

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Ultomiris είναι ένα σκεύασμα ραβουλιζουμάμπης, που παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινέζικου χάμστερ (*Cricetulus griseus*) (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 3 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης (100 mg/ml).
Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 50 mg/ml.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Νάτριο (4,6 mg ανά φιαλίδιο των 3 ml)

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 11 ml περιέχει 1.100 mg ραβουλιζουμάμπης (100 mg/ml).
Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 50 mg/ml.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Νάτριο (16,8 mg ανά φιαλίδιο των 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Κάθε φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης (10 mg/ml).
Μετά από την αραίωση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Νάτριο (115 mg ανά φιαλίδιο των 30 ml)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (στείρο πυκνό διάλυμα).

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Ημιδιαφανές, άχρωμο προς κιτρινωπού χρώματος διάλυμα με pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Διαφανές έως ημιδιαφανές διάλυμα, με ελαφρώς λευκωπό χρώμα και pH 7,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ultomiris ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών με σωματικό βάρος 10 kg ή μεγαλύτερο με παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ):

- σε ασθενείς με αιμόλυση με κλινικό(ά) σύμπτωμα(τα) δηλωτικό(ά) υψηλής ενεργότητας της νόσου
- σε ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί αφού έχουν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη τουλάχιστον για τους 6 προηγούμενους μήνες (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Ultomiris ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με σωματικό βάρος 10 kg ή μεγαλύτερο με άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS) οι οποίοι είναι πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολέα του συμπληρώματος ή έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες και έχουν στοιχεία ανταπόκρισης στην εκουλιζουμάμπη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται από επαγγελματία υγείας και υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση ασθενών με αιματολογικές ή νεφρικές διαταραχές.

Δοσολογία

Ενήλικοι ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα αποτελείται από μια δόση έναρξης ακολουθούμενη από δόσεις συντήρησης, χορηγούμενες με ενδοφλέβια έγχυση. Οι δόσεις που θα χορηγηθούν βασίζονται στο σωματικό βάρος του ασθενούς, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Για ενήλικους ασθενείς (ηλικίας ≥ 18 ετών), οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες, με αφετηρία 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης έναρξης.

Το πρόγραμμα χορήγησης δόσης επιτρέπεται περιστασιακά να αποκλίνει κατά ± 7 ημέρες από την προγραμματισμένη ημέρα έγχυσης (εξαιρούμενης της πρώτης δόσης συντήρησης της ραβουλιζουμάμπης, αλλά η επόμενη δόση θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με το αρχικό πρόγραμμα).

Για ασθενείς που περνούν από την εκουλιζουμάμπη στη ραβουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης της ραβουλιζουμάμπης θα πρέπει να χορηγείται 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση εκουλιζουμάμπης και κατόπιν οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες, με αφετηρία 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης έναρξης, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα της ραβουλιζουμάμπης με βάση το σωματικό βάρος

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)*	Μεσοδιάστημα χορήγησης δόσεων
≥ 40 έως < 60	2.400	3.000	Κάθε 8 εβδομάδες
≥ 60 έως < 100	2.700	3.300	Κάθε 8 εβδομάδες
≥ 100	3.000	3.600	Κάθε 8 εβδομάδες

*Η δόση συντήρησης χορηγείται 2 εβδομάδες μετά τη δόση έναρξης

Δεν υπάρχει εμπειρία ταυτόχρονης χρήσης PE/PI (πλασμαφαίρεση ή ανταλλαγή πλάσματος ή έγχυση φρεσκοκατεψυγμένου πλάσματος) με τη ραβουλιζουμάμπη. Η χορήγηση PE/PI μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα της ραβουλιζουμάμπης στον ορό.

Η ΠΝΑ είναι μια χρόνια νόσος και η θεραπεία με τη ραβουλιζουμάμπη συνιστάται να συνεχιστεί για όλη τη ζωή του ασθενούς, εκτός εάν η διακοπή της ραβουλιζουμάμπης ενδείκνυται κλινικά (βλ. παράγραφο 4.4).

Στο aHUS, η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη για την υποχώρηση εκδηλώσεων θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA) θα πρέπει να έχει ελάχιστη διάρκεια 6 μηνών. Μετά από αυτό το διάστημα, η

διάρκεια της θεραπείας πρέπει να εξετάζεται μεμονωμένα για κάθε ασθενή. Οι ασθενείς που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο επανεμφάνισης ΤΜΑ, όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό (ή όπως ενδείκνυται κλινικά), ενδέχεται να απαιτούν χρόνια θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS ηλικίας 65 ετών και άνω. Δεν υπάρχουν τεκμήρια που να υποδεικνύουν ότι απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη θεραπεία γηριατρικού πληθυσμού, αν και η εμπειρία με τη ραβουλιζουμάμπη σε ηλικιωμένους ασθενείς είναι περιορισμένη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, ωστόσο φαρμακοκινητικά δεδομένα δείχνουν ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS σωματικού βάρους ≥ 40 kg, υποβάλλονται σε θεραπεία σύμφωνα με τις δοσολογικές συστάσεις για τους ενήλικες. Οι δόσεις με βάση το βάρος και τα μεσοδιαστήματα χορήγησης δόσεων για τους παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος ≥ 10 kg έως < 40 kg παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Για ασθενείς που περνούν από την εκουλιζουμάμπη στη ραβουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης της ραβουλιζουμάμπης θα πρέπει να χορηγείται 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση εκουλιζουμάμπης και κατόπιν οι δόσεις συντήρησης θα πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα με βάση το σωματικό βάρος το οποίο παρατίθεται στον Πίνακα 2, με αφετηρία 2 εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης έναρξης.

Πίνακας 2: Δοσολογικό σχήμα της ραβουλιζουμάμπης με βάση το σωματικό βάρος για παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS βάρους κάτω των 40 kg

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)*	Μεσοδιάστημα χορήγησης δόσεων
≥ 10 έως < 20	600	600	Κάθε 4 εβδομάδες
≥ 20 έως < 30	900	2.100	Κάθε 8 εβδομάδες
≥ 30 έως < 40	1.200	2.700	Κάθε 8 εβδομάδες

*Η δόση συντήρησης χορηγείται 2 εβδομάδες μετά τη δόση έναρξης

Τα δεδομένα προς υποστήριξη της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ραβουλιζουμάμπης για ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 10 kg είναι περιορισμένα. Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία για τους ασθενείς με σωματικό βάρος κάτω των 10 kg.

Η ραβουλιζουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ που ζυγίζουν λιγότερο από 30 kg. Η δοσολογία της ραβουλιζουμάμπης για παιδιατρικούς ασθενείς βάρους κάτω των 30 kg βασίζεται στη δοσολογία που χρησιμοποιείται για παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS, με βάση τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά (ΦΚ/ΦΔ) δεδομένα από ασθενείς με aHUS και ΠΝΑ που έλαβαν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Τρόπος χορήγησης

Μόνο για ενδοφλέβια έγχυση.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μ m και δεν θα πρέπει να χορηγείται με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με τα Ultomiris 300 mg/3 ml ή 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το Ultomiris σε συγκέντρωση 100 mg/ml (φιαλίδια των 3 ml και 11 ml) πρέπει να αραιώνεται σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml.

Το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε μορφή φιαλιδίων των 3 ml και των 11 ml (100 mg/ml), πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Η έγχυση πραγματοποιείται επί διαστήματος τουλάχιστον 0,4 έως 1,3 ωρών (25 έως 75 λεπτών) ανάλογα με το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 3 παρακάτω).

Πίνακας 3: Ρυθμός χορήγησης δόσης για το Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)	Δόση συντήρησης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30	900	35 (0,6)	2.100	75 (1,3)
≥ 30 έως < 40	1.200	31 (0,5)	2.700	65 (1,1)
≥ 40 έως < 60	2.400	45 (0,8)	3.000	55 (0,9)
≥ 60 έως < 100	2.700	35 (0,6)	3.300	40 (0,7)
≥ 100	3.000	25 (0,4)	3.600	30 (0,5)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Το Ultomiris σε συγκέντρωση 10 mg/ml (φιαλίδιο των 30 ml) πρέπει να αραιώνεται σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml.

Το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε μορφή φιαλιδίου των 30 ml (10 mg/ml), πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Η έγχυση πραγματοποιείται επί διαστήματος τουλάχιστον 1,3 έως 3,3 ωρών (77 έως 194 λεπτών) ανάλογα με το σωματικό βάρος (βλ. Πίνακα 4 παρακάτω).

Πίνακας 4: Ρυθμός χορήγησης δόσης για το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)	Δόση συντήρησης (mg)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 έως < 30	900	86 (1,5)	2.100	194 (3,3)
≥ 30 έως < 40	1.200	77 (1,3)	2.700	167 (2,8)
≥ 40 έως < 60	2.400	114 (1,9)	3.000	140 (2,4)
≥ 60 έως < 100	2.700	102 (1,7)	3.300	120 (2,0)
≥ 100	3.000	108 (1,8)	3.600	132 (2,2)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση και τους ρυθμούς έγχυσης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1
- Ασθενείς με μη υποχωρούσα λοίμωξη από *Neisseria meningitidis* κατά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4)
- Ασθενείς των οποίων ο εμβολιασμός κατά του *Neisseria meningitidis* δεν πληροί τις τρέχουσες απαιτήσεις, εκτός εάν λάβουν προφυλακτική αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά μέχρι και 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη

Λόγω του μηχανισμού δράσης της ραβουλιζουμάμπης, η χρήση της αυξάνει την ευαισθησία των ασθενών στη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο (*Neisseria meningitidis*). Μπορεί να παρουσιαστεί μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος οφειλόμενη σε οποιαδήποτε οροομάδα. Για να μειωθεί αυτός ο κίνδυνος λοίμωξης, όλοι οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων τουλάχιστον δύο εβδομάδες πριν από την έναρξη της χορήγησης της ραβουλιζουμάμπης, εκτός εάν ο κίνδυνος από την καθυστέρηση της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη υπερτερεί του κινδύνου ανάπτυξης μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Οι ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη λιγότερο από 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με κατάλληλα προφυλακτικά αντιβιοτικά έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Για την πρόληψη των συχνά παθογόνων οροομάδων του μηνιγγιτιδόκοκκου, συνιστώνται εμβόλια κατά των οροομάδων A, C, Y, W135 και B, εφόσον είναι διαθέσιμα. Οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται ή να υποβάλλονται σε επαναληπτικό εμβολιασμό σύμφωνα με τις εκάστοτε ισχύουσες εθνικές κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη χρήση εμβολίων. Εάν ο ασθενής πραγματοποιεί μετάβαση από θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, οι ιατροί θα πρέπει να επαληθεύουν ότι ο εμβολιασμός κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πληροί τις τρέχουσες απαιτήσεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση εμβολίων.

Ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην είναι αρκετός για την πρόληψη της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την ορθή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων/σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη. Έχουν αναφερθεί περιστατικά σοβαρών ή θανατηφόρων μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων/σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άλλους αναστολείς του τελικού συμπληρώματος. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πρώιμα σημεία μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο, να αξιολογούνται αμέσως εάν πιθανολογείται λοίμωξη και να λαμβάνουν θεραπεία με τα κατάλληλα αντιβιοτικά. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτά τα σημεία και τα συμπτώματα και θα πρέπει να φροντίζουν να ζητούν άμεση ιατρική βοήθεια. Οι ιατροί θα πρέπει να παρέχουν στους ασθενείς ένα φυλλάδιο πληροφοριών ασθενούς και μια Κάρτα ασθενούς.

Ανοσοποίηση

Πριν από την έναρξη θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, συνιστάται οι ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS να ξεκινούν ανοσοποιήσεις σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την ανοσοποίηση.

Ο εμβολιασμός μπορεί να ενεργοποιήσει περαιτέρω το συμπλήρωμα. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς με μεσολαβούμενες από το συμπλήρωμα νόσους, συμπεριλαμβανομένης της ΠΝΑ και του aHUS, ενδέχεται να παρουσιάσουν αυξημένα σημεία και συμπτώματα της υποκείμενης νόσου τους, όπως αιμόλυση.

Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα της νόσου μετά από τον συνιστώμενο εμβολιασμό.

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται για λοιμώξεις που προκαλούνται από *Haemophilus influenzae* και πνευμονιόκοκκο, και πρέπει να συμμορφώνονται αυστηρά με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Άλλες συστηματικές λοιμώξεις

Η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Η ραβουλιζουμάμπη μπλοκάρει την ενεργοποίηση του τελικού συμπληρώματος, συνεπώς οι ασθενείς μπορεί να έχουν αυξημένη ευαισθησία σε λοιμώξεις προκαλούμενες από το είδος *Neisseria* και ελντροφόρα βακτήρια. Έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις με το είδος *Neisseria* (εκτός του *Neisseria meningitidis*), συμπεριλαμβανομένων διάχυτων γονοκοκκικών λοιμώξεων.

Στους ασθενείς θα πρέπει να παρέχονται πληροφορίες από το φύλλο οδηγιών χρήσης ώστε να ενημερώνονται καλύτερα για τις πιθανές σοβαρές λοιμώξεις και τα σημεία και τα συμπτώματά τους. Οι ιατροί θα πρέπει να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με την πρόληψη της γονόρροιας.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Η χορήγηση της ραβουλιζουμάμπης μπορεί να οδηγήσει σε αντιδράσεις στην έγχυση και σε αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας). Σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS, [(6 από τους 487 ασθενείς με ΠΝΑ) και (4 από τους 89 ασθενείς με aHUS)] παρουσίασαν αντιδράσεις στην έγχυση οι οποίες ήταν ήπιες σε βαρύτητα και παροδικές [π.χ. οσφυαλγία, πτώση της αρτηριακής πίεσης, αύξηση της αρτηριακής πίεσης, δυσφορία στα άκρα, υπερευαισθησία στο φάρμακο (αλλεργική αντίδραση) και δυσγευσία (άσχημη γεύση)]. Σε περίπτωση αντίδρασης στην έγχυση, η έγχυση της ραβουλιζουμάμπης θα πρέπει να διακόπτεται και θα πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα υποστήριξης εάν παρουσιαστούν σημεία καρδιαγγειακής αστάθειας ή αναπνευστικής δυσλειτουργίας.

Διακοπή της θεραπείας της ΠΝΑ

Εάν οι ασθενείς με ΠΝΑ διακόψουν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα σοβαρής ενδαγγειακής αιμόλυσης, η οποία αναγνωρίζεται από αυξημένα επίπεδα LDH (γαλακτική αφυδρογονάση) μαζί με ξαφνική μείωση του μεγέθους του κλώνου της ΠΝΑ ή της αιμοσφαιρίνης, ή επανεμφάνιση συμπτωμάτων όπως κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), μείζον αγγειακό ανεπιθύμητο συμβάν (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς που διακόπτουν τη ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 16 εβδομάδες για να ανιχνευθεί τυχόν αιμόλυση και άλλες αντιδράσεις. Εάν μετά τη διακοπή παρουσιαστούν σημεία και συμπτώματα αιμόλυσης, συμπεριλαμβανομένης αυξημένης LDH, εξετάστε το ενδεχόμενο να ξεκινήσετε εκ νέου τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Διακοπή της θεραπείας του aHUS

Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης. Σε μια μακροχρόνια, προοπτική μελέτη παρατήρησης, η διακοπή της θεραπείας με αναστολέα του συστατικού C5 του συμπληρώματος (εκουλιζουμάμπη) οδήγησε σε 13,5 φορές υψηλότερο ποσοστό επανεμφάνισης TMA και έδειξε μια τάση προς μειωμένη νεφρική λειτουργία συγκριτικά με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία.

Αν οι ασθενείς πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα TMA σε συνεχή βάση. Ωστόσο, η παρακολούθηση μπορεί να είναι ανεπαρκής για την πρόβλεψη ή την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών TMA.

Οι επιπλοκές TMA μετά από τη διακοπή της θεραπείας μπορούν να προσδιοριστούν εφόσον παρατηρηθεί οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- Ταυτόχρονη παρατήρηση τουλάχιστον δύο από τα εξής εργαστηριακά αποτελέσματα: μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση είτε με την αρχική τιμή, είτε με τον μέγιστο αριθμό αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, αύξηση στην κρεατινίνη του ορού κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή με την ελάχιστη τιμή (ναδίρ) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, ή αύξηση της LDH στον ορό κατά 25% ή περισσότερο σε σύγκριση με την αρχική τιμή ή την ελάχιστη τιμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη (τα αποτελέσματα θα πρέπει να επιβεβαιώνονται με δεύτερη μέτρηση)
- οποιοδήποτε ένα από τα ακόλουθα συμπτώματα TMA: μεταβολή στη νοητική κατάσταση ή επιληπτικές κρίσεις ή άλλες εξωνευρικές εκδηλώσεις TMA, συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών ανωμαλιών, της περικαρδίτιδας, των γαστρεντερικών συμπτωμάτων/της διάρροιας, ή θρόμβωση.

Αν εμφανιστούν επιπλοκές TMA μετά τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, ξεκινώντας με τη δόση έναρξης και τη δόση συντήρησης (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,18 g νατρίου ανά 72 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 9,1% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,65 g νατρίου ανά 720 ml στη μέγιστη δόση, που ισοδυναμεί με 133% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η χρόνια θεραπεία με ενδοφλέβια ανθρώπινη ανοσοσφαιρίνη (IVIg) μπορεί να προκαλέσει παρεμβολή στον μεσολαβούμενο από τον νεογνικό υποδοχέα Fc (FcRn) μηχανισμό των μονοκλωνικών αντισωμάτων, όπως η ραβουλιζουμάμπη, για την ανακύκλωση των ενδοσωματίων, και κατά συνέπεια να μειώσει τις συγκεντρώσεις ραβουλιζουμάμπης στον ορό.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ραβουλιζουμάμπης σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα με τη ραβουλιζουμάμπη, βλ.επί παράγραφο 5.3. Μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς με χρήση του υποκατάστατου μορίου ποντικού BB5.1, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση της αναστολής του C5 στο αναπαραγωγικό σύστημα. Σε αυτές τις μελέτες δεν εντοπίστηκε καμία ειδική αναπαραγωγική τοξικότητα που να σχετίζεται με το υπό δοκιμή φάρμακο. Η ανθρώπινη IgG είναι γνωστό ότι διαπερνά τον πλακούντιο φραγμό στον άνθρωπο και, κατά συνέπεια, η

ραβουλιζουμάμπη μπορεί δυνητικά να προκαλέσει αναστολή του τελικού συμπληρώματος στην εμβρυϊκή κυκλοφορία.

Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Σε έγκυες γυναίκες, θα μπορούσε να αποφασιστεί η χρήση ραβουλιζουμάμπης μετά από αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ραβουλιζουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς με το υποκατάστατο μόριο ποντικού BB5.1 δεν εντόπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε νεογνά οι οποίες να προέκυψαν από την πρόσληψη γάλακτος από υπό θεραπεία μητέρες.

Ο κίνδυνος στα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Καθώς πολλά φαρμακευτικά προϊόντα και ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα και λόγω του ενδεχόμενου σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και έως για 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Γονιμότητα

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία ειδική μη κλινική μελέτη για τη γονιμότητα με τη ραβουλιζουμάμπη. Μη κλινικές μελέτες για την αναπαραγωγική τοξικότητα που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς με ένα υποκατάστατο μόριο ποντικού (BB5.1) δεν εντόπισαν ανεπιθύμητες ενέργειες στη γονιμότητα των υπό θεραπεία θηλυκών ή αρσενικών.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Ultomiris δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (πολύ συχνές) είναι διάρροια, ναυτία, ρινοφαρυγγίτιδα και κεφαλαλγία. Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς σε κλινικές δοκιμές είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη και η σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 5 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές της ΠΝΑ και του aHUS και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατά συχνότητα με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά συχνότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Πολύ συχνές (≥ 1/10)	Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)	Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	λοιμώξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινοφαρυγγίτιδα		μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη ^α
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	κεφαλαλγία	ζάλη	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	διάρροια, ναυτία	κοιλιακό άλγος, έμετος, δυσπεψία	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		εξάνθημα, κνησμός	Κνίδωση ^β
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		αρθραλγία, οσφυαλγία, μυαλγία, μυϊκοί σπασμοί	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρεξία, κόπωση	γριπώδης συνδρομή, εξασθένηση	ρίγη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			αναφυλακτική αντίδραση ^β , υπερευαισθησία
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση	

^α Η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη περιλαμβάνει τους προτιμώμενους όρους της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και της σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο.

^β Εκτιμήθηκε από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο

Ο εμβολιασμός περιορίζει, αλλά δεν εξαλείφει, τον κίνδυνο μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων. Σε κλινικές δοκιμές, 3 από τους 261 ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ ανέπτυξαν σοβαρή μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο ενόσω λάμβαναν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη. Και οι 3 είχαν εμβολιαστεί. Και οι 3 ανάρρωσαν ενώ συνέχιζαν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη. Στη μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ, δεν παρουσιάστηκε καμία μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη μεταξύ των 13 ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη. Στις μελέτες του aHUS, δεν εμφανίστηκαν μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις μεταξύ των 89 ασθενών που ελάμβαναν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 για πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη και τη θεραπεία πιθανολογούμενης μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη, οι μηνιγγιτιδοκοκκικές λοιμώξεις παρουσιάστηκαν ως σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της σηψαιμίας από μηνιγγιτιδόκοκκο και να παροτρύνονται να ζητούν αμέσως ιατρική βοήθεια.

Ανοσογονικότητα

Η θεραπεία με οποιαδήποτε θεραπευτική πρωτεΐνη ενδέχεται να επάγει ανοσολογική απόκριση. Σε μελέτες με ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ (N = 261), σε μελέτη με παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (N = 13) και σε μελέτες σε ασθενείς με aHUS (N = 89), αναφέρθηκαν με τη ραβουλιζουμάμπη μόνο 2 (0,55%) περιστατικά με ανάπτυξη αντισώματος έναντι του φαρμάκου που προέκυψε κατά τη θεραπεία (1 ενήλικος ασθενής με ΠΝΑ και 1 ενήλικος ασθενής με aHUS). Αυτά τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου ήταν παροδικής φύσης με χαμηλό τίτλο και δεν συσχετίστηκαν με κλινική απόκριση ή ανεπιθύμητα συμβάντα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ (ηλικίας 9 έως 17 ετών) που συμμετείχαν στην παιδιατρική μελέτη για την ΠΝΑ (ALXN1210-PNH-304), το προφίλ ασφάλειας φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με ΠΝΑ. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ ήταν το κοιλιακό άλγος και η ρινοφαρυγγίτιδα, που παρουσιάστηκαν σε 2 ασθενείς (15,4%).

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με στοιχεία ύπαρξης aHUS (ηλικίας 10 μηνών έως κάτω των 18 ετών) οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ALXN1210-aHUS-312, το προφίλ ασφάλειας της ραβουλιζουμάμπης φάνηκε παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες ασθενείς με στοιχεία ύπαρξης aHUS. Τα προφίλ ασφάλειας στις διάφορες παιδιατρικές ηλικιακές υποκατηγορίες φαίνονται να είναι παρόμοια. Τα δεδομένα για την ασφάλεια για τους ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών περιορίζονται σε τέσσερις ασθενείς. Η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν πυρεξία (32,3%).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα υπερδοσολογίας η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, εκλεκτικοί ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L04AA43

Μηχανισμός δράσης

Η ραβουλιζουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα IgG_{2/4K} που δεσμεύεται ειδικά στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, αναστέλλοντας έτσι τη διάσπασή της σε C5a (την προφλεγμονώδη αναφυλατοξίνη) και C5b (την υπομονάδα εκκίνησης του τελικού συμπλέγματος του συμπληρώματος [C5b-9]) και εμποδίζοντας τη δημιουργία του C5b-9. Η ραβουλιζουμάμπη διατηρεί τα πρώιμα συστατικά της ενεργοποίησης του συμπληρώματος τα οποία είναι απαραίτητα για την οψωνινοποίηση των μικροοργανισμών και την απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη τόσο σε ενήλικους και παιδιατρικούς πρωτοθεραπευόμενους με αναστολές του συμπληρώματος ασθενείς με ΠΝΑ όσο και σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ που είχαν λάβει στο παρελθόν εκουλιζουμάμπη σε μελέτες φάσης 3, παρατηρήθηκε άμεση, πλήρης και διατηρούμενη αναστολή της ελεύθερης C5 στον ορό (συγκέντρωση < 0,5 µg/ml) μέχρι το τέλος της πρώτης έγχυσης και διατηρήθηκε σε όλη την περίοδο θεραπείας 26 εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς. Άμεση και πλήρης αναστολή της ελεύθερης C5 στον ορό παρατηρήθηκε επίσης σε ενήλικες και

παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS μέχρι το τέλος της πρώτης έγχυσης και καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 26 εβδομάδων.

Για τη ραβουλιζουμάμπη, το εύρος και η διάρκεια της φαρμακοδυναμικής ανταπόκρισης σε ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS εξαρτιόνταν από την έκθεση. Τα επίπεδα της ελεύθερης C5 που ήταν μικρότερα από 0,5 μg/ml συσχετίστηκαν με μέγιστο έλεγχο της ενδαγγειακής αιμόλυσης και πλήρη αναστολή του τελικού συμπληρώματος.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ αξιολογήθηκαν σε δύο ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με δραστική ουσία δοκιμές φάσης 3:

- μια μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με θεραπεία αναστολέων του συμπληρώματος,
- μια μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ που ήταν κλινικά σταθεροί αφού είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη τουλάχιστον για τους 6 προηγούμενους μήνες.

Η ραβουλιζουμάμπη χορηγήθηκε σύμφωνα με τη συνιστώμενη δοσολογία που περιγράφηκε στην παράγραφο 4.2 (4 εγχύσεις ραβουλιζουμάμπης σε διάστημα 26 εβδομάδων) ενώ η εκουλιζουμάμπη χορηγήθηκε σύμφωνα με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα εκουλιζουμάμπης 600 mg κάθε εβδομάδα για τις πρώτες 4 εβδομάδες και 900 mg κάθε 2 εβδομάδες (15 εγχύσεις σε διάστημα 26 εβδομάδων). Οι ασθενείς είχαν εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης πριν από την έναρξη ή κατά την έναρξη της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη ή εκουλιζουμάμπη ή είχαν λάβει προφυλακτική αγωγή με κατάλληλα αντιβιοτικά έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό.

Δεν υπήρχαν αξιοσημείωτες διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη σε καμία από τις μελέτες φάσης 3. Το ιστορικό μετάγγισης εντός 12 μηνών ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη εντός καθεμίας από τις μελέτες φάσης 3.

Μελέτη σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς του συμπληρώματος ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ

Η μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη 26 εβδομάδων, φάσης 3, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 246 ασθενείς που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με τη θεραπεία με αναστολείς του συμπληρώματος πριν από την ένταξη στη μελέτη. Οι ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για ένταξη σε αυτή τη δοκιμή έπρεπε να παρουσιάζουν υψηλή ενεργότητα της νόσου, οριζόμενη ως επίπεδο LDH $\geq 1,5 \times$ ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN) κατά τη διαλογή μαζί με την παρουσία 1 ή περισσότερων από τα ακόλουθα σημεία ή συμπτώματα που σχετίζονται με την ΠΝΑ εντός 3 μηνών από τη διαλογή: κόπωση, αιμοσφαιρινουρία, κοιλιακό άλγος, δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια), αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 10 g/dl), ιστορικό μείζονος αγγειακού ανεπιθύμητου συμβάντος (συμπεριλαμβανομένης της θρόμβωσης), δυσφαγία ή στυτική δυσλειτουργία, ή ιστορικό μετάγγισης με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (pRBC) οφειλόμενης στην ΠΝΑ.

Πάνω από το 80% των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας είχε ιστορικό μετάγγισης εντός 12 μηνών από την ένταξη στη μελέτη. Η πλειονότητα του πληθυσμού της μελέτης πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος είχε μεγάλου βαθμού αιμόλυση κατά την έναρξη. Το 86,2% των εγγεγραμμένων ασθενών προσήλθε με αυξημένη LDH $\geq 3 \times$ ULN, η οποία αποτελεί άμεση μέτρηση της ενδαγγειακής αιμόλυσης, στο πλαίσιο της ΠΝΑ.

Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους ασθενείς με ΠΝΑ που εγγράφηκαν στη μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος, χωρίς να έχουν παρατηρηθεί εμφανείς κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (N = 125)	Εκουλιζουμάμπη (N = 121)
Ηλικία (έτη) κατά τη διάγνωση της ΠΝΑ	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Ηλικία (έτη) κατά την πρώτη έγχυση στη μελέτη	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Φύλο (n, %)	Άνδρες Γυναίκες	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Προθεραπευτικά επίπεδα LDH	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	1.633,5 (778,75) 1.513,5	1.578,3 (727,06) 1.445,0
Αριθμός ασθενών με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (pRBC) εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Μονάδες pRBC που μεταγγίστηκαν εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	Σύνολο Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια	Διάμεση τιμή	33,6	34,2
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα κοκκιοκύτταρα	Διάμεση τιμή	93,8	92,4
Ασθενείς με οποιεσδήποτε καταστάσεις ^α της ΠΝΑ πριν από τη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Αναμία		103 (82,4)	105 (86,8)
Αιματοουρία ή αιμοσφαιρινουρία		81 (64,8)	75 (62,0)
Απλαστική αναιμία		41 (32,8)	38 (31,4)
Νεφρική ανεπάρκεια		19 (15,2)	11 (9,1)
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο		7 (5,6)	6 (5,0)
Επιπλοκή κύησης		3 (2,4)	4 (3,3)
Άλλο ^β		27 (21,6)	13 (10,7)

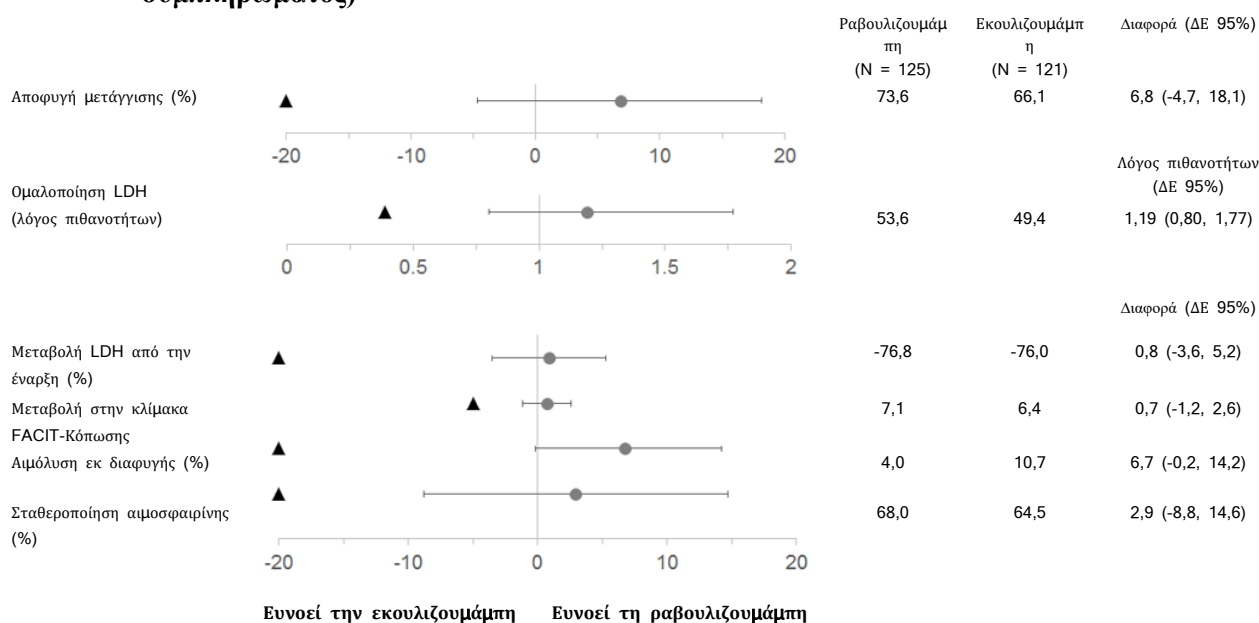
^α Με βάση το ιατρικό ιστορικό.

^β Η κατηγορία «Άλλο» όπως καθοριζόταν στο έντυπο καταγραφής περιστατικού περιλάμβανε θρομβοπενία, χρόνια νεφρική νόσο και πανκυτταροπενία, καθώς και μια σειρά άλλων καταστάσεων της υγείας.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η αποφυγή μετάγγισης και η αιμόλυση όπως μετρήθηκε απευθείας από την ομαλοποίηση των επιπέδων της LDH (επίπεδα LDH $\leq 1 \times$ ULN, το ULN για την LDH είναι 246 U/l). Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη στα επίπεδα της LDH, τη μεταβολή στην ποιότητα ζωής (κλίμακα λειτουργικής αξιολόγησης θεραπείας χρόνιας νόσου-κόπωσης [FACIT-Κόπωση]), το ποσοστό ασθενών με αιμόλυση εκ διαφυγής («breakthrough») και το ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένη αιμοσφαιρίνη.

Η ραβουλιζουμάμπη ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με την εκουλιζουμάμπη και για τα δύο συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία, η αποφυγή της μετάγγισης pRBC σύμφωνα με τις καθοριζόμενες από το πρωτόκολλο κατευθυντήριες οδηγίες και η ομαλοποίηση της LDH από την ημέρα 29 έως την ημέρα 183 και για τα 4 βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Σχήμα 1).

Σχήμα 1: Ανάλυση των συμπρωτευνόντων και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων – πλήρες σύνολο ανάλυσης (μελέτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος)



Σημείωση: Το μαύρο τρίγωνο υποδεικνύει τα όρια μη κατωτερότητας και οι γκριζες κουκκίδες υποδεικνύουν σημειακές εκτιμήσεις

Σημείωση: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, FACIT = Λειτουργική αξιολόγηση θεραπείας χρόνιας νόσου.

Μελέτη σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ που είχαν στο παρελθόν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη

Η μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη ήταν μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη 26 εβδομάδων, φάσης 3, η οποία πραγματοποιήθηκε σε 195 ασθενείς με ΠΝΑ που ήταν κλινικά σταθεροί ($LDH \leq 1,5 \times ULN$) αφού είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη τουλάχιστον για τους 6 προηγούμενους μήνες.

Το ιατρικό ιστορικό της ΠΝΑ ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη. Το ιστορικό μετάγγισης εντός 12 μηνών ήταν παρόμοιο μεταξύ των ομάδων θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη και με εκουλιζουμάμπη και πάνω από το 87% των ασθενών και στις δύο ομάδες θεραπείας δεν είχε υποβληθεί σε μετάγγιση εντός 12 μηνών από την έναρξη στη μελέτη. Το μέσο συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια ήταν 60,05%, το μέσο συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα κοκκιοκύτταρα ήταν 83,30% και το μέσο συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα μονοκύτταρα ήταν 85,86%.

Ο Πίνακας 7 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους ασθενείς με ΠΝΑ που εγγράφηκαν στη μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη, χωρίς να έχουν παρατηρηθεί εμφανείς κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των σκελών θεραπείας.

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (N = 97)	Εκουλιζουμάμπη (N = 98)
Ηλικία (έτη) κατά τη διάγνωση της ΠΝΑ	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Ηλικία (έτη) κατά την πρώτη έγχυση στη μελέτη	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή Ελάχ., μέγ.	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Φύλο (n, %)	Άνδρες Γυναίκες	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Προθεραπευτικά επίπεδα LDH	Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Αριθμός ασθενών με μεταγγίσεις pRBC/ολικού αίματος εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Μονάδες pRBC/ολικού αίματος που μεταγγίστηκαν εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση	Σύνολο Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Ασθενείς με οποιοσδήποτε καταστάσεις ^α της ΠΝΑ πριν από τη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Αναιμία		64 (66,0)	67 (68,4)
Αιματοουρία ή αιμοσφαιρινουρία		47 (48,5)	48 (49,0)
Απλαστική αναιμία		34 (35,1)	39 (39,8)
Νεφρική ανεπάρκεια		11 (11,3)	7 (7,1)
Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο		3 (3,1)	6 (6,1)
Επιπλοκή κύησης		4 (4,1)	9 (9,2)
Άλλο ^β		14 (14,4)	14 (14,3)

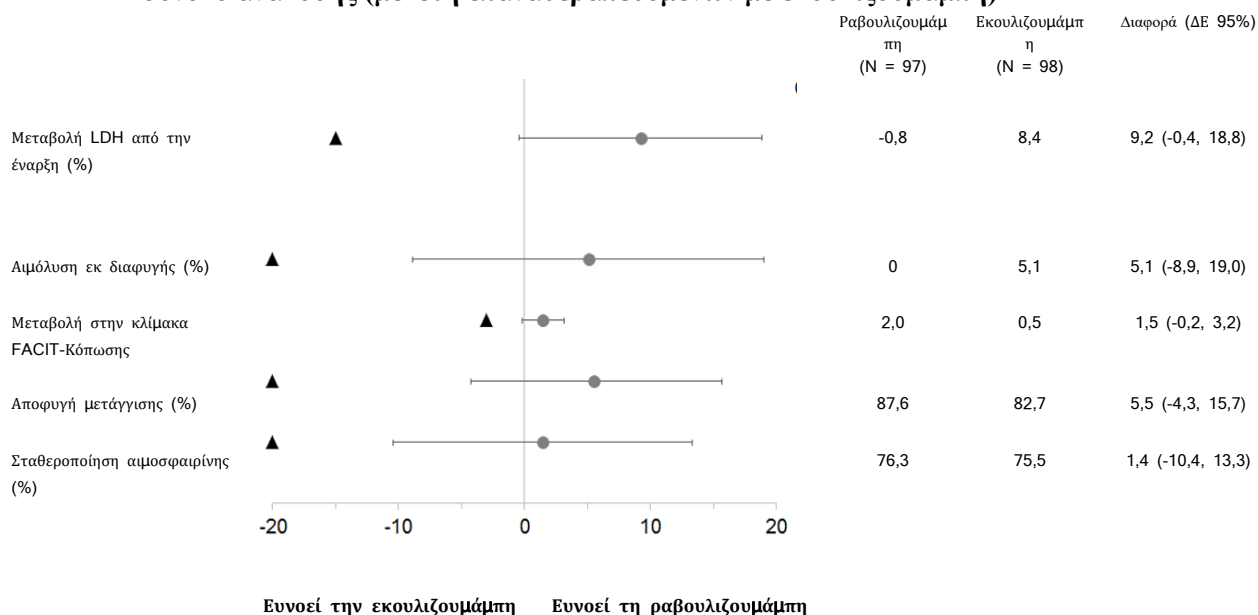
^α Με βάση το ιατρικό ιστορικό.

^β Η κατηγορία «Άλλο» περιλάμβανε ουδετεροπενία, νεφρική δυσλειτουργία και θρομβοπενία, καθώς και μια σειρά άλλων καταστάσεων της υγείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η αιμόλυση όπως μετρήθηκε από την ποσοστιαία μεταβολή της LDH από την έναρξη. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν το ποσοστό ασθενών με αιμόλυση εκ διαφυγής, την ποιότητα ζωής (FACIT-Κόπωση), την αποφυγή μετάγγισης και το ποσοστό ασθενών με σταθεροποιημένη αιμοσφαιρίνη.

Η ραβουλιζουμάμπη ήταν μη κατώτερη σε σύγκριση με την εκουλιζουμάμπη για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η ποσοστιαία μεταβολή στην LDH από την έναρξη έως την ημέρα 183 και για τα 4 βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία (Σχήμα 2).

Σχήμα 2: Ανάλυση των πρωτευόντων και των δευτερευόντων καταληκτικών σημείων – πλήρες σύνολο ανάλυσης (μελέτη επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη)



Σημείωση: Το μαύρο τρίγωνο υποδεικνύει τα όρια μη κατωτερότητας και η γκριζα κουκκίδα υποδεικνύει σημειακές εκτιμήσεις. Σημείωση: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης.

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)

Μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με aHUS

Η μελέτη ενηλίκων ήταν μια πολυκεντρική, μονού σκέλους μελέτη φάσης 3 που διενεργήθηκε σε ασθενείς με τεκμηριωμένο aHUS, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος πριν από την έναρξη στη μελέτη και είχαν ενδείξεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (TMA). Η μελέτη αποτελούνταν από μια περίοδο αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων και οι ασθενείς επιτρεπόταν να ενταχθούν σε μια περίοδο παράτασης για έως και 4,5 χρόνια.

Εγγράφηκαν συνολικά 58 ασθενείς με τεκμηριωμένο aHUS. Τα κριτήρια εγγραφής εξαιρούσαν τους ασθενείς που παρουσίαζαν TMA λόγω θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (TTP) ή αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο σχετιζόμενο με *Escherichia coli* που παράγει τοξίνη Shiga (STEC-HUS). Δύο ασθενείς εξαιρέθηκαν από το πλήρες σύνολο ανάλυσης λόγω επιβεβαιωμένης διάγνωσης STEC-HUS. Το ενενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών είχε εξωνεφρικά σημεία (καρδιαγγειακά, πνευμονικά, κεντρικού νευρικού συστήματος, γαστρεντερικά, δερματικά, σκελετικών μυών) ή συμπτώματα aHUS κατά την έναρξη.

Ο Πίνακας 8 παρουσιάζει τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τους 56 ενήλικες ασθενείς που εντάχθηκαν στη Μελέτη ALXN1210-aHUS-311 και οι οποίοι αποτελούσαν το πλήρες σύνολο ανάλυσης.

Πίνακας 8: Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη μελέτη ενηλίκων

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (N = 56)
Ηλικία (έτη) κατά τον χρόνο της πρώτης έγχυσης	Μέση τιμή (SD) Ελάχ. μέγ.	42,2 (14,98) 19,5, 76,6
Φύλο		
Άρρεν	n (%)	19 (33,9)
Φυλή ^a	n (%)	
Ασιάτες		15 (26,8)
Λευκοί		29 (51,8)
Άλλοι		12 (21,4)

Ιστορικό μεταμόσχευσης	n (%)	8 (14,3)
Αιμοπετάλια ($10^9/l$) αίματος	n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	56 95,25 (18, 473)
Αιμοσφαιρίνη (g/l) αίματος	n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	56 85,00 (60,5, 140)
LDH (U/l) ορού	n Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	56 508,00 (229,5, 3.249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	55 10,00 (4, 80)
Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς	N (%)	29 (51,8)
Ασθενείς σε επιλόχεια περίοδο	N (%)	8 (14,3)

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίζονται στον συνολικό αριθμό ασθενών.

Συντομογραφίες: aHUS = άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, μέγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η πλήρης ανταπόκριση της TMA κατά τη διάρκεια της Περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων, όπως αποδεικνύονταν από την ομαλοποίηση των αιματολογικών παραμέτρων (αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 150 \times 10^9/l$ και LDH ≤ 246 U/l) και τη βελτίωση κατά $\geq 25\%$ της κρεατινίνης του ορού σε σχέση με την έναρξη. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν όλα τα κριτήρια Πλήρους ανταπόκρισης TMA σε 2 χωριστές αξιολογήσεις που πραγματοποιούνταν σε διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων (28 ημερών) μεταξύ τους, καθώς και σε οποιαδήποτε ενδιάμεση μέτρηση.

Πλήρης ανταπόκριση TMA παρατηρήθηκε στους 30 από τους 56 ασθενείς (53,6%) κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων όπως παρατίθενται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9: Πλήρης ανταπόκριση TMA και Ανάλυση συνιστωσών πλήρους ανταπόκρισης TMA κατά τη διάρκεια της Περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων (ALXN1210-aHUS-311)

	Σύνολο	Ανταποκρινόμενος	
		n	Αναλογία (ΔΕ 95%) ^a
Πλήρης Ανταπόκριση TMA	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Συνιστώσες Πλήρους Ανταπόκρισης TMA			
Ομαλοποίηση αριθμού αιμοπεταλίων	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
Ομαλοποίηση της LDH	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
$\geq 25\%$ βελτίωση της κρεατινίνης του ορού από την έναρξη	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Ομαλοποίηση αιματολογικών παραμέτρων	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a Τα ΔΕ 95% για την αναλογία βασίστηκαν στη μέθοδο ασυμπτωτικής προσέγγισης τύπου Gauss με διόρθωση συνέχειας.

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Τέσσερις επιπλέον ασθενείς είχαν Πλήρη ανταπόκριση TMA η οποία επιβεβαιώθηκε μετά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων (με την Πλήρη ανταπόκριση TMA να εμφανίζεται τις Ημέρες 169, 302, 401 και 407) οδηγώντας σε μια συνολική Πλήρη ανταπόκριση TMA στους 34 από τους 56 ασθενείς (60,7%, ΔΕ 95%: 47,0%, 74,4%). Η ανταπόκριση των μεμονωμένων συνιστωσών αυξήθηκε στους 48 (85,7%, ΔΕ 95%: 75,7%, 95,8%) ασθενείς για την ομαλοποίηση του αριθμού αιμοπεταλίων, στους 47 (83,9%, ΔΕ 95%: 73,4%, 94,4%) ασθενείς για την ομαλοποίηση της LDH και στους 35 (62,5%, ΔΕ 95%: 48,9%, 76,1%) ασθενείς για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Η Πλήρης ανταπόκριση TMA επιτεύχθηκε σε ένα διάμεσο διάστημα 86 ημερών (7 έως 169 ημερών). Αύξηση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε ταχέως μετά την έναρξη της ραβουλιζουμάμπης, αυξανόμενη από τα $118,52 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη στα $240,34 \times 10^9/l$ την Ημέρα 8

και παραμένοντας πάνω από τα $227 \times 10^9/l$ σε όλες τις επόμενες επισκέψεις στην περίοδο αρχικής αξιολόγησης (26 εβδομάδες). Παρομοίως, η μέση τιμή της LDH μειώθηκε από την έναρξη κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 μηνών θεραπείας και διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης (26 εβδομάδες).

Από τους ασθενείς που προσήλθαν με XNN Σταδίου 5, το 67,6% (23/34) παρουσίασε βελτίωση κατά 1 ή περισσότερα στάδια της XNN. Το στάδιο της χρόνιας νεφρικής νόσου εξακολούθησε να βελτιώνεται για πολλούς ασθενείς (19/30) μετά την επίτευξη της Πλήρους ανταπόκρισης TMA κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων. 17 από τους 29 ασθενείς που έχρηζαν αιμοκάθαρσης κατά την είσοδο στη μελέτη μπόρεσαν να διακόψουν την αιμοκάθαρση έως το τέλος της διαθέσιμης επανεξέτασης, ενώ 6 από τους 27 ασθενείς που δεν υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατά την έναρξη υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση κατά την τελευταία διαθέσιμη επανεξέταση. Ο Πίνακας 10 συνοψίζει τις δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη ALXN1210-aHUS-311.

Πίνακας 10: Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη ALXN1210-aHUS-311

Παράμετροι	Μελέτη ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Παρατηρηθείσα τιμή (n = 48)	Μεταβολή από την έναρξη (n = 48)
Αιματολογικές παράμετροι TMA, Ημέρα 183 Αιμοπετάλια ($10^9/l$) αίματος Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή LDH (U/l) ορού Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	237,96 (73,528) 232,00 194,46 (58,099) 176,50	114,79 (105,568) 125,00 -519,83 (572,467) -310,75
Αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά ≥ 20 g/l από την έναρξη με αποτέλεσμα επιβεβαίωσης κατά τη διάρκεια της Περιόδου Αρχικής Αξιολόγησης m/n αναλογία (ΔΕ 95%)**	40/56 0,714 (0,587, 0,842)	
Μεταβολή σταδίου XNN από την έναρξη, Ημέρα 183 Βελτίωση ^a m/n Αναλογία (ΔΕ 95%)* Επιδείνωση ^b m/n Αναλογία (ΔΕ 95%)*	32/47 0,681 (0,529, 0,809) 2/13 0,154 (0,019, 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Ημέρα 183 Μέση τιμή (SD) Διάμεση τιμή	51,83 (39,162) 40,00	34,80 (35,454) 29,00

Σημείωση: n: αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα για συγκεκριμένη αξιολόγηση κατά την επίσκεψη της Ημέρας 183. m: αριθμός ασθενών που πληρούσαν το συγκεκριμένο κριτήριο. Το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) κατηγοριοποιείται με βάση το Στάδιο νεφρικής νόσου κατά το Εθνικό Ινστιτούτο Νεφρού των Η.Π.Α. Το Στάδιο 5 θεωρείται η χειρότερη κατηγορία, ενώ το Στάδιο 1 θεωρείται η καλύτερη κατηγορία. Η τιμή έναρξης προκύπτει με βάση την τελευταία διαθέσιμη τιμή eGFR πριν από την έναρξη της θεραπείας. Βελτίωση/επιδείνωση: σε σύγκριση με το στάδιο της XNN κατά την έναρξη. *Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (ΔΕ 95%) βασίζονται σε ακριβή όρια εμπιστοσύνης με χρήση της μεθόδου Clopper-Pearson. ^aΕξαιρούνται οι ασθενείς με XNN Σταδίου 1 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να βελτιωθούν. ^bΕξαιρούνται οι ασθενείς Σταδίου 5 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να επιδεινωθούν.

Συντομογραφίες: eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ)

Μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ

Η παιδιατρική μελέτη (ALXN1210-PNH-304) είναι μια πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη φάσης 3 η οποία πραγματοποιήθηκε σε επαναθεραπευόμενους με εκουλιζουμάμπη και σε πρωτοθεραπευόμενους με αναστολείς του συμπληρώματος παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ.

Από τα ενδιάμεσα αποτελέσματα, συνολικά 13 παιδιατρικοί ασθενείς με ΠΝΑ ολοκλήρωσαν τη θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της αρχικής περιόδου αξιολόγησης (26 εβδομάδες) της μελέτης ALXN1210-PNH-304. Πέντε από τους 13 ασθενείς δεν είχαν λάβει ποτέ θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και 8 ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη πριν ενταχθούν στη μελέτη. Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 12 και 17 ετών κατά την πρώτη έγχυση (μέση ηλικία: 14,4 έτη), με 2 ασθενείς κάτω των 12 ετών (11 ετών και 9 ετών). Οκτώ από τους 13 ασθενείς ήταν γυναίκες. Το μέσο βάρος κατά την έναρξη ήταν 56 kg και κυμαινόταν μεταξύ 37 και 72 kg. Ο Πίνακας 11 παρουσιάζει το ιστορικό της νόσου και τα χαρακτηριστικά που είχαν κατά την έναρξη οι παιδιατρικοί ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ALXN1210-PNH-304.

Πίνακας 11: Ιστορικό νόσου και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη (πλήρες σύνολο ανάλυσης)

Μεταβλητή	Πρωτοθεραπευόμενοι με αναστολείς του συμπληρώματος ασθενείς (N = 5)	Επαναθεραπευόμενοι με εκουλιζουμάμπη ασθενείς (N = 8)
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα ερυθρά αιμοσφαίρια (%) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	(N = 4) 40,05 (6,9, 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2, 85,4)
Συνολικό μέγεθος κλώνου της ΠΝΑ στα κοκκιοκύτταρα (%) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	78,30 (36,8, 99,0)	91,60 (20,3, 97,6)
Αριθμός ασθενών με μεταγίσεις pRBC/ολικού αίματος εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Αριθμός μεταγίσεων pRBC/ολικού αίματος εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση Σύνολο Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	10 5,0 (4, 6)	2 1,0 (1, 1)
Μονάδες pRBC/ολικού αίματος που μεταγίστηκαν εντός 12 μηνών πριν από την πρώτη δόση Σύνολο Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	14 7,0 (3, 11)	2 2,0 (2, 2)
Ασθενείς με οποιοδήποτε καταστάσεις της ΠΝΑ πριν από τη συναίνεση κατόπιν ενημέρωσης, n (%)	5 (100)	8 (100)
Αναμία	2 (40,0)	5 (62,5)
Αιματοουρία ή αιμοσφαιρινουρία	2 (40,0)	5 (62,5)
Απλαστική αναιμία	3 (60,0)	1 (12,5)
Νεφρική ανεπάρκεια	2 (40,0)	2 (25,0)
Άλλο ^α	0	1 (12,5)
Προθεραπευτικά επίπεδα LDH (U/l) Διάμεση τιμή (ελάχ., μέγ.)	588,50 (444, 2.269,7)	251,50 (140,5, 487)

^α Άλλες καταστάσεις της ΠΝΑ αναφέρθηκαν ως «έμφραγμα νεφρού και σπληνός» και «πολλαπλές βλάβες ανησυχητικές για εμβολική διεργασία».

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίστηκαν στον συνολικό αριθμό ασθενών σε κάθε κοόρτη.

Συντομογραφίες: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, pRBC = συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, RBC = ερυθρά αιμοσφαίρια, ελάχ. = ελάχιστο, μέγ. = μέγιστο, ΠΝΑ = παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία

Βάσει του σωματικού βάρους, οι ασθενείς έλαβαν μια δόση έναρξης της ραβουλιζουμάμπης την ημέρα 1, ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης την ημέρα 15 και στη συνέχεια μία φορά κάθε 8 εβδομάδες (q8w) για ασθενείς που ζύγισαν ≥ 20 kg ή μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (q4w) για ασθενείς που ζύγισαν < 20 kg. Για ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη υπό αγωγή με εκουλιζουμάμπη, η ημέρα 1 της θεραπείας της μελέτης προγραμματίστηκε να λάβει χώρα 2 εβδομάδες από την τελευταία δόση εκουλιζουμάμπης του ασθενούς.

Το δοσολογικό σχήμα της ραβουλιζουμάμπης με βάση το σωματικό βάρος παρείχε άμεση, πλήρη και διατηρούμενη αναστολή του τελικού συμπληρώματος καθ' όλη την περίοδο αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων ανεξάρτητα από προηγούμενη θεραπεία με εκουλιζουμάμπη. Μετά την έναρξη της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη, οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης της ραβουλιζουμάμπης στον ορό επιτεύχθηκαν αμέσως μετά την πρώτη δόση και διατηρήθηκαν καθ' όλη την περίοδο αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων και στις δύο κοόρτες. Δεν υπήρξαν συμβάντα αιμόλυσης εκ διαφυγής στη μελέτη και κανένας ασθενής δεν είχε επίπεδα ελεύθερης C5 μετά την έναρξη πάνω από 0,5 μg/ml. Η μέση ποσοστιαία μεταβολή της LDH από την έναρξη ήταν -47,91% την ημέρα 183 στην κοόρτη πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος και παρέμεινε σταθερή στην κοόρτη των επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων. Εξήντα τοις εκατό (3/5) των πρωτοθεραπευόμενων με αναστολείς του συμπληρώματος ασθενών και το 75% (6/8) των επαναθεραπευόμενων με εκουλιζουμάμπη ασθενών αντίστοιχα πέτυχαν σταθεροποίηση της αιμοσφαιρίνης έως την εβδομάδα 26. Αποφυγή μετάγγισης επιτεύχθηκε από το 84,6% (11/13) των ασθενών κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων.

Αυτά τα ενδιάμεσα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12 παρακάτω.

Πίνακας 12: Ενδιάμεσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας από την παιδιατρική μελέτη σε ασθενείς με ΠΝΑ (ALXN1210-PNH-304) – περίοδος αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων

Καταληκτικό σημείο	Ραβουλιζουμάμπη (Πρωτοθεραπευόμενοι, N = 5)	Ραβουλιζουμάμπη (Μετάβαση, N = 8)
Ποσοστιαία μεταβολή της LDH από την έναρξη Μέση τιμή (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Ποσοστό αποφυγής μετάγγισης (95% CI)	60,0 (14,66, 94,73)	100,0 (63,06, 100,00)
Ποσοστό σταθεροποίησης αιμοσφαιρίνης (95% CI)	60,0 (14,66, 94,73)	75 (34,91, 96,81)
Αιμόλυση εκ διαφυγής (%)	0	0

Συντομογραφίες: LDH = γαλακτική αφυδρογονάση

Βάσει δεδομένων από αυτά τα ενδιάμεσα στοιχεία, η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΠΝΑ φαίνεται να είναι παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ.

Άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS)

Η χρήση του Ultomiris σε παιδιατρικούς ασθενείς για τη θεραπεία του aHUS υποστηρίζεται από στοιχεία από μία παιδιατρική κλινική μελέτη (εγγράφηκαν συνολικά 31 ασθενείς με τεκμηριωμένο aHUS. Στο πλήρες σύνολο ανάλυσης συμπεριλήφθηκαν 28 ασθενείς ηλικίας από 10 μηνών έως 17 ετών).

Μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS

Η παιδιατρική μελέτη είναι μια υπό εξέλιξη, πολυκεντρική, μονού σκέλους, φάσης 3 μελέτη 26 εβδομάδων η οποία διενεργείται σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Εντάχθηκαν συνολικά 21 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, με τεκμηριωμένη διάγνωση aHUS και στοιχεία TMA, εκ των οποίων οι 18 συμπεριλήφθηκαν στο Πλήρες σύνολο ανάλυσης. Τα κριτήρια ένταξης εξαιρούσαν τους ασθενείς που παρουσίαζαν TMA λόγω TTP και STEC-HUS. Σε δύο ασθενείς χορηγήθηκε εφάπαξ δόση, ενώ ένας ασθενής έλαβε 2 δόσεις αλλά, στη συνέχεια, διέκοψε τη θεραπεία και εξαιρέθηκε από το πλήρες σύνολο ανάλυσης λόγω του ότι δεν επιβεβαιώθηκε το aHUS. Το συνολικό μέσο σωματικό βάρος κατά την έναρξη ήταν 22,2 kg. Η πλειονότητα των ασθενών ήταν στην κατηγορία σωματικού βάρους έναρξης ≥ 10 έως < 20 kg. Η πλειονότητα των ασθενών (72,2%) είχε προθεραπευτικά εξωνεφρικά σημεία (καρδιαγγειακά, πνευμονικά, κεντρικού νευρικού συστήματος, γαστρεντερικά, δερματικά, σκελετικών μυών) ή συμπτώματα aHUS κατά την έναρξη. Κατά την έναρξη, το 33,3% (n = 6) των ασθενών είχε ΧΝΝ Σταδίου 5.

Εντάχθηκαν συνολικά 10 ασθενείς, οι οποίοι μετέβησαν από τη λήψη εκουλιζουμάμπης στη λήψη ραβουλιζουμάμπης, είχαν τεκμηριωμένη διάγνωση aHUS και στοιχεία TMA. Οι ασθενείς έπρεπε να έχουν

κλινική ανταπόκριση στην εκουλιζουμάμπη πριν την ένταξη (δηλαδή LDH < 1,5 x ULN και αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 150.000/\mu\text{l}$, και eGFR > 30 ml/min/1,73m²). Συνεπώς, δεν υπάρχουν πληροφορίες για τη χρήση της ραβουλιζουμάμπης σε ασθενείς με ανθεκτικότητα στην εκουλιζουμάμπη.

Ο Πίνακας 13 παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά κατά την έναρξη των παιδιατρικών ασθενών που εντάχθηκαν στη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312.

Πίνακας 13: Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά κατά την έναρξη στη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312

Παράμετρος	Στατιστική	Ραβουλιζουμάμπη (Πρωτοθεραπευόμενοι, N = 18)	Ραβουλιζουμάμπη (Μετάβαση, N = 10)
Κατηγορία ηλικίας (έτη) κατά την στιγμή της πρώτης έγχυσης	n (%)		
Γέννηση έως < 2 έτη		2 (11,1)	1 (10,0)
2 έως < 6 έτη		9 (50,0)	1 (10,0)
6 έως < 12 έτη		5 (27,8)	1 (10,0)
12 έως < 18 έτη		2 (11,1)	7 (70,0)
Φύλο	n (%)		
Άρρεν		8 (44,4)	9 (90,0)
Φυλή ^a	n (%)		
Ιθαγενείς Ινδιάνοι της Αμερικής ή ιθαγενείς της Αλάσκας		1 (5,6)	0 (0,0)
Ασιάτες		5 (27,8)	4 (40,0)
Μαύροι ή Αφροαμερικανοί		3 (16,7)	1 (10,0)
Λευκοί		9 (50,0)	5 (50,0)
Άγνωστη		1 (5,6)	0 (0,0)
Ιστορικό μεταμόσχευσης	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Αιμοπετάλια (10 ⁹ /l) αίματος	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Αιμοσφαιρίνη (g/l)	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (U/l)	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	1.963,0 (772, 4.985)	206,5 (138,5, 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Διάμεση (ελάχ., μέγ.)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Έχρηξαν αιμοκάθαρσης κατά την έναρξη	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Σημείωση: Τα ποσοστά βασίζονται στον συνολικό αριθμό ασθενών.

^a Μπορούν να επιλεγθούν πολλαπλές φυλές για τους ασθενείς.

Συντομογραφίες: aHUS = άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο, eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, μέγ. = μέγιστο, ελάχ. = ελάχιστο.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η Πλήρης ανταπόκριση TMA κατά τη διάρκεια της Περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων, όπως αποδεικνύονταν από την ομαλοποίηση των αιματολογικών παραμέτρων (αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 150 \times 10^9/l$ και LDH ≤ 246 U/l) και τη βελτίωση κατά $\geq 25\%$ της κρεατινίνης του ορού σε σχέση με την έναρξη. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν όλα τα κριτήρια Πλήρους ανταπόκρισης TMA σε 2 χωριστές αξιολογήσεις που πραγματοποιούνταν σε διάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων (28 ημερών) μεταξύ τους, καθώς και σε οποιαδήποτε ενδιάμεση μέτρηση.

Πλήρης ανταπόκριση TMA παρατηρήθηκε στους 14 από τους 18 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς (77,8%) κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης των 26 εβδομάδων όπως παρατίθεται στον Πίνακα 14.

Πίνακας 14: Πλήρης ανταπόκριση TMA και ανάλυση των συνιστωσών πλήρους ανταπόκρισης TMA κατά τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων (ALXN1210-aHUS-312)

	Σύνολο	Ανταποκρινόμενος	
		n	Αναλογία (ΔΕ 95%) ^a
Πλήρης ανταπόκριση TMA	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Συνιστώσες πλήρους ανταπόκρισης TMA			
Ομαλοποίηση αριθμού αιμοπεταλίων	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
Ομαλοποίηση της LDH	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
≥25% βελτίωση της κρεατινίνης ορού από την έναρξη	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Ομαλοποίηση αιματολογικών παραμέτρων	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Σημείωση: 1 ασθενής αποσύρθηκε από τη μελέτη αφού έλαβε 2 δόσεις ραβουλιζουμάμπης.

^a Τα ΔΕ 95% για την αναλογία βασίστηκαν στη μέθοδο ασυμπτωτικής προσέγγισης τύπου Gauss με διόρθωση συνέχειας.

Συντομογραφίες: ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Η Πλήρης ανταπόκριση TMA κατά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης επιτεύχθηκε σε ένα διάμεσο διάστημα 30 ημερών (15 έως 97 ημερών). Όλοι οι ασθενείς με Πλήρη ανταπόκριση TMA διατήρησαν την ανταπόκριση καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου αρχικής αξιολόγησης, με συνεχείς βελτιώσεις να παρατηρούνται στη νεφρική λειτουργία. Αύξηση του μέσου αριθμού αιμοπεταλίων παρατηρήθηκε ταχέως μετά την έναρξη της ραβουλιζουμάμπης, αυξανόμενη από τα $60,50 \times 10^9/l$ κατά την έναρξη στα $296,67 \times 10^9/l$ την Ημέρα 8 και παραμένοντας πάνω από τα $296 \times 10^9/l$ σε όλες τις επόμενες επισκέψεις στην περίοδο αρχικής αξιολόγησης (26 εβδομάδες).

Τρεις επιπλέον ασθενείς είχαν Πλήρη ανταπόκριση TMA η οποία επιβεβαιώθηκε μετά την περίοδο αρχικής αξιολόγησης 26 εβδομάδων (με την Πλήρη ανταπόκριση TMA να εμφανίζεται τις Ημέρες 291, 297 και 353). Ως εκ τούτου, 17 από τους 18 (94,4%) παιδιατρικούς ασθενείς (ΔΕ 95%: 72,7%, 99,9%) είχαν Πλήρη ανταπόκριση TMA. Η ανταπόκριση των μεμονωμένων συνιστωσών αυξήθηκε στους 17 από τους 18 (94,4%, ΔΕ 95%: 72,7%, 99,9%) ασθενείς για την ομαλοποίηση του αριθμού αιμοπεταλίων, στους 17 από τους 18 (94,4%, 95% ΔΕ: 72,7%, 99,9%) ασθενείς για την ομαλοποίηση της LDH και στους 17 από τους 18 (94,4%, 95% ΔΕ: 72,7%, 99,9%) ασθενείς για τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Και οι 6 ασθενείς που έχρηζαν αιμοκάθαρσης κατά την είσοδο στη μελέτη μπόρεσαν να διακόψουν την αιμοκάθαρση. Οι 5 από αυτούς το είχαν ήδη κάνει έως την Ημέρα 43. Κανένας ασθενής δεν ξεκίνησε αιμοκάθαρση κατά τη διάρκεια της μελέτης. Στην πλειονότητά του ο πληθυσμός των ασθενών (15/17), βελτιώθηκε κατά 1 ή περισσότερα στάδια της XNN έως την Ημέρα 183, ενώ 14 ασθενείς βελτιώθηκαν κατά 2 ή περισσότερα στάδια. Ο Πίνακας 15 συνοψίζει τα δευτερεύοντα στοιχεία αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312.

Πίνακας 15: Δευτερεύουσες εκβάσεις αποτελεσματικότητας για τη Μελέτη ALXN1210-aHUS-312

Παράμετροι	Μελέτη ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
	Παρατηρηθείσα τιμή (n = 17)	Μεταβολή από την έναρξη (n = 17)
Αιματολογικές παράμετροι TMA, Ημέρα 183		
Αιμοπετάλια ($10^9/l$) αίματος		
Μέση τιμή (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Διάμεση τιμή	318,00	247,00
LDH (U/l) ορού		
Μέση τιμή (SD)	262,41 (59,995)	-2.044,13 (1.328,059)
Διάμεση τιμή	247,00	-1851,50
Αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά ≥ 20 g/l από την έναρξη με αποτέλεσμα επιβεβαίωσης κατά τη διάρκεια της Περιόδου αρχικής αξιολόγησης		

Παράμετροι	Μελέτη ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
m/N αναλογία (95% CI)**	16/18 0,889 (0,653, 0,986)	
Μεταβολή σταδίου ΧΝΝ από την έναρξη, Ημέρα 183		
Βελτίωση ^α m/n Αναλογία (95% CI)*	15/17 0,882 (0,636, 0,985)	
Επιδείνωση ^β m/n Αναλογία (95% CI)*	0/11 0,000 (0,000, 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Ημέρα 183	Παρατηρηθείσα τιμή (n = 17)	Μεταβολή από την έναρξη (n = 17)
Μέση τιμή (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Διάμεση τιμή	108,0	80,0

Σημείωση: n: αριθμός ασθενών με διαθέσιμα δεδομένα για συγκεκριμένη αξιολόγηση κατά την επίσκεψη της Ημέρας 183. m: αριθμός ασθενών που πληρούσαν το συγκεκριμένο κριτήριο. Το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) κατηγοριοποιείται με βάση το Στάδιο νεφρικής νόσου κατά το Εθνικό Ινστιτούτο Νεφρού των Η.Π.Α. Το Στάδιο 1 θεωρείται η καλύτερη κατηγορία, ενώ το Στάδιο 5 θεωρείται η χειρότερη κατηγορία. Η τιμή έναρξης προκύπτει με βάση την τελευταία διαθέσιμη τιμή eGFR πριν από την έναρξη της θεραπείας. Βελτίωση/Επιδείνωση: σε σύγκριση με το στάδιο της ΧΝΝ κατά την έναρξη.

*Τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (ΔΕ 95%) βασίζονται σε ακριβή όρια εμπιστοσύνης με χρήση της μεθόδου Clopper Pearson.

^α Η κατάσταση «βελτίωση» δεν περιλαμβάνει τους ασθενείς Σταδίου 1 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να βελτιωθούν, ^β Η κατάσταση «επιδείνωση» δεν περιλαμβάνει τους ασθενείς Σταδίου 5 κατά την έναρξη, καθώς δεν μπορούν να επιδεινωθούν.

Συντομογραφίες: eGFR = εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, LDH = γαλακτική αφυδρογονάση, TMA = θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

Σε ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με εκουλιζουμάμπη, η μετάβαση στη ραβουλιζουμάμπη διατήρησε τον έλεγχο της νόσου, όπως αποδείχθηκε από τις σταθερές αιματολογικές και νεφρικές παραμέτρους, χωρίς εμφανή επίπτωση στην ασφάλεια.

Η αποτελεσματικότητα της ραβουλιζουμάμπης για τη θεραπεία του aHUS φαίνεται να είναι παρόμοια στους παιδιατρικούς και τους ενήλικους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Επειδή η οδός χορήγησης της ραβουλιζουμάμπης είναι η ενδοφλέβια έγχυση και η δοσολογική μορφή είναι το διάλυμα, το 100% της χορηγηθείσας δόσης θεωρείται βιοδιαθέσιμο. Ο χρόνος έως τη μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση (t_{max}) αναμένεται στο τέλος της έγχυσης ή λίγο μετά το τέλος της έγχυσης. Οι θεραπευτικές συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης του φαρμάκου επιτυγχάνονται μετά την πρώτη δόση.

Κατανομή

Ο μέσος (τυπική απόκλιση [SD]) όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση για ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ και ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS στο μελετηθέν δοσολογικό σχήμα που βασιζόταν στο βάρος ήταν 5,35 (0,92) l και 5,22 (1,85) l, αντίστοιχα.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Ως μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης Γ (IgG), η ραβουλιζουμάμπη αναμένεται να μεταβολίζεται με τον ίδιο τρόπο όπως κάθε ενδογενής IgG (αποικοδομείται σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών) και υπόκειται σε παρόμοια αποβολή. Η ραβουλιζουμάμπη περιέχει μόνο φυσικά απαντώμενα αμινοξέα και δεν έχει γνωστούς ενεργούς μεταβολίτες. Οι μέσες (SD) τιμές για τον χρόνο

ημίσειας ζωής στην τελική φάση αποβολής και για την κάθαρση της ραβουλιζουμάμπης σε ενήλικους ασθενείς με ΠΝΑ και ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς με aHUS είναι 49,7 (8,9) ημέρες και 0,08 (0,022) l/ημέρα και 51,8 (16,2) ημέρες και 0,08 (0,04) l/ημέρα, αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Στο μελετηθέν εύρος δόσεων και σχημάτων, η ραβουλιζουμάμπη παρουσίασε δοσοαναλογική και γραμμική σε συνάρτηση με τον χρόνο φαρμακοκινητική (ΦΚ).

Ειδικοί πληθυσμοί

Σωματικό βάρος

Το σωματικό βάρος αποτελεί σημαντική συµμεταβλητή στους ασθενείς με ΠΝΑ και aHUS, οδηγώντας σε χαμηλότερες εκθέσεις στους ασθενείς μεγαλύτερου σωματικού βάρους. Στην παράγραφο 4.2, στον Πίνακα 1 και τον Πίνακα 2, προτείνεται δοσολογία με βάση το σωματικό βάρος.

Δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία επίσημη δοκιμή για την επίδραση του φύλου, της φυλής, της ηλικίας (γηριατρική) και της ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ραβουλιζουμάμπης. Ωστόσο, με βάση την αξιολόγηση της ΦΚ πληθυσμού, δεν εντοπίστηκε καμία επίδραση του φύλου, της ηλικίας, της φυλής και της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας στη ΦΚ της ραβουλιζουμάμπης στους μελετηθέντες υγιείς εθελοντές συµμετέχοντες και στους ασθενείς με ΠΝΑ ή aHUS και, κατά συνέπεια, δεν θεωρείται απαραίτητη καμία προσαρμογή της δοσολογίας.

Η φαρμακοκινητική της ραβουλιζουμάμπης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με aHUS με διάφορους βαθμούς νεφρικής ανεπάρκειας, συµπεριλαμβανομένων των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Δεν έχουν εντοπιστεί διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους που παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους υποπληθυσμούς ασθενών, συµπεριλαμβανομένων των ασθενών με πρωτεϊνουρία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα με τη ραβουλιζουμάμπη, αλλά πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς με υποκατάστατο αντίσωμα αναστολής συµπληρώματος ποντικού, το BB5.1. Δεν παρατηρήθηκαν σαφείς επιδράσεις ή ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με τη θεραπεία στις μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με υποκατάστατο αντίσωμα ποντικού που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς. Κατά την έκθεση των μητέρων στο αντίσωμα, στο στάδιο της οργανογένεσης, παρατηρήθηκαν δύο περιπτώσεις δυσπλασίας του αμφιβληστροειδούς και μία περίπτωση ομφαλοκήλης μεταξύ των 230 νεογνών τα οποία γεννήθηκαν από μητέρες που είχαν εκτεθεί στη μέγιστη δόση αντισώματος (περίπου 4 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση ραβουλιζουμάμπης για τον άνθρωπο, βάσει σύγκρισης σωματικού βάρους). Ωστόσο, η έκθεση δεν αύξησε την απώλεια εμβρύων ή τον νεογνικό θάνατο.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση της ενδεχόμενης γονοτοξικής και καρκινογόνου δράσης της ραβουλιζουμάμπης.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μη κλινικές μελέτες με χρήση υποκατάστατου μορίου ποντικού, του BB5.1, σε ποντικούς.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό
Φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό
Πολυσορβικό 80

Αργινίνη
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό
Φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό
Νάτριο χλωριούχο
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
Στην αραίωση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως αραιωτικό.

6.3 Διάρκεια ζωής

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

18 μήνες.

Μετά την αραίωση, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου προϊόντος για έως και 24 ώρες στους 2°C-8°C και έως 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

30 μήνες.

Μετά την αραίωση, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί χημική και φυσική σταθερότητα του αραιωμένου προϊόντος για έως και 24 ώρες στους 2°C-8°C και έως 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C)
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία ενός φιαλιδίου.

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

3 ml στείρου πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης και σφράγιση.

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

11 ml στείρου πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης και σφράγιση.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

30 ml στείρου πυκνού διαλύματος σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης και σφράγιση.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν απαιτεί αραιώση σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml.

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

Προετοιμάστε το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ως εξής:

1. Ο αριθμός των φιαλιδίων προς αραιώση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του εκάστοτε ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση, βλ. παράγραφο 4.2.
2. Πριν από την αραιώση, το διάλυμα στα φιαλίδια θα πρέπει να εξετάζεται οπτικά. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι ελεύθερο αιωρούμενων σωματιδίων και καθιζήματος. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν ενδείξεις αιωρούμενων σωματιδίων ή καθίζησης.
3. Ο υπολογισμένος όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος αναρροφάται από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων και αραιώνεται σε έναν σάκο έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως διαλύτη. Ανατρέξτε στους πίνακες αναφοράς χορήγησης παρακάτω. Το προϊόν θα πρέπει να αναμειγνύεται ήπια. Δεν θα πρέπει να ανακινείται.
4. Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 50 mg/ml.
5. Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία, εκτός εάν φυλαχθεί στους 2°C – 8°C. Εάν φυλαχθεί στους 2°C – 8°C, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Μην το χορηγείτε με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση. Ανατρέξτε στον πίνακα 3 για την ελάχιστη διάρκεια της έγχυσης. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
6. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2°C – 8°C ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

Πίνακας 16: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης για το Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^a	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^b (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12
≥ 20 έως < 30	900	9	9	18
≥ 30 έως < 40	1.200	12	12	24
≥ 40 έως < 60	2.400	24	24	48
≥ 60 έως < 100	2.700	27	27	54
≥ 100	3.000	30	30	60

^a Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^b Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Πίνακας 17: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης για το Ultomiris 300 mg/3 ml και 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12
≥ 20 έως < 30	2.100	21	21	42
≥ 30 έως < 40	2.700	27	27	54
≥ 40 έως < 60	3.000	30	30	60
≥ 60 έως < 100	3.300	33	33	66
≥ 100	3.600	36	36	72

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν απαιτεί αραιώση σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml.

Πρέπει να χρησιμοποιείται άσηπτη τεχνική.

Προετοιμάστε το Ultomiris πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ως εξής:

1. Ο αριθμός των φιαλιδίων προς αραιώση καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του εκάστοτε ασθενούς και τη συνταγογραφημένη δόση, βλ. παράγραφο 4.2.
2. Πριν από την αραιώση, το διάλυμα στα φιαλίδια θα πρέπει να εξετάζεται οπτικά. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι ελεύθερο αιωρούμενων σωματιδίων και καθίζησης. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν ενδείξεις αιωρούμενων σωματιδίων ή καθίζησης.
3. Ο υπολογισμένος όγκος του φαρμακευτικού προϊόντος αναρροφάται από τον κατάλληλο αριθμό φιαλιδίων και αραιώνεται σε έναν σάκο έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ως αραιωτικό. Ανατρέξτε στους πίνακες αναφοράς χορήγησης παρακάτω. Το προϊόν θα πρέπει να αναμειγνύεται ήπια. Δεν θα πρέπει να ανακινείται.
4. Μετά από την αραιώση, η τελική συγκέντρωση του διαλύματος προς έγχυση είναι 5 mg/ml.
5. Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία, εκτός εάν φυλαχθεί στους 2°C - 8°C. Εάν φυλαχθεί στους 2°C - 8°C, αφήστε το αραιωμένο διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν τη χορήγηση. Μην το χορηγείτε με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση. Ανατρέξτε στον πίνακα 4 για την ελάχιστη διάρκεια της έγχυσης. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
6. Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2°C - 8°C ή τις 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

Πίνακας 18: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης για το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	60	60	120
≥ 20 έως < 30	900	90	90	180
≥ 30 έως < 40	1.200	120	120	240
≥ 40 έως < 60	2.400	240	240	480
≥ 60 έως < 100	2.700	270	270	540
≥ 100	3.000	300	300	600

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Πίνακας 19: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης για το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)
≥ 10 έως < 20	600	60	60	120
≥ 20 έως < 30	2.100	210	210	420
≥ 30 έως < 40	2.700	270	270	540
≥ 40 έως < 60	3.000	300	300	600
≥ 60 έως < 100	3.300	330	330	660
≥ 100	3.600	360	360	720

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Ιουλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

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

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
ΗΝΩΜΕΝΕΣ ΠΟΛΙΤΕΙΕΣ

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

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των
παρτίδων

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
ΙΡΛΑΝΔΙΑ

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Πριν από την κυκλοφορία/χρήση του Ultomiris σε κάθε κράτος μέλος, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να έλθει σε συμφωνία με την Αρμόδια Εθνική Αρχή όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού προγράμματος και προγράμματος ελεγχόμενης διανομής, συμπεριλαμβανομένων των μέσων επικοινωνίας, των μεθόδων διανομής και κάθε άλλης πτυχής του προγράμματος.

Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα και πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής αποσκοπεί στην εκπαίδευση και καθοδήγηση των επαγγελματιών υγείας/ασθενών όσον αφορά τον εντοπισμό, την προσεκτική παρακολούθηση ή/και τη σωστή διαχείριση επιλεγμένων ανησυχιών για την ασφάλεια που συσχετίζονται με το Ultomiris.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Ultomiris όλοι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς που πρόκειται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν ή να χρησιμοποιήσουν το Ultomiris έχουν πρόσβαση σε/λαμβάνουν το ακόλουθο εκπαιδευτικό πακέτο που θα διανεμηθεί μέσω επαγγελματικών φορέων:

- Εκπαιδευτικό υλικό ιατρού
- Ενημερωτικό πακέτο ασθενούς

Το εκπαιδευτικό υλικό ιατρού θα πρέπει να περιέχει:

- Την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος
- Οδηγό για επαγγελματίες υγείας

Ο οδηγός για επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά στοιχεία:

- Η αντιμετώπιση των κινδύνων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, σοβαρής αιμόλυσης μετά τη διακοπή του φαρμάκου στους ασθενείς με ΠΝΑ, σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ σε ασθενείς με aHUS μετά τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης, ανοσογονικότητας, σοβαρών λοιμώξεων, κακοηθειών και αιματολογικών ανωμαλιών στους ασθενείς με ΠΝΑ, χρήσης σε εγκύους και γυναίκες που θηλάζουν.
- Η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων από *N. meningitidis*.

- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία μηνιγγίτιδας.
- Η ανάγκη για τους ασθενείς να εμβολιάζονται κατά του *N. meningitidis* δύο εβδομάδες πριν από τη λήψη ραβουλιζουμάμπης και/ή η ανάγκη λήψης αντιβιοτικής προφύλαξης.
- Ο κίνδυνος ανοσογονικότητας και συμβουλές σχετικά με την παρακολούθηση μετά την έγχυση.
- Ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων στη ραβουλιζουμάμπη.
- Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα όσον αφορά εκτεθειμένες κυήσεις. Η ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυο γυναίκα μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Η ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη θεραπεία. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη θεραπεία.
- Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης μετά από διακοπή της ραβουλιζουμάμπης και αναβολή της χορήγησης, τα κριτήριά της, η απαιτούμενη μετά τη θεραπεία παρακολούθηση και η προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπισή της (μόνο για την ΠΝΑ).
- Ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ έπειτα από τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης και την αναβολή της χορήγησής της, τα σημεία, τα συμπτώματα, η παρακολούθηση και η διαχείρισή της (μόνο για το aHUS).
- Η ανάγκη για επεξήγηση και διασφάλιση ότι οι ασθενείς έχουν κατανοήσει:
- τον κίνδυνο της θεραπείας με ραβουλιζουμάμπη (συμπεριλαμβανομένων των δυνητικών κινδύνων για κακοήθειες και αιματολογικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΠΝΑ και για σοβαρές λοιμώξεις)
- τα σημεία και τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και τι μέτρα πρέπει να ληφθούν
- τους οδηγούς ασθενούς/γονέα και το περιεχόμενό τους
- την ανάγκη να έχουν μαζί τους την Κάρτα ασθενούς και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη
- την απαίτηση για εμβολιασμούς/αντιβιοτική προφύλαξη πριν από τη θεραπεία
- την εισαγωγή στα μητρώα της ΠΝΑ και του aHUS
- Λεπτομέρειες του μητρώου της ΠΝΑ, του μητρώου του aHUS και του τρόπου εισαγωγής των ασθενών

Το ενημερωτικό πακέτο ασθενούς/γονέα θα πρέπει να περιέχει:

- Το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Έναν οδηγό ασθενούς
- Έναν οδηγό γονέα
- Μια Κάρτα για τον ασθενή

Ο οδηγός ασθενούς θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- Η αντιμετώπιση των κινδύνων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης, σοβαρής αιμόλυσης μετά τη διακοπή του φαρμάκου στους ασθενείς με ΠΝΑ, σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ σε ασθενείς με aHUS έπειτα από τη διακοπή της ραβουλιζουμάμπης, ανοσογονικότητας, σοβαρών λοιμώξεων, κακοηθειών και αιματολογικών ανωμαλιών σε ασθενείς με ΠΝΑ, χρήσης σε εγκύους και γυναίκες που θηλάζουν.
- Η θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων από *N. meningitidis*.
- Τα σημεία και τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και η ανάγκη για λήψη επείγουσας ιατρικής φροντίδας.
- Η κάρτα ειδοποίησης για τον ασθενή και η ανάγκη να την έχουν μαζί τους και να ενημερώνουν οποιονδήποτε επαγγελματία υγείας ότι λαμβάνουν θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.
- Η σπουδαιότητα του εμβολιασμού κατά του μηνιγγιτιδόκοκκου πριν τη θεραπεία και/ή η σπουδαιότητα της λήψης αντιβιοτικής προφύλαξης.
- Ο κίνδυνος ανοσογονικότητας με τη ραβουλιζουμάμπη, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, και η ανάγκη για κλινική παρακολούθηση μετά την έγχυση.
- Η ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη θεραπεία και ότι ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως και για οκτώ μήνες μετά τη

- θεραπεία.
- Ο κίνδυνος σοβαρής αιμόλυσης μετά από διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων ραβουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματα των ασθενών και οι συστάσεις να συμβουλευονται τον συνταγογραφούντα ιατρό, πριν τη διακοπή/αναβολή των χορηγήσεων ραβουλιζουμάμπης (μόνο για την ΠΝΑ).
 - Ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών ΤΜΑ έπειτα από τη διακοπή/αναβολή χορήγησης της ραβουλιζουμάμπης, τα σημεία και τα συμπτώματά τους, καθώς και η σύσταση διαβούλευσης με τον συνταγογράφο πριν από τη διακοπή/αναβολή χορήγησης της ραβουλιζουμάμπης (μόνο για το aHUS).
 - Δυνητικοί κίνδυνοι για σοβαρές λοιμώξεις μη οφειλόμενες στο *Neisseria*, κακοήθειες και αιματολογικές ανωμαλίες σε ασθενείς με ΠΝΑ που λαμβάνουν ραβουλιζουμάμπη.
 - Εισαγωγή στα μητρώα της ΠΝΑ και του aHUS.
 - **Ο οδηγός γονέα** (ο οποίος παρέχεται μαζί με τον οδηγό ασθενούς) θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Αντιμετώπιση των κινδύνων μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης και σοβαρών λοιμώξεων σε βρέφη και παιδιά.
 - **Η Κάρτα για τον ασθενή** θα πρέπει να περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:
 - Τα σημεία και τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης
 - Προειδοποίηση για αναζήτηση άμεσης ιατρικής φροντίδας εάν παρουσιαστούν τα παραπάνω
 - Δήλωση ότι ο ασθενής λαμβάνει ραβουλιζουμάμπη
 - Στοιχεία επικοινωνίας όπου ένας επαγγελματίας υγείας μπορεί να λάβει περισσότερες πληροφορίες
 - Η Κάρτα για τον ασθενή θα πρέπει να διατηρείται για 8 μήνες μετά την τελευταία δόση της ραβουλιζουμάμπης

Ο ΚΑΚ θα στέλνει κάθε χρόνο στους συνταγογραφούντες ιατρούς ή τους φαρμακοποιούς που συνταγογραφούν/διαθέτουν τη ραβουλιζουμάμπη μια υπενθύμιση ώστε ο συνταγογραφών ιατρός/φαρμακοποιός να ελέγχει εάν ο (επαν-)εμβολιασμός κατά του *Neisseria meningitidis* απαιτείται σε ασθενείς του που υποβάλλονται σε θεραπεία με ραβουλιζουμάμπη.

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι, πέρα από τα συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου, σε κάθε κράτος μέλος όπου κυκλοφορεί το Ultomiris υπάρχει ένα σύστημα που αποσκοπεί στον έλεγχο της διανομής του Ultomiris. Πριν από τη διανομή του προϊόντος θα πρέπει να πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- Υποβολή γραπτής επιβεβαίωσης για τον εμβολιασμό του ασθενούς κατά όλων των διαθέσιμων οροτύπων του *N. meningitidis* που προκαλούν μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη ή/και για την προφυλακτική αγωγή του ασθενούς με αντιβιοτικά σύμφωνα με την εθνική κατευθυντήρια οδηγία εμβολιασμού.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα κουτιού 300 mg/30 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραβουλιζουμάμπη
(10 mg/ml)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Ένα φιαλίδιο των 30 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 5 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80 και ύδωρ για ενέσιμα.

Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

Μην το αναμειγνύετε με το Ultomiris 1.100 mg/11 ml (100 mg/ml) ή το Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1371/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο μίας χρήσης των 300 mg/30 ml από γυαλί τύπου I

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
Ραβουλιζουμάμπη
(10 mg/ml)
Στείρο πυκνό διάλυμα
ΕΦ μετά από αραιώση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα κουτιού 1.100 mg/11 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραβουλιζουμάμπη
(100 mg/ml)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 11 ml περιέχει 1.100 mg ραβουλιζουμάμπης.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 50 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Μην το αναμειγνύετε με το Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1371/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο μίας χρήσης των 1.100 mg/11 ml από γυαλί τύπου I

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ultomiris 1.100 mg/11 ml Στείρο πυκνό διάλυμα

Ραβουλιζουμάμπη
(100 mg/ml)
ΕΦ μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Ετικέτα κουτιού 300 mg/3 ml

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
ραβουλιζουμάμπη
(100 mg/ml)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 3 ml περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), η τελική συγκέντρωση του διαλύματος είναι 50 mg/ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.
Μην το αναμειγνύετε με το Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1371/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

Φιαλίδιο μίας χρήσης των 300 mg/3 ml από γυαλί τύπου I

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ultomiris 300 mg/3 ml Στείρο πυκνό διάλυμα
ραβουλιζουμάμπη
(100 mg/ml)
ΕΦ μετά από αραίωση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραβουλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ultomiris

Το Ultomiris είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ραβουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα και τα οποία συνδέονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Η ραβουλιζουμάμπη έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, το οποίο είναι μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού και ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος».

Σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Ultomiris

Το Ultomiris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ασθενών με βάρος 10 kg και άνω με μια πάθηση που ονομάζεται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Στους ασθενείς με ΠΝΑ, το σύστημα συμπληρώματος είναι υπερδραστήριο και επιτίθεται στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία), κούραση, δυσλειτουργικότητα, πόνο, κοιλιακό πόνο, σκούρα ούρα, λαχάνιασμα, δυσκολία στην κατάποση, στυτική δυσλειτουργία και θρόμβους στο αίμα. Αυτό το φάρμακο, με το να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και να την μπλοκάρει, μπορεί να εμποδίσει τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος να επιτεθούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια κι έτσι να θέσει υπό έλεγχο τα συμπτώματα της πάθησης.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα και τα νεφρά, η οποία λέγεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες. Στους ασθενείς με aHUS, τα νεφρά και τα αιμοφόρα αγγεία, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί να παρουσιάσουν φλεγμονή κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλούς αριθμούς κυττάρων του αίματος

(θρομβοπενία και αναιμία), μείωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, θρόμβους αίματος, κόπωση και δυσκολία στη λειτουργικότητα. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα ευαίσθητα αιμοφόρα αγγεία, οπότε και να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης στα νεφρά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Μη χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραβουλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*

Επειδή το φάρμακο μπλοκάρει το σύστημα συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί μέρος της άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, η χρήση του Ultomiris αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιάσετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis*. Πρόκειται για βαριές λοιμώξεις που προσβάλλουν τα περιβλήματα του εγκεφάλου και μπορούν να εξαπλωθούν στο αίμα και σε όλον τον οργανισμό (σηψαιμία).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι θα εμβολιαστείτε κατά του *Neisseria meningitidis* τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε 2 εβδομάδες νωρίτερα, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας. Βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά του μηνιγγιτιδοκοκκου καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Θα πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει πάντα τον συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Επειδή είναι σημαντικό να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται γρήγορα η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη στους ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris, θα σας δοθεί μια «Κάρτα ασθενούς» για να την έχετε πάντα μαζί σας, η οποία περιλαμβάνει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδοκοκκο.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- πονοκέφαλο με ναυτία ή εμετό
- πονοκέφαλο και πυρετό
- πονοκέφαλο με δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετό
- πυρετό και εξάνθημα
- σύγχυση
- πόνους στους μύες με συμπτώματα τύπου γρίπης
- μάτια ευαίσθητα στο φως

Θεραπεία για τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε μια περιοχή όπου δεν θα μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή όπου προσωρινά δεν θα είστε σε θέση να λάβετε φαρμακευτική αγωγή, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα αντιβιοτικό κατά του *Neisseria meningitidis*, για να το έχετε μαζί σας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω, θα πρέπει να πάρετε το σχήμα αντιβιοτικών όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Λάβετε υπόψη ότι σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να

επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν, ακόμη κι αν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών.

Λοιμώξεις

Πριν ξεκινήσετε το Ultomiris, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τυχόν λοιμώξεις.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Όταν σας χορηγηθεί το Ultomiris, μπορεί να παρουσιάσετε αντιδράσεις στην έγχυση (με ενστάλαξη) (αντίδραση στην έγχυση), όπως πονοκέφαλο, πόνο στη μέση και πόνο σχετιζόμενο με την έγχυση. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη).

Παιδιά και έφηβοι

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Άλλα φάρμακα και Ultomiris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι επιδράσεις του φαρμάκου σε ένα αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Συνεπώς, σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση/Θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ενδέχεται να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Το Ultomiris δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ultomiris περιέχει νάτριο

Αφότου αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 2,65 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε 720 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 133% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Θα πρέπει να το λάβετε υπόψη αυτό εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας κάνει εμβόλιο κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων, εάν δεν έχετε κάνει στο παρελθόν ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Αν το παιδί σας είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών, ο γιατρός σας θα χορηγήσει ένα εμβόλιο (αν δεν έχει ήδη γίνει) κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Η δόση του Ultomiris θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας, με βάση το σωματικό σας βάρος, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Η πρώτη σας δόση ονομάζεται δόση έναρξης. Δύο εβδομάδες αφού λάβετε τη δόση έναρξης, θα σας χορηγηθεί μια δόση συντήρησης του Ultomiris και αυτή η δόση θα επαναλαμβάνεται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες για τους ασθενείς άνω των 20 κιλών και κάθε 4 εβδομάδες για τους ασθενείς κάτω των 20 κιλών.

Εάν στο παρελθόν λαμβάνατε ένα άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ και την aHUS που ονομάζεται εκουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης θα πρέπει να χορηγηθεί 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση της εκουλιζουμάμπης.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του Ultomiris με βάση το σωματικό βάρος

Εύρος σωματικού βάρους (κιλά)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)
10 έως κάτω από 20	600	600
20 έως κάτω από 30	900	2.100
30 έως κάτω από 40	1.200	2.700
40 έως κάτω από 60	2.400	3.000
60 έως κάτω από 100	2.700	3.300
πάνω από 100	3.000	3.600

Το Ultomiris χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε φλέβα. Η έγχυση θα διαρκεί περίπου 2 ώρες.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Ultomiris από την κανονική

Εάν υποψιάζεστε ότι σας χορηγήθηκε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Ultomiris από αυτή που έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Ultomiris

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για συμβουλές και δείτε την παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την ΠΝΑ

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ με μεγαλύτερη ένταση. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 16 εβδομάδες.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- σημαντική πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία),
- σκουρόχρωμα ούρα,
- κόπωση,
- κοιλιακό πόνο,
- δύσπνοια,
- δυσκολία στην κατάποση,
- στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας) ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για το aHUS

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επιστροφή των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
- σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας,
- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- μειωμένη ούρηση (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- αύξηση του επιπέδου της κρεατινίνης ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- μεταβολή της όρασής σας
- πόνο στο στήθος ή στηθάγχη,
- δύσπνοια,
- κοιλιακό πόνο, διάρροια ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Ultomiris πριν από τη θεραπεία σας.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 «Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων»), θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Ναυτία, διάρροια
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Πυρετός (πυρεξία), αίσθημα κούρασης (κόπωση)

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Ζάλη
- Κοιλιακός πόνος, εμετός, ενόχληση στο στομάχι μετά τα γεύματα (δυσπεψία)
- Εξάνθημα, φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Πόνος στη μέση, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία), μυϊκός πόνος (μυαλγία) και μυϊκοί σπασμοί
- Ασθένεια που μοιάζει με τη γρίπη, αίσθημα κούρασης (εξασθένιση)

- Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- Ρίγη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση), υπερευαισθησία
- Κνίδωση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την αραιώση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 24 ωρών εάν έχει φυλαχθεί σε ψυγείο ή εντός 6 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ultomiris

- Η δραστική ουσία είναι η ραβουλιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο διαλύματος περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, νάτριο χλωριούχο, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Ultomiris περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Ultomiris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ultomiris διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (30 ml σε ένα φιαλίδιο – συσκευασία του 1).

Το Ultomiris είναι ένα διαφανές έως ημιδιαφανές διάλυμα, με ελαφρώς λευκωπό χρώμα και ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin 15 R925
Ιρλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

<----->
Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας Χειρισμός του Ultomiris

1- Πώς διατίθεται το Ultomiris;

Κάθε φιαλίδιο Ultomiris περιέχει 300 mg δραστικής ουσίας σε 30 ml διαλύματος του προϊόντος.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

2- Πριν τη χορήγηση

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηψία.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με τα Ultomiris 300 mg/3 ml ή 1.100 mg/11 ml πυκνά διαλύματα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Ultomiris θα πρέπει να προετοιμάζεται για χορήγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Εξετάστε οπτικά το διάλυμα Ultomiris για αιωρούμενα σωματίδια και χρωματική αλλοίωση.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα του Ultomiris από το(α) φιαλίδιο(α) με χρήση στείρας σύριγγας.
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.
- Αραιώστε το Ultomiris σε τελική συγκέντρωση 5 mg/ml (αρχική συγκέντρωση διαιρούμενη διά 2) προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στην έγχυση, σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 έως < 30	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 έως < 40	1.200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 έως < 60	2.400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 έως < 100	2.700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3.000	300	300	600	108 (1,8)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Πίνακας 2: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 έως < 30	2.100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 έως < 40	2.700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 έως < 60	3.000	300	300	600	140 (2,4)
≥ 60 έως < 100	3.300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3.600	360	360	720	132 (2,2)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

- Αναδεύστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν και το αραιωτικό θα αναμειχθούν καλά. Το Ultomiris δεν θα πρέπει να ανακινείται.
- Θα πρέπει να αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να ζεσταθεί σε θερμοκρασία δωματίου (18°C–25°C) πριν από τη χορήγηση, με έκθεσή του στην ατμόσφαιρα περιβάλλοντος για περίπου 30 λεπτά.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία άλλη πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία που επικρατεί στο δωμάτιο.
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο, καθώς το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
- Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2°C–8°C ή τις 6 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Ultomiris με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.
- Το Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί περίπου 2 ώρες με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγηση στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη χορήγηση του Ultomiris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραβουλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ultomiris

Το Ultomiris είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ραβουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα και τα οποία συνδέονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Η ραβουλιζουμάμπη έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, το οποίο είναι μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού και ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος».

Σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Ultomiris

Το Ultomiris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ασθενών με βάρος 10 kg και άνω με μια πάθηση που ονομάζεται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Στους ασθενείς με ΠΝΑ, το σύστημα συμπληρώματος είναι υπερδραστήριο και επιτίθεται στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία), κούραση, δυσλειτουργικότητα, πόνο, κοιλιακό πόνο, σκούρα ούρα, λαχάνιασμα, δυσκολία στην κατάποση, στυτική δυσλειτουργία και θρόμβους στο αίμα. Αυτό το φάρμακο, με το να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και να την μπλοκάρει, μπορεί να εμποδίσει τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος να επιτεθούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια κι έτσι να θέσει υπό έλεγχο τα συμπτώματα της πάθησης.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα και τα νεφρά, η οποία λέγεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες. Στους ασθενείς με aHUS, τα νεφρά και τα αιμοφόρα αγγεία, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί

να παρουσιάσουν φλεγμονή κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλούς αριθμούς κυττάρων του αίματος (θρομβοπενία και αναιμία), μείωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, θρόμβους αίματος, κόπωση και δυσκολία στη λειτουργικότητα. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα ευαίσθητα αιμοφόρα αγγεία, οπότε και να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης στα νεφρά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Μη χρησιμοποιήσετε το Ultomiris:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραβουλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*

Επειδή το φάρμακο μπλοκάρει το σύστημα συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί μέρος της άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, η χρήση του Ultomiris αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιάσετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis*. Πρόκειται για βαριές λοιμώξεις που προσβάλλουν τα περιβλήματα του εγκεφάλου και μπορούν να εξαπλωθούν στο αίμα και σε όλον τον οργανισμό (σηψαιμία).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι θα εμβολιαστείτε κατά του *Neisseria meningitidis* τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε 2 εβδομάδες νωρίτερα, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας. Βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά του μηνιγγιτιδοκοκκου καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Θα πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει πάντα τον συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Επειδή είναι σημαντικό να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται γρήγορα η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη στους ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris, θα σας δοθεί μια «Κάρτα ασθενούς» για να την έχετε πάντα μαζί σας, η οποία περιλαμβάνει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδοκοκκο.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- πονοκέφαλο με ναυτία ή εμετό
- πονοκέφαλο και πυρετό
- πονοκέφαλο με δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετό
- πυρετό και εξάνθημα
- σύγχυση
- πόνους στους μύες με συμπτώματα τύπου γρίπης
- μάτια ευαίσθητα στο φως

Θεραπεία για τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε μια περιοχή όπου δεν θα μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή όπου προσωρινά δεν θα είστε σε θέση να λάβετε φαρμακευτική αγωγή, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα αντιβιοτικό κατά του *Neisseria meningitidis*, για να το έχετε μαζί σας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω, θα πρέπει να λάβετε τον

συνδυασμό των αντιβιοτικών όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Λάβετε υπόψη ότι σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν, ακόμη κι αν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών.

Λοιμώξεις

Πριν ξεκινήσετε το Ultomiris, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τυχόν λοιμώξεις.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Όταν σας χορηγηθεί το Ultomiris, μπορεί να παρουσιάσετε αντιδράσεις στην έγχυση (με ενστάλαξη) (αντίδραση στην έγχυση), όπως πονοκέφαλο, πόνο στη μέση και πόνο σχετιζόμενο με την έγχυση. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη).

Παιδιά και έφηβοι

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Άλλα φάρμακα και Ultomiris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κόση, θηλασμός και γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι επιδράσεις του φαρμάκου σε ένα αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Συνεπώς, σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση/Θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ενδέχεται να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

Το Ultomiris δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ultomiris περιέχει νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,18 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλατος) σε 72 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 9,1% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Θα πρέπει να το λάβετε υπόψη αυτό εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας κάνει εμβόλιο κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων, εάν δεν έχετε κάνει στο παρελθόν ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Αν το παιδί σας είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών, ο γιατρός σας θα χορηγήσει ένα εμβόλιο (αν δεν έχει ήδη γίνει) κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Η δόση σας του Ultomiris θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας, με βάση το σωματικό σας βάρος, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Η πρώτη σας δόση ονομάζεται δόση έναρξης. Δύο εβδομάδες αφού λάβετε τη δόση έναρξης, θα σας χορηγηθεί μια δόση συντήρησης του Ultomiris και αυτή η δόση θα επαναλαμβάνεται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες για τους ασθενείς άνω των 20 κιλών και κάθε 4 εβδομάδες για τους ασθενείς κάτω των 20 κιλών.

Εάν στο παρελθόν λαμβάνατε ένα άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ και την aHUS που ονομάζεται εκουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης θα πρέπει να χορηγηθεί 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση της εκουλιζουμάμπης.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του Ultomiris με βάση το σωματικό βάρος

Εύρος σωματικού βάρους (κιλά)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)
10 έως κάτω από 20	600	600
20 έως κάτω από 30	900	2.100
30 έως κάτω από 40	1.200	2.700
40 έως κάτω από 60	2.400	3.000
60 έως κάτω από 100	2.700	3.300
πάνω από 100	3.000	3.600

Το Ultomiris χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε φλέβα. Η έγχυση θα διαρκεί περίπου 45 λεπτά.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Ultomiris από την κανονική

Εάν υποψιάζεστε ότι σας χορηγήθηκε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Ultomiris από αυτή που έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Ultomiris

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για συμβουλές και δείτε την παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την ΠΝΑ

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ με μεγαλύτερη ένταση. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 16 εβδομάδες.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- σημαντική πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία),
- σκουρόχρωμα ούρα,
- κόπωση,
- κοιλιακό πόνο,
- δύσπνοια,
- δυσκολία στην κατάποση,
- στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- αύξηση του επιπέδου της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας) ή

- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν έχετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για το aHUS

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επιστροφή των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
- σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας,
- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- μειωμένη ούρηση (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- αύξηση του επιπέδου της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- μεταβολή της όρασής σας,
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- δύσπνοια,
- κοιλιακό πόνο, διάρροια ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Ultomiris πριν από τη θεραπεία σας.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 «Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων»), θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Ναυτία, διάρροια,
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Πυρετός (πυρεξία), αίσθημα κόπωσης

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Ζάλη
- Κοιλιακός πόνος, εμετός, ενόχληση στο στομάχι μετά τα γεύματα (δυσπεψία)
- Εξάνθημα, φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Πόνος στη μέση, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία), μυϊκός πόνος (μυαλγία) και μυϊκοί σπασμοί

- Ασθένεια που μοιάζει με τη γρίπη, αίσθημα κόπωσης (εξασθένιση)
- Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- Ρίγη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση), υπερευαισθησία
- Κνίδωση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 24 ωρών εάν έχει φυλαχθεί σε ψυγείο ή εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ultomiris

- Η δραστική ουσία είναι η ραβουλιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο διαλύματος περιέχει 1.100 mg ραβουλιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα

Το φάρμακο αυτό περιέχει νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Ultomiris περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Ultomiris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ultomiris διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (11 ml σε ένα φιαλίδιο – συσκευασία του 1).

Το Ultomiris είναι ένα ημιδιαφανές, άχρωμο προς κιτρινωπού χρώματος διάλυμα, ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin 15 R925
Ιρλανδία

Almac Pharma Services (Ireland) Limited

Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth A91 P9KD
Ιρλανδία

Almac Pharma Services Limited

22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Ηνωμένο Βασίλειο

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας Χειρισμός του Ultomiris

1- Πώς διατίθεται το Ultomiris;

Κάθε φιαλίδιο Ultomiris περιέχει 1.100 mg δραστικής ουσίας σε 11 ml διαλύματος του προϊόντος.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

2- Πριν τη χορήγηση

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηψία.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Ultomiris 1.100 mg/11 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Ultomiris θα πρέπει να προετοιμάζεται για χορήγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Εξετάστε οπτικά το διάλυμα Ultomiris για αιωρούμενα σωματίδια και χρωματική αλλοίωση.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα του Ultomiris από το(α) φιαλίδιο(α) με χρήση στείρας σύριγγας.
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.
- Αραιώστε το Ultomiris σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml (αρχική συγκέντρωση διαιρούμενη διά 2) προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στην έγχυση, σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 έως < 40	1.200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 έως < 60	2.400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 έως < 100	2.700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3.000	30	30	60	25 (0,4)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Πίνακας 2: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30	2.100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 έως < 40	2.700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 έως < 60	3.000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 έως < 100	3.300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3.600	36	36	72	30 (0,5)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

- Αναδεύστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν και το αραιωτικό θα αναμειχθούν καλά. Το Ultomiris δεν θα πρέπει να ανακινείται.
- Θα πρέπει να αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (18°C–25°C) πριν από τη χορήγηση, με έκθεσή του στην ατμόσφαιρα περιβάλλοντος για περίπου 30 λεπτά.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία άλλη πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία που επικρατεί στο δωμάτιο.
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο, καθώς το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
- Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2°C–8°C ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Ultomiris με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.
- Το Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί περίπου 45 λεπτά με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγηση στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη χορήγηση του Ultomiris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ραβουλιζουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Ultomiris και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Ultomiris

Το Ultomiris είναι ένα φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία ραβουλιζουμάμπη και ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται μονοκλωνικά αντισώματα και τα οποία συνδέονται σε έναν συγκεκριμένο στόχο στον οργανισμό. Η ραβουλιζουμάμπη έχει σχεδιαστεί για να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος, το οποίο είναι μέρος του αμυντικού συστήματος του οργανισμού και ονομάζεται «σύστημα συμπληρώματος».

Σε ποιες περιπτώσεις χρησιμοποιείται το Ultomiris

Το Ultomiris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιών ασθενών με βάρος 10 kg και άνω με μια πάθηση που ονομάζεται παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία (ΠΝΑ), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον τους τελευταίους 6 μήνες. Στους ασθενείς με ΠΝΑ, το σύστημα συμπληρώματος είναι υπερδραστήριο και επιτίθεται στα ερυθρά αιμοσφαίριά τους, πράγμα που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα (αναιμία), κούραση, δυσλειτουργικότητα, πόνο, κοιλιακό πόνο, σκούρα ούρα, λαχάνιασμα, δυσκολία στην κατάποση, στυτική δυσλειτουργία και θρόμβους στο αίμα. Αυτό το φάρμακο, με το να συνδέεται στην πρωτεΐνη C5 του συμπληρώματος και να την μπλοκάρει, μπορεί να εμποδίσει τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος να επιτεθούν στα ερυθρά αιμοσφαίρια κι έτσι να θέσει υπό έλεγχο τα συμπτώματα της πάθησης.

Το Ultomiris χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία ασθενών βάρους 10 kg και πάνω με μια νόσο που προσβάλλει το αιμοποιητικό σύστημα και τα νεφρά, η οποία λέγεται άτυπο αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο (aHUS), συμπεριλαμβανομένων ασθενών που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με αναστολέα του συμπληρώματος και ασθενών που έχουν λάβει εκουλιζουμάμπη για τουλάχιστον 3 μήνες. Στους ασθενείς με aHUS, τα νεφρά και τα αιμοφόρα αγγεία, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, μπορεί

να παρουσιάσουν φλεγμονή κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλούς αριθμούς κυττάρων του αίματος (θρομβοπενία και αναιμία), μείωση ή απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, θρόμβους αίματος, κόπωση και δυσκολία στη λειτουργικότητα. Το Ultomiris μπορεί να αποκλείσει τη φλεγμονώδη απόκριση του οργανισμού και τη δυνατότητά του να επιτίθεται και να καταστρέφει τα ίδια του τα ευαίσθητα αιμοφόρα αγγεία, οπότε και να ελέγξει τα συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης στα νεφρά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Μη χρησιμοποιήσετε το Ultomiris:

- Σε περίπτωση αλλεργίας στη ραβουλιζουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν δεν έχετε εμβολιαστεί κατά της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης.
- Εάν έχετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Ultomiris.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων και άλλων λοιμώξεων από *Neisseria*

Επειδή το φάρμακο μπλοκάρει το σύστημα συμπληρώματος, το οποίο αποτελεί μέρος της άμυνας του οργανισμού κατά των λοιμώξεων, η χρήση του Ultomiris αυξάνει τον κίνδυνο να παρουσιάσετε μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη που προκαλείται από το βακτήριο *Neisseria meningitidis*. Πρόκειται για βαριές λοιμώξεις που προσβάλλουν τα περιβλήματα του εγκεφάλου και μπορούν να εξαπλωθούν στο αίμα και σε όλον τον οργανισμό (σηψαιμία).

Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε το Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι θα εμβολιαστείτε κατά του *Neisseria meningitidis* τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε 2 εβδομάδες νωρίτερα, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας. Βεβαιωθείτε ότι ο εμβολιασμός σας κατά του μηνιγγιτιδοκοκκου καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Θα πρέπει επίσης να γνωρίζετε ότι ο εμβολιασμός ενδέχεται να μην προλαμβάνει πάντα τον συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης. Σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις, ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει ότι χρειάζεστε συμπληρωματικά μέτρα για την πρόληψη της λοίμωξης.

Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης

Επειδή είναι σημαντικό να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται γρήγορα η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη στους ασθενείς που λαμβάνουν Ultomiris, θα σας δοθεί μια «Κάρτα ασθενούς» για να την έχετε πάντα μαζί σας, η οποία περιλαμβάνει τις ενδείξεις και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδοκοκκο.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα, θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας:

- πονοκέφαλο με ναυτία ή εμετό
- πονοκέφαλο και πυρετό
- πονοκέφαλο με δυσκαμψία στον αυχένα ή τη μέση
- πυρετό
- πυρετό και εξάνθημα
- σύγχυση
- πόνους στους μύες με συμπτώματα τύπου γρίπης
- μάτια ευαίσθητα στο φως

Θεραπεία για τη μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη κατά τη διάρκεια μετακινήσεων

Εάν πρόκειται να ταξιδέψετε σε μια περιοχή όπου δεν θα μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας ή όπου προσωρινά δεν θα είστε σε θέση να λάβετε φαρμακευτική αγωγή, ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα αντιβιοτικό κατά του *Neisseria meningitidis*, για να το έχετε μαζί σας. Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα που περιγράφονται παραπάνω, θα πρέπει να λάβετε τον

συνδυασμό των αντιβιοτικών όπως σας έχει συνταγογραφηθεί. Λάβετε υπόψη ότι σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να επισκεφθείτε γιατρό το συντομότερο δυνατόν, ακόμη κι αν αισθανθείτε καλύτερα μετά τη λήψη των αντιβιοτικών.

Λοιμώξεις

Πριν ξεκινήσετε το Ultomiris, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε τυχόν λοιμώξεις.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Όταν σας χορηγηθεί το Ultomiris, μπορεί να παρουσιάσετε αντιδράσεις στην έγχυση (με ενστάλαξη) (αντίδραση στην έγχυση), όπως πονοκέφαλο, πόνο στη μέση και πόνο σχετιζόμενο με την έγχυση. Κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν αλλεργικές αντιδράσεις ή αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, μιας σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη).

Παιδιά και έφηβοι

Οι ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να εμβολιάζονται κατά των λοιμώξεων από *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων.

Άλλα φάρμακα και Ultomiris

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κόση, θηλασμός και γονιμότητα

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι επιδράσεις του φαρμάκου σε ένα αγέννητο παιδί δεν είναι γνωστές. Συνεπώς, σε γυναίκες που μπορούν να μείνουν έγκυες, θα πρέπει να χρησιμοποιείται αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για έως και 8 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση/Θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ενδέχεται να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο. Το Ultomiris δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Ultomiris περιέχει νάτριο

Αφού αραιωθεί με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο αυτό περιέχει 0,18 g νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε 72 ml στη μέγιστη δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 9,1% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με τη διατροφή για έναν ενήλικα.

Θα πρέπει να το λάβετε υπόψη αυτό εάν ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου νατρίου.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Ultomiris

Τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπείας με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας κάνει εμβόλιο κατά των μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων, εάν δεν έχετε κάνει στο παρελθόν ή εάν ο εμβολιασμός σας δεν καλύπτει τις τρέχουσες απαιτήσεις. Εάν δεν μπορείτε να εμβολιαστείτε τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Ultomiris, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει αντιβιοτικά, για να μειωθεί ο κίνδυνος λοίμωξης, έως και για 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό σας.

Αν το παιδί σας είναι ηλικίας κάτω των 18 ετών, ο γιατρός σας θα χορηγήσει ένα εμβόλιο (αν δεν έχει ήδη γίνει) κατά του *Haemophilus influenzae* και των πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων σύμφωνα με τις εθνικές συστάσεις εμβολιασμού για κάθε ηλικιακή ομάδα.

Οδηγίες για τη σωστή χρήση

Η δόση σας του Ultomiris θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας, με βάση το σωματικό σας βάρος, όπως παρατίθεται στον Πίνακα 1. Η πρώτη σας δόση ονομάζεται δόση έναρξης. Δύο εβδομάδες αφού λάβετε τη δόση έναρξης, θα σας χορηγηθεί μια δόση συντήρησης του Ultomiris και αυτή η δόση θα επαναλαμβάνεται μία φορά κάθε 8 εβδομάδες για τους ασθενείς άνω των 20 κιλών και κάθε 4 εβδομάδες για τους ασθενείς κάτω των 20 κιλών.

Εάν στο παρελθόν λαμβάνατε ένα άλλο φάρμακο για την ΠΝΑ και την aHUS που ονομάζεται εκουλιζουμάμπη, η δόση έναρξης θα πρέπει να χορηγηθεί 2 εβδομάδες μετά από την τελευταία έγχυση της εκουλιζουμάμπης.

Πίνακας 1: Δοσολογικό σχήμα του Ultomiris με βάση το σωματικό βάρος

Εύρος σωματικού βάρους (κιλά)	Δόση έναρξης (mg)	Δόση συντήρησης (mg)
10 έως κάτω από 20	600	600
20 έως κάτω από 30	900	2.100
30 έως κάτω από 40	1.200	2.700
40 έως κάτω από 60	2.400	3.000
60 έως κάτω από 100	2.700	3.300
πάνω από 100	3.000	3.600

Το Ultomiris χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε φλέβα. Η έγχυση θα διαρκεί περίπου 45 λεπτά.

Εάν λάβετε μεγαλύτερη δόση Ultomiris από την κανονική

Εάν υποψιάζεστε ότι σας χορηγήθηκε κατά λάθος μεγαλύτερη δόση Ultomiris από αυτή που έχει συνταγογραφηθεί, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλές.

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού για τη λήψη του Ultomiris

Εάν ξεχάσετε ένα ραντεβού, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας για συμβουλές και δείτε την παρακάτω παράγραφο «Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris».

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για την ΠΝΑ

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επανεμφάνιση των συμπτωμάτων της ΠΝΑ με μεγαλύτερη ένταση. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά για τουλάχιστον 16 εβδομάδες.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- σημαντική πτώση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας (αναιμία),
- σκουρόχρωμα ούρα,
- κόπωση,
- κοιλιακό πόνο,
- δύσπνοια,
- δυσκολία στην κατάποση,
- στυτική δυσλειτουργία (ανικανότητα),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- θωρακικό πόνο ή στηθάγχη,
- αύξηση του επιπέδου κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας) ή

- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).
- Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Ultomiris για το aHUS

Η προσωρινή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Ultomiris μπορεί να προκαλέσει την επιστροφή των συμπτωμάτων του aHUS. Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει σχετικά με τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους. Ο γιατρός σας θα θελήσει να σας παρακολουθεί στενά.

Στους κινδύνους που έχει η διακοπή του Ultomiris περιλαμβάνεται η αύξηση της καταστροφής των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να προκαλέσει:

- σημαντική πτώση του αριθμού των αιμοπεταλίων σας (θρομβοπενία),
- σημαντική αύξηση της καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σας,
- αύξηση των επιπέδων γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) σας, ενός εργαστηριακού δείκτη καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- μειωμένη ούρηση (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- αύξηση του επιπέδου της κρεατινίνης του ορού (προβλήματα με τα νεφρά σας),
- σύγχυση ή μεταβολή του βαθμού εγρήγορσής σας,
- μεταβολή της όρασής σας,
- πόνο στο στήθος ή στηθάγχη,
- δύσπνοια,
- κοιλιακό πόνο, διάρροια ή
- θρόμβωση (δημιουργία θρόμβων στο αίμα).

Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και θα σας εξηγήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του Ultomiris πριν από τη θεραπεία σας.

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη/σηψαιμία από μηνιγγιτιδόκοκκο.

Εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα συμπτώματα της μηνιγγιτιδοκοκκικής λοίμωξης (βλέπε παράγραφο 2 «Συμπτώματα μηνιγγιτιδοκοκκικών λοιμώξεων»), θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας.

Εάν δεν γνωρίζετε τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παρακάτω, ζητήστε από τον γιατρό σας να σας τις εξηγήσει.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος
- Ναυτία, διάρροια,
- Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- Κοινό κρυολόγημα (ρινοφαρυγγίτιδα)
- Πυρετός (πυρεξία), αίσθημα κόπωσης

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Ζάλη
- Κοιλιακός πόνος, εμετός, ενόχληση στο στομάχι μετά τα γεύματα (δυσπεψία)
- Εξάνθημα, φαγούρα στο δέρμα (κνησμός)
- Πόνος στη μέση, πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία), μυϊκός πόνος (μυαλγία) και μυϊκοί σπασμοί
- Ασθένεια που μοιάζει με τη γρίπη, αίσθημα κόπωσης (εξασθένιση)

- Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Μηνιγγιτιδοκοκκική λοίμωξη
- Ρίγη
- Σοβαρή αλλεργική αντίδραση που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή ή ζάλη (αναφυλακτική αντίδραση), υπερευαισθησία
- Κνίδωση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών, μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ultomiris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μετά από την αραίωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 24 ωρών εάν έχει φυλαχθεί σε ψυγείο ή εντός 4 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ultomiris

- Η δραστική ουσία είναι η ραβουλιζουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο διαλύματος περιέχει 300 mg ραβουλιζουμάμπης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: φωσφορικό νάτριο διβασικό επταϋδρικό, φωσφορικό νάτριο μονοβασικό μονοϋδρικό, πολυσορβικό 80, αργινίνη, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα

Το φάρμακο αυτό περιέχει νάτριο (βλέπε παράγραφο 2 «Το Ultomiris περιέχει νάτριο»).

Εμφάνιση του Ultomiris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ultomiris διατίθεται ως πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (3 ml σε ένα φιαλίδιο – συσκευασία του 1).

Το Ultomiris είναι ένα ημιδιαφανές, άχρωμο προς κιτρινωπού χρώματος διάλυμα, ουσιαστικά ελεύθερο σωματιδίων.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Alexion Europe SAS

103-105, rue Anatole France

92300 Levallois-Perret
Γαλλία

Παρασκευαστής

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin 15 R925
Ιρλανδία

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χρήσης για επαγγελματίες υγείας Χειρισμός του Ultomiris

1- Πώς διατίθεται το Ultomiris;

Κάθε φιαλίδιο Ultomiris περιέχει 300 mg δραστικής ουσίας σε 3 ml διαλύματος του προϊόντος.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

2- Πριν τη χορήγηση

Η αραιώση πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με τους κανόνες ορθής πρακτικής, ειδικά όσον αφορά την ασηψία.

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το Ultomiris 300 mg/3 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση δεν πρέπει να αναμειγνύεται με το Ultomiris 300 mg/30 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το Ultomiris θα πρέπει να προετοιμάζεται για χορήγηση από εξειδικευμένο επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

- Εξετάστε οπτικά το διάλυμα Ultomiris για αιωρούμενα σωματίδια και χρωματική αλλοίωση.
- Αναρροφήστε την απαιτούμενη ποσότητα του Ultomiris από το(α) φιαλίδιο(α) με χρήση στείρας σύριγγας.
- Μεταφέρετε τη συνιστώμενη δόση σε έναν σάκο έγχυσης.
- Αραιώστε το Ultomiris σε τελική συγκέντρωση 50 mg/ml (αρχική συγκέντρωση διαιρούμενη διά 2) προσθέτοντας την κατάλληλη ποσότητα ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) στην έγχυση, σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης έναρξης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση έναρξης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 έως < 40	1.200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 έως < 60	2.400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 έως < 100	2.700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3.000	30	30	60	25 (0,4)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

Πίνακας 2: Πίνακας αναφοράς χορήγησης της δόσης συντήρησης

Εύρος σωματικού βάρους (kg) ^α	Δόση συντήρησης (mg)	Όγκος Ultomiris (ml)	Όγκος του διαλύτη NaCl ^β (ml)	Συνολικός όγκος (ml)	Ελάχιστη διάρκεια έγχυσης λεπτά (ώρες)
≥ 10 έως < 20	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 έως < 30	2.100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 έως < 40	2.700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 έως < 60	3.000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 έως < 100	3.300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3.600	36	36	72	30 (0,5)

^α Σωματικό βάρος κατά τη στιγμή της θεραπείας.

^β Το Ultomiris θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)

- Αναδεύστε ελαφρά τον σάκο έγχυσης που περιέχει το αραιωμένο διάλυμα Ultomiris για να βεβαιωθείτε ότι το φαρμακευτικό προϊόν και το αραιωτικό θα αναμειχθούν καλά. Το Ultomiris δεν θα πρέπει να ανακινείται.
- Θα πρέπει να αφήνετε το αραιωμένο διάλυμα να αποκτήσει θερμοκρασία δωματίου (18°C–25°C) πριν από τη χορήγηση, με έκθεσή του στην ατμόσφαιρα περιβάλλοντος για περίπου 30 λεπτά.
- Το αραιωμένο διάλυμα δεν πρέπει να θερμαίνεται σε φούρνο μικροκυμάτων ούτε σε καμία άλλη πηγή θερμότητας, παρά μόνο μέσω έκθεσής του στη θερμοκρασία που επικρατεί στο δωμάτιο.
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο, καθώς το φαρμακευτικό προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά.
- Το παρασκευασμένο διάλυμα θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την προετοιμασία. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται μέσω φίλτρου 0,2 μm.
- Εάν το φαρμακευτικό προϊόν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά την αραιώση, οι χρόνοι φύλαξης δεν πρέπει να υπερβούν τις 24 ώρες στους 2°C–8°C ή τις 4 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου λαμβανόμενου υπόψη του αναμενόμενου χρόνου έγχυσης.

3- Χορήγηση

- Μη χορηγείτε το Ultomiris με ταχεία (push ή bolus) ενδοφλέβια ένεση.
- Το Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση.
- Το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση επί περίπου 45 λεπτά με χρήση αντλίας τύπου σύριγγας ή αντλίας έγχυσης. Κατά τη χορήγηση στον ασθενή, το αραιωμένο διάλυμα του Ultomiris δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.

Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για μία ώρα μετά την έγχυση. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί ανεπιθύμητο συμβάν κατά τη χορήγηση του Ultomiris, η έγχυση μπορεί να επιβραδυνθεί ή να διακοπεί κατά τη διακριτική ευχέρεια του ιατρού.

4- Ειδικός χειρισμός και φύλαξη

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ)
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη ραβουλιζουμάμπη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα για την κνίδωση από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων, σε κάποιες περιπτώσεις, μιας στενής χρονικής σχέσης και της επανεμφάνισης του συμβάντος μετά από επανάληψη της χορήγησης (positive re-challenge), και λαμβάνοντας υπόψη έναν αληθοφανή μηχανισμό δράσης, η PRAC θεωρεί ότι τεκμηριώνεται αιτιώδης σχέση μεταξύ της ραβουλιζουμάμπης και της κνίδωσης. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν ραβουλιζουμάμπη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντιστοίχως.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη ραβουλιζουμάμπη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ραβουλιζουμάμπη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.