali.
- Pripravljeno raztopino morate uporabiti takoj po pripravi. Infuzijo morate dajati skozi 0,2-µm filter. Po uporabi zdravila Ultomiris celotno linijo sperite z 0,9 % natrijevim kloridom za injiciranje, USP.
- Če zdravila ne uporabite takoj po redčenju, čas shranjevanja ne sme preseči 24 ur pri 2 °C–8 °C ali 4 ure pri sobni temperaturi, pri čemer morate upoštevati pričakovano trajanje infuzije.

3- Uporaba

- Zdravila Ultomiris ne smete dajati v obliki hitre intravenske ali bolusne injekcije.
- Zdravilo Ultomiris se sme aplicirati samo v obliki intravenske infuzije.
- Razredčena raztopina zdravila Ultomiris se daje v obliki intravenske infuzije, ki naj traja približno 45 minut, s pomočjo brizgalne črpalke ali infuzijske črpalke. Med infundiranjem zdravila bolniku razredčene raztopine zdravila Ultomiris ni treba zaščititi pred svetlobo.

Bolnikovo stanje je treba spremljati eno uro po infuziji. Če se med dajanjem zdravila Ultomiris pojavi neželen učinek, lahko zdravnik po lastni presoji infuzijo upočasni ali zaustavi.

4- Posebna navodila za ravnanje in shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.