

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

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

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

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

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

Sodiu (115 mg per flacon de 30 ml)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)

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

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

Sindrom hemolitic uremic atipic (SHUa)

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

Miastenia gravis generalizată (MGg)

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

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Pacienți adulți cu HPN, SHUa, MGg sau TSNMO

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

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

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

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

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

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

Tabelul 2: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu ravulizumab

Grupă de pacienți	Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate	Timpul până la prima doză de întreținere de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate
În prezent, nu urmează tratament cu ravulizumab sau eculizumab	La începutul tratamentului	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos
În prezent, urmează tratament cu eculizumab	La momentul următoarei doze de eculizumab programate	2 săptămâni după doza de încărcare de ravulizumab intravenos
În prezent, urmează tratament cu formula subcutanată de ravulizumab*	Nu este cazul	1 săptămână după ultima doză de întreținere de ravulizumab subcutanat

*Numai pacienți adulți cu HPN sau SHUa

Pacienți copii și adolescenți cu HPN sau SHUa

Pacienți copii și adolescenți cu greutatea corporală ≥ 40 kg

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conversia de la formula intravenoasă de ravulizumab la formula subcutanată de ravulizumab

În faza de întreținere, pacienții adulți cu HPN sau SHUa tratați cu formula intravenoasă de ravulizumab au posibilitatea de a efectua conversia la formula subcutanată de ravulizumab, de comun acord cu medicul curant. Pentru recomandări privind dozele în ceea ce privește doza de întreținere subcutanată, vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Ultomiris soluție injectabilă în cartuș.

Instrucțiunile privind începerea tratamentului pentru formula subcutanată de ravulizumab la pacienții tratați cu formula intravenoasă de ravulizumab sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Instrucțiuni privind începerea tratamentului cu formula subcutanată de ravulizumab (pacienți adulți cu HPN sau SHUa)

Grupă de pacienți	Doza de încărcare de ravulizumab intravenos, bazată pe greutate	Timpul până la prima doză de întreținere de ravulizumab subcutanat 490 mg
În prezent, urmează tratament cu formula intravenoasă de ravulizumab	Nu este cazul	8 săptămâni după ultima doză de întreținere de ravulizumab intravenos

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

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

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

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

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

Mod de administrare

Pentru administrare numai prin perfuzie intravenoasă. Concentratul pentru soluție perfuzabilă nu este destinat administrării subcutanate.

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

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

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

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacoane de 3 ml și 11 ml (100 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 50 mg/ml. După diluare, Ultomiris trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,17 și 1,3 ore (10 și 75 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 6 și Tabelul 7 de mai jos).

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

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

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

^b Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 7: Rata de administrare a dozei pentru doze suplimentare de Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrate pentru soluție perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doză suplimentară ^b (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 40 până la < 60	600	15 (0,25)
	1200	25 (0,42)
	1500	30 (0,5)
≥ 60 până la < 100	600	12 (0,20)
	1500	22 (0,36)
	1800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1500	15 (0,25)
	1800	17 (0,28)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă se prezintă sub formă de flacon de 30 ml (10 mg/ml) și trebuie diluat până la o concentrație finală de 5 mg/ml. După diluare, Ultomiris trebuie administrat intravenos cu pompă de tip seringă sau cu pompă de perfuzie pe o perioadă minimă cuprinsă între 0,4 și 3,3 ore (22 până la 194 minute), în funcție de greutatea corporală (vezi Tabelul 8 și Tabelul 9 de mai jos).

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

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

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

^b Numai pentru indicațiile HPN și SHUa.

Tabelul 9: Rata de administrare a dozei pentru doze suplimentare de Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval de greutate corporală (kg) ^a	Doză suplimentară ^b (mg)	Durata minimă a perfuziei minute (ore)
≥ 40 până la < 60	600	30 (0,5)
	1200	60 (1,0)
	1500	72 (1,2)
≥ 60 până la < 100	600	23 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1500	60 (1,0)
	1800	65 (1,1)

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

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

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

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

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

Infecție meningococică gravă

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

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

Imunizare

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

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

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

Alte infecții sistemice

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

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

Reacții asociate perfuziei

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

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

Încetarea tratamentului pentru HPN

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

Încetarea tratamentului pentru SHUa

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

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

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

- cel puțin două dintre următoarele rezultate ale analizelor de laborator observate concomitent: o scădere a numărului de trombocite cu 25% sau mai mult, comparativ cu numărul de trombocite de la momentul inițial sau cu numărul maxim de trombocite din timpul tratamentului cu ravulizumab; o creștere a creatininei serice cu 25% sau mai mult, comparativ cu momentul inițial sau cu limita inferioară din timpul tratamentului cu ravulizumab; sau o creștere a concentrațiilor serice ale LDH cu 25% sau mai mult, comparativ cu momentul inițial sau cu limita inferioară din timpul tratamentului cu ravulizumab (rezultatele trebuie confirmate printr-o repetare a măsurătorilor)
- oricare dintre următoarele simptome de MAT: modificare a stării psihice sau convulsii sau orice manifestări extrarenale de MAT, inclusiv anomalii cardiovasculare, pericardită, simptome gastro-intestinale/diaree sau tromboză.

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

Încetarea tratamentului pentru MGg

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

Încetarea tratamentului pentru TSNMO

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

Conversia de la eculizumab la ravulizumab

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

Conținut de sodiu

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă

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

Sarcina

Datele clinice provenite din utilizarea ravulizumabului la femeile gravide sunt inexistente. Nu s-au efectuat studii non-clinice cu ravulizumab privind toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Au fost desfășurate studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la șoareci,

utilizând molecula surogat murină BB5.1, care au evaluat efectul blocadei C5 asupra aparatului reproducător. În aceste studii nu au fost identificate toxicități asupra funcției de reproducere specifice în asociere cu nicio substanță testată. Este cunoscut faptul că IgG umane traversează bariera placentară umană și, astfel, este posibil ca ravulizumab să cauzeze inhibarea complementului terminal la nivelul circulației fetale.

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

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

Alăptarea

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

Nu se poate exclude un risc pentru sugari.

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

Fertilitatea

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

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu ravulizumab (formula intravenoasă) sunt cefalee (26,6%), rinofaringită (17,5%), infecții ale tractului respirator superior (16,8%), diaree (14,2%), pirexie (12,2%), greață (12,2%), artralgie (11,3%), oboseală (11,2%), dursă la spate (10,4%) și durere abdominală (10,1%). Cele mai grave reacții adverse sunt infecția meningococică (0,6%), inclusiv sepsis cu meningococ și encefalita meningococică (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Tabelul 10 prezintă reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice și din experiența după punerea pe piață (formule intravenoase).

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

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

Tabelul 10: Reacții adverse din studiile clinice și din experiența după punerea pe piață

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

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

^b Infecția gonococică include infecție gonococică diseminată

^c Estimată din experiența de după punerea pe piață

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecție meningococică/sepsis cu meningococ/encefalită meningococică

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

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

Reacții asociate perfuziei

În studiile clinice, reacțiile asociate perfuziei au fost frecvente (≥ 1%). Aceste evenimente, care au fost ușoare până la moderate ca severitate și tranzitorii, au inclus dorsalgie, durere abdominală, spasme musculare, scăderea tensiunii arteriale, creșterea tensiunii arteriale, frisoane intense, disconfort la nivelul membrelor, hipersensibilitate la medicament (reacție alergică), disgeuzie (gust neplăcut) și somnolență. Aceste reacții nu au necesitat întreruperea tratamentului cu ravulizumab.

Imunogenitate

În studiile la pacienții adulți cu HPN (N = 475), un studiu la pacienții copii și adolescenți cu HPN (N = 13), studiile privind SHUa (N = 89), un studiu privind MGg (N = 86) și un studiu privind

TSNMO (N = 58), au fost raportate 2 (0,3%) cazuri de dezvoltare a anticorpilor anti-medicament în urma tratamentului cu ravulizumab (1 pacient adult cu HPN și 1 pacient adult cu SHUa). Acești anticorpi anti-medicament au fost de natură tranzitorie, cu titru scăzut și nu au fost corelați cu răspunsul clinic sau cu evenimentele adverse.

Copii și adolescenți

Hemoglobinurie paroxistică nocturnă (HPN)

La pacienții copii și adolescenți cu HPN (cu vârsta cuprinsă între 9 și 17 ani) înrolați în studiul la copii și adolescenți cu HPN (ALXN1210-PNH-304), profilul de siguranță a fost similar cu cel observat la pacienții adulți cu HPN. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții copii și adolescenți cu HPN au fost durere abdominală și rinofaringită, care s-au produs la 2 pacienți (15,4%).

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa)

La copiii și adolescenții cu dovezi de SHUa (cu vârsta cuprinsă între 10 luni și sub 18 ani) incluși în studiul ALXN1210-aHUS-312, profilul de siguranță al ravulizumabului a fost similar cu cel observat la pacienții adulți cu dovezi de SHUa. Profilurile de siguranță la diferite subgrupe de vârstă la copii și adolescenți par a fi similare. Datele cu privire la siguranță la pacienții cu vârsta sub 2 ani sunt limitate la patru pacienți. Cea mai frecventă reacție adversă raportată la copii și adolescenți a fost febra cu valori mari (32,3%).

Miastenia gravis generalizată (MGg)

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

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, imunosupresoare selective, codul ATC: L04AA43

Mecanism de acțiune

Ravulizumab este un anticorp monoclonal de tip IgG_{2/4K} care se leagă specific de proteina complementului C5, inhibând astfel clivajul acesteia în C5a (anafilatoxina proinflamatoare) și C5b (subunitatea inițiatoare a complexului de atac membranar [CAM sau C5b-9]) și prevenind generarea

C5b-9. Ravulizumab conservă componentele progenitoare ale activării complementului, care sunt esențiale pentru opsonizarea microorganismelor și clearance-ul complexelor imune.

Efecte farmacodinamice

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

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

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

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

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

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

Studiu la pacienți adulți cu HPN neexpuși anterior la inhibitori de complement (ALXN1210-PNH-301)

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

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

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

Tabelul 11: Caracteristici la momentul inițial în studiul fără expunere anterioară la inhibitori de complement

Parametru	Date statistice	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Vârstă (ani) la momentul diagnosticului HPN	Medie (AS) Mediană Min., max.	37,9 (14,90) 34,0 15, 81	39,6 (16,65) 36,5 13, 82
Vârstă (ani) la momentul primei perfuzii în cadrul studiului	Medie (AS) Mediană Min., max.	44,8 (15,16) 43,0 18, 83	46,2 (16,24) 45,0 18, 86
Sex (n, %)	Bărbați Femei	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Valori LDH înainte de tratament	Medie (AS) Mediană	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
Număr de pacienți cu transfuzii de concentrat eritrocitar (pRBC) în interval de 12 luni înainte de prima doză	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Unități de pRBC transfuzate în interval de 12 luni înainte de prima doză	Total Medie (AS) Mediană	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Dimensiunea totală a clonei eritrocitare HPN	Mediană	33,6	34,2
Valoarea totală a clonei granulocitare HPN	Mediană	93,8	92,4
Pacienți cu orice afecțiuni HPN ^a anterior consimțământului informat	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematurie sau hemoglobinurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Anemie aplastică		41 (32,8)	38 (31,4)
Insuficiență renală		19 (15,2)	11 (9,1)
Sindrom mielodisplazic		7 (5,6)	6 (5,0)
Complicații legate de sarcină		3 (2,4)	4 (3,3)
Altele ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

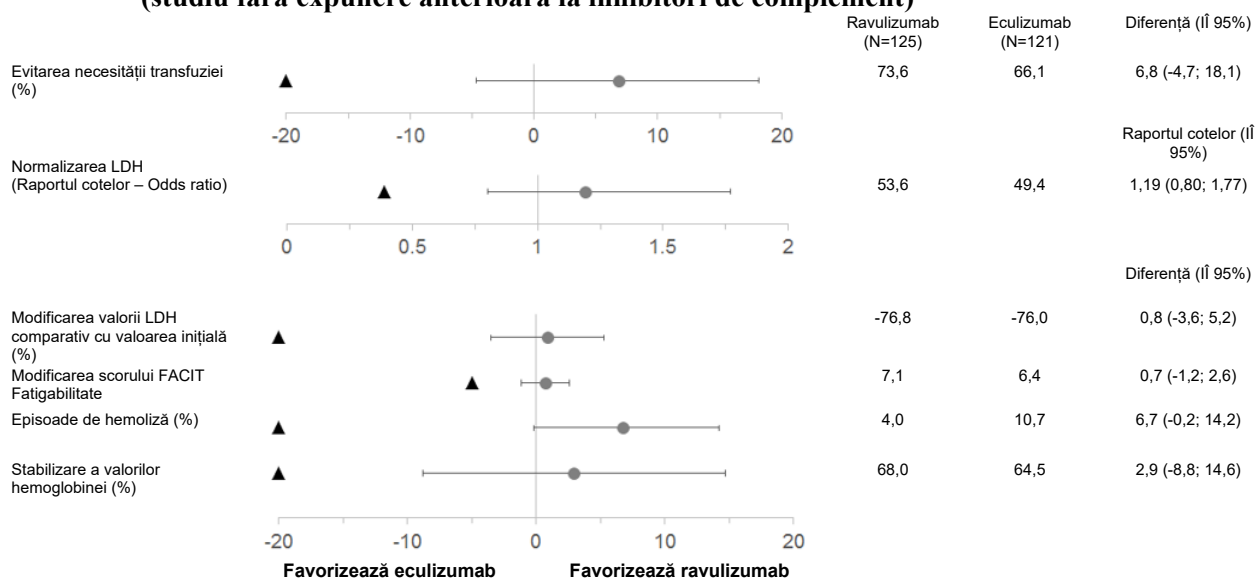
^a Pe baza istoricului medical.

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

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

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

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



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

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

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

Studiul cu expunere anterioară la eculizumab a fost un studiu de fază 3, de 26 săptămâni, multicentric, în regim deschis, randomizat, controlat activ, desfășurat la 195 pacienți cu HPN care erau stabili din punct de vedere clinic ($LDH \leq 1,5 \times LSN$) după ce au fost tratați cu eculizumab cel puțin pe parcursul ultimelor 6 luni.

Istoricul medical al HPN a fost similar între grupurile de tratament cu ravulizumab și eculizumab.

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

Tabelul 12 prezintă caracteristicile la momentul inițial ale pacienților cu HPN înrolați în studiul cu expunere anterioară la eculizumab, fără diferențe evidente semnificative clinic observate între brațele de tratament.

Tabelul 12: Caracteristici la momentul inițial în studiul cu expunere anterioară la eculizumab

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

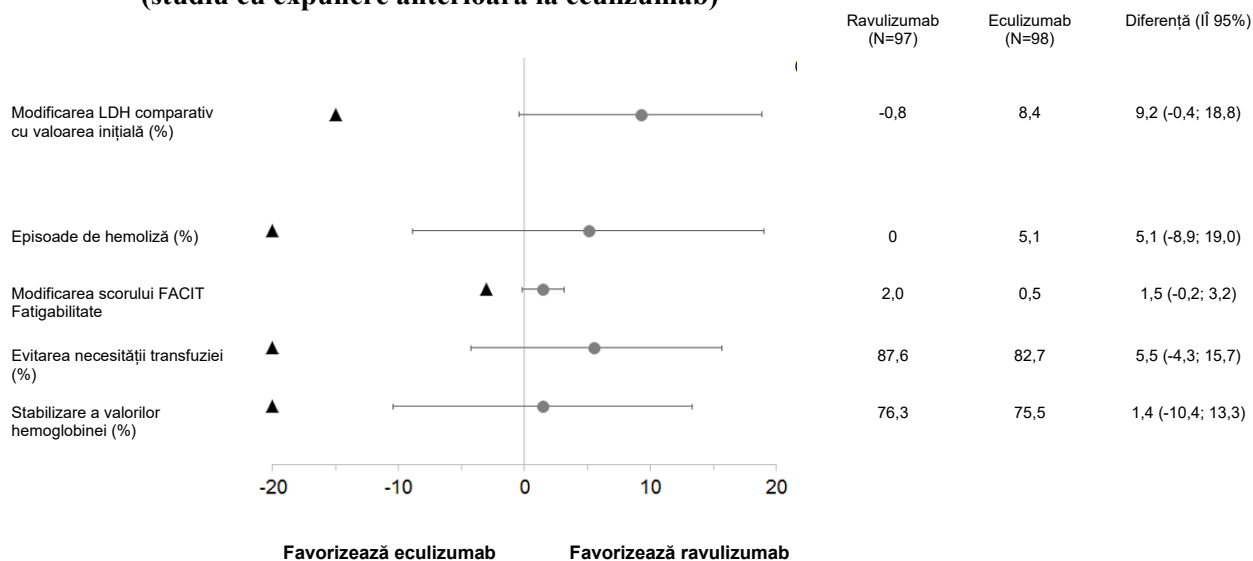
^a Pe baza istoricului medical.

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

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

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

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



Notă: Triunghiul negru indică marjele non-inferioritate și punctul gri indică estimările punctuale
 Notă: LDH = lactat dehidrogenază, IÎ = interval de încredere.

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

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa)

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

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

A fost înrolat un număr total de 58 pacienți cu diagnostic documentat de SHUa. Criteriile de înrolare au exclus pacienții cu MAT ca urmare a purperei trombotice trombocitopenice (PTT) sau sindromului hemolitic uremic asociat cu *Escherichia coli* producătoare de toxină Shiga (SHU ECTS). Doi pacienți au fost excluși din setul de analiză complet ca urmare a confirmării diagnosticului de SHU ECTS.

Nouăzeci și trei la sută dintre pacienți au prezentat semne extrarenale (cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central, gastro-intestinale, cutanate, ale mușchilor scheletici) sau simptome de SHUa la momentul inițial.

Tabelul 13 prezintă caracteristicile demografice și cele de la momentul inițial pentru cei 56 pacienți adulți înrolați în studiul ALXN1210-aHUS-311 care au reprezentat setul de analiză complet.

Tabelul 13: Caracteristicile de la momentul inițial în studiul la adulți

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

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

Notă: Procentele se bazează pe numărul total de pacienți.

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

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

Răspunsul complet al MAT a fost observat la 30 dintre cei 56 pacienți (53,6%) în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 14.

Tabelul 14: Răspunsul complet al MAT și analiza componentelor răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni (ALXN1210-aHUS-311)

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

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

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

Alți patru pacienți au avut un răspuns complet al MAT care a fost confirmat după perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni (răspunsul complet al MAT a apărut în zilele 169, 302, 401 și 407), ceea ce a determinat per total un răspuns complet al MAT la 34 din cei 56 pacienți (60,7%; Î 95%: 47,0%, 74,4%). Răspunsul fiecărei componente individuale a crescut la 48 pacienți (85,7%; Î 95%: 75,7%, 95,8%) în ceea ce privește revenirea la normal a numărului de trombocite, 47 pacienți (83,9%; Î 95%: 73,4%, 94,4%) pentru normalizarea LDH și 35 pacienți (62,5%; Î 95%: 48,9%, 76,1%) în ceea ce privește îmbunătățirea funcției renale.

Răspunsul complet al MAT a fost obținut într-o perioadă de timp mediană de 86 zile (între 7 și 169 zile). O creștere a numărului de trombocite mediu a fost observată rapid după începerea tratamentului cu ravulizumab, crescând de la $118,52 \times 10^9/l$ în momentul inițial la $240,34 \times 10^9/L$ în ziua 8 și rămânând la valori peste $227 \times 10^9/l$ la toate vizitele ulterioare din perioada de evaluare

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

Dintre pacienții care au prezentat BCR stadiul 5, 67,6% (23/34) au evidențiat o ameliorare de 1 sau mai multe stadii BCR. Stadiul de boală cronică de rinichi a continuat să se îmbunătățească la mulți pacienți (19/30) după obținerea răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni. 17 dintre cei 29 pacienți care au necesitat dializă la intrarea în studiu au putut înceta dializa până la sfârșitul perioadei de monitorizare disponibile, în timp ce 6 din cei 27 pacienți cărora nu li se efectua dializă la momentul inițial au necesitat dializă la ultima monitorizare disponibilă. Tabelul 15 rezumă rezultatele secundare de eficacitate pentru Studiul ALXN1210-aHUS-311.

Tabelul 15: Rezultate secundare de eficacitate pentru Studiul ALXN1210-aHUS-311

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

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

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

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

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

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

Miastenia gravis generalizată (MGg)

Studiul la pacienții adulți cu MGg

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

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

Un număr total de 162 (92,6%) pacienți a completat perioada controlată randomizată a studiului ALXN1210-MG-306. Caracteristicile pacienților la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 16. Majoritatea (97%) pacienților incluși în studiu a fost tratată cu cel puțin un tratament imunomodulator, inclusiv tratamente imunosupresoare, SP/PF sau Ig i.v. în ultimii doi ani înaintea înrolării în studiu.

Tabelul 16: Caracteristici de bază ale bolii în studiul ALXN1210-MG-306

Parametru	Statistici	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Sex	n (%)		
Masculin		44 (49,4)	42 (48,8)
Feminin		45 (50,6)	44 (51,2)
Vârsta la prima doză din medicamentul studiului (ani)	Medie (AS) (min, max)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Vârșnici (≥ 65 ani) la intrarea în studiu	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Durata MG de la diagnostic (ani)	Medie (AS) (min, max) Mediană	10,0 (8,90) (0,5, 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5, 39,5) 5,7
Scorul inițial MG-ADL	Medie (AS) (min, max) Mediană	8,9 (2,30) (6,0, 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0, 24,0) 9,0
Scorul inițial QMG	Medie (AS) (min, max) Mediană	14,5 (5,26) (2,0, 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0, 39,0) 15,0
Clasificarea inițială MGFA	n (%)		
Clasă II (slăbiciune ușoară)		39 (44)	39 (45)
Clasă III (slăbiciune moderată)		45 (51)	41 (48)
Clasă IV (slăbiciune severă)		5 (6)	6 (7)
Orice intubație precedentă de la diagnostic (MGFA Clasă V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Numărul de pacienți cu criză de MG precedentă de la diagnostic^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Numărul de terapii imunosupresoare stabile^b la intrarea în studiu	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

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

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

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

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

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

Ravulizumab a demonstrat o modificare semnificativă statistic a scorului total MG-ADL comparativ cu placebo. Rezultatele criteriilor finale principale și secundare sunt prezentate în Tabelul 17.

Tabelul 17: Analiza criteriilor finale de eficacitate primare și secundare

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

^a Criteriul final nu a fost testat în mod formal pentru semnificație statistică; s-a raportat o valoare p nominală. Abrevieri: Î = interval de încredere; CMMP = metoda celor mai mici pătrate; MG-ADL = Scala de evaluare a activităților vieții cotidiene în miastenia gravis; MG-CV15r = scala revizuită cu 15 itemi privind calitatea vieții în miastenia gravis; Neuro-CV-fatigabilitate = Oboseală neurologică privind calitatea vieții; QMG = Scala de evaluare cantitativă în miastenia gravis; EMS = eroare medie standard.

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

Tabelul 18 prezintă o sinteză a pacienților cu deteriorare clinică și a pacienților care au necesitat terapie de salvare în perioada de randomizare controlată de 26 săptămâni.

Tabelul 18: Deteriorare clinică și terapie de salvare

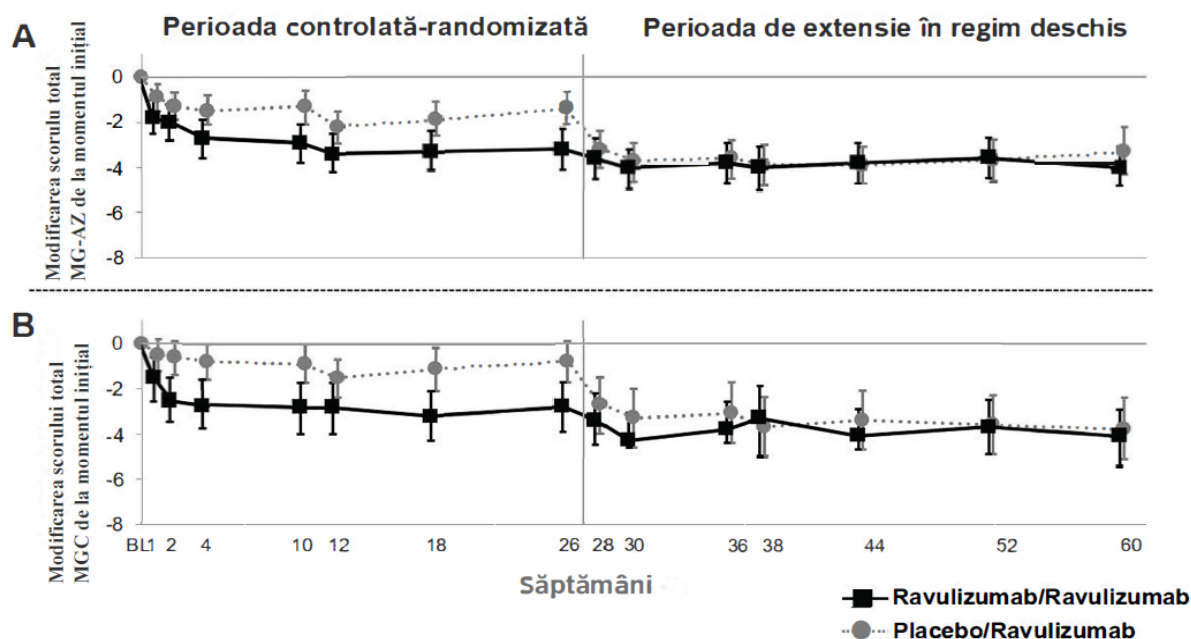
Variabilă	Statistică	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Număr total de pacienți cu deteriorare clinică	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Număr total de pacienți care au necesitat terapie de salvare ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

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

La momentul analizei, 150 din cei 158 pacienți care au intrat în perioada de extensie în regim deschis erau încă participanți la studiu.

La pacienții cărora li s-a administrat inițial ULTOMIRIS în timpul perioadei controlate randomizate și care au continuat să primească ULTOMIRIS pe parcursul primelor 34 săptămâni din perioada de extensie în regim deschis, efectul terapeutic a fost menținut (Figura 3). La pacienții cărora li s-a administrat inițial placebo în timpul perioadei controlate randomizate de 26 săptămâni și care au început tratamentul cu ULTOMIRIS în timpul perioadei de extensie în regim deschis, s-a observat un răspuns terapeutic rapid și susținut (Figura 3).

Figura 3: Modificarea scorului total MG-ADL (A) de la momentul inițial al perioadei controlate randomizate și a scorului total QMG (B) până în săptămâna 60 (medie și ÎI 95%)



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

În perioada de extensie în regim deschis a studiului, medicii au avut posibilitatea de a ajusta tratamentele imunosupresoare. La pacienții monitorizați timp de 34 săptămâni în perioada de extensie în regim deschis, 28% dintre pacienți au redus doza zilnică de tratament cu corticosteroizi și 6,2% dintre pacienți au încetat tratamentul cu corticosteroizi. Motivul cel mai frecvent de modificare a tratamentului cu corticosteroizi a fost reprezentat de ameliorarea simptomelor de MG în timpul tratamentului cu ravulizumab.

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

Studiu la pacienții adulți cu TSNMO

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

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

Pacienții incluși în studiu au avut o vârstă medie de 47,4 ani (variind între 18 și 74 ani) și majoritatea au fost de sex feminin (90%). Vârsta mediană la prezentarea clinică inițială cu TSNMO a fost de 42,5 ani, variind între 16 și 73 ani. Caracteristicile bolii la momentul inițial sunt prezentate în Tabelul 19.

Tabelul 19: Istoricul bolii și caracteristicile la momentul inițial ale pacienților din studiul ALXN1210-NMO-307

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

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

Criteriul de evaluare principal pentru studiul ALXN1210-NMO-307 a fost durata de timp până la prima recidivă adjudecată din timpul studiului, conform determinării de către o comisie independentă de adjudecare. Nu s-a observat nicio recidivă adjudecată în timpul studiului la pacienții tratați cu ravulizumab în perioada de tratament principală. Toți pacienții tratați cu ravulizumab au menținut absența recidivei pe parcursul perioadei de monitorizare mediane de 90,93 săptămâni. Pacienții tratați cu ravulizumab au prezentat un rezultat uniform privind criteriul de evaluare principal reprezentat de absența recidivei, cu sau fără tratament TSI concomitent.

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

Copii și adolescenți

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (HPN)

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

Studiul la pacienții copii și adolescenți (ALXN1210-PNH-304) este un studiu de fază 3, multicentric, în regim deschis, efectuat la pacienții copii și adolescenți cu HPN expuși anterior la eculizumab și neexpuși anterior la inhibitori de complement.

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

Majoritatea pacienților au avut vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani la momentul primei perfuzii (medie: 14,4 ani), iar 2 pacienți au avut vârsta sub 12 ani (11 ani și 9 ani). Opt dintre cei 13 pacienți au fost de sex feminin. Greutatea corporală medie la momentul inițial a fost de 56 kg, variind între 37 și 72 kg. Tabelul 20 prezintă istoricul bolii și caracteristicile de la momentul inițial la pacienții copii și adolescenți înrolați în studiul ALXN1210-PNH-304.

Tabelul 20: Istoricul bolii și caracteristicile la momentul inițial (set complet de analiză)

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

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

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

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

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

Schema terapeutică pentru ravulizumab în funcție de greutate a determinat inhibarea imediată, completă și susținută a complementului terminal pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni, indiferent de expunerea anterioară la eculizumab. În urma începerii tratamentului cu ravulizumab, concentrațiile serice terapeutice la starea de echilibru ale ravulizumabului au fost atinse imediat după prima doză și menținute de-a lungul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni în ambele cohorte. Nu au existat episoade de hemoliză în cadrul studiului și niciun pacient nu a avut valorile C5 liber de după momentul inițial mai mari de 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Modificarea procentuală medie a valorilor LDH față de valoarea inițială a fost de -47,91% în ziua 183 în cohorta fără expunere anterioară la inhibitori de complement și a rămas stabilă în cohorta cu expunere anterioară la eculizumab pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni. Șaizeci la sută (3/5) dintre pacienții neexpuși anterior la inhibitori de complement și respectiv 75% (6/8) dintre pacienții expuși

anterior la ecilizumab au atins stabilizarea valorilor hemoglobinei până în săptămâna 26. Evitarea necesității transfuziei a fost atinsă de 84,6% (11/13) dintre pacienți pe parcursul perioadei de evaluare primară de 26 săptămâni.

Aceste rezultate intermediare de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 21 de mai jos.

Tabelul 21: Rezultate intermediare de eficacitate din studiul la pacienții copii și adolescenți cu HPN (ALXN1210-PNH-304) – perioadă de evaluare primară de 26 săptămâni

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

Abrevieri: LDH = lactat dehidrogenază

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

Sindromul hemolitic uremic atipic (SHUa)

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

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

Studiul efectuat la copii și adolescenți este un studiu de 26 săptămâni, în desfășurare, multicentric, cu un singur braț, de fază 3.

A fost înrolat un număr total de 21 pacienți care nu au fost expuși anterior la ecilizumab, cu diagnostic documentat de SHUa și dovezi de MAT; dintre aceștia, 18 pacienți au fost incluși în setul de analiză complet. Criteriile de înrolare au exclus pacienții cu manifestări de MAT ca urmare a PTT și SHU-ECTS. La doi pacienți s-a administrat o doză unică și la un pacient s-au administrat 2 doze, dar apoi aceștia au încetat tratamentul și au fost excluși din setul de analiză complet, întrucât SHUa nu a fost confirmat. Greutatea corporală medie generală la momentul inițial a fost de 22,2 kg; la momentul inițial, majoritatea pacienților erau în categoria de greutate corporală ≥ 10 și < 20 kg. Majoritatea pacienților (72,2%) au prezentat semne extrarenale (cardiovasculare, pulmonare, ale sistemului nervos central, gastro-intestinale, cutanate, ale mușchilor scheletici) anterioare tratamentului sau simptome de SHUa la momentul inițial. La momentul inițial, 33,3% (n = 6) dintre pacienți aveau BCR stadiul 5.

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

Tabelul 22 prezintă caracteristicile de la momentul inițial la pacienții copii și adolescenți înrolați în studiul ALXN1210-aHUS-312.

Tabelul 22: Caracteristici demografice și de la momentul inițial în studiul ALXN1210-aHUS-312

Parametru	Statistici	Ravulizumab (neexpuși anterior, N = 18)	Ravulizumab (conversie, N = 10)
Vârsta la momentul primei perfuzii (ani) Categorii de vârstă < 2 ani 2 până la < 6 ani 6 până la < 12 ani 12 până la < 18 ani	n (%)	2 (11,1) 9 (50,0) 5 (27,8) 2 (11,1)	1 (10,0) 1 (10,0) 1 (10,0) 7 (70,0)
Sex Masculin	n (%)	8 (44,4)	9 (90,0)
Rasă ^a Amerindiană sau nativă din Alaska Asiatică Neagră sau afroamericană Albă Necunoscută	n (%)	1 (5,6) 5 (27,8) 3 (16,7) 9 (50,0) 1 (5,6)	0 (0,0) 4 (40,0) 1 (10,0) 5 (50,0) 0 (0,0)
Istoric de transplant	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocite sanguine (10 ⁹ /l)	Mediană (min, max)	51,25 (14, 125)	281,75 (207, 415,5)
Hemoglobină (g/l)	Mediană (min, max)	74,25 (32, 106)	132,0 (114,5, 148)
LDH (U/l)	Mediană (min, max)	1963,0 (772, 4985)	206,5 (138,5, 356)
RFGe (ml/minut/1,73 m ²)	Mediană (min, max)	22,0 (10, 84)	99,75 (54, 136,5)
Necesitau dializă la momentul inițial	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Notă: Procentele se bazează pe numărul total de pacienți.

^a Pacienții pot avea mai multe rase selectate.

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

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

Răspunsul complet al MAT a fost observat la 14 dintre cei 18 pacienți fără expunere anterioară la tratament (77,8%) în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni, așa cum este prezentat în Tabelul 23.

Tabelul 23: Răspunsul complet al MAT și analiza componentelor răspunsului complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială de 26 săptămâni (ALXN1210-aHUS-312)

	Total	Respondenți	
		n	Procent (Î 95%) ^a
Răspuns complet al MAT	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Componente ale răspunsului complet al MAT			
Normalizarea numărului de trombocite	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
Normalizarea valorii LDH	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
Îmbunătățire $\geq 25\%$ a creatininei serice față de momentul inițial	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Normalizarea valorilor hematologice	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Notă: 1 pacient s-a retras din studiu după ce i s-au administrat 2 doze de ravulizumab.

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

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

Răspunsul complet al MAT în timpul perioadei de evaluare inițială a fost obținut într-o perioadă de timp mediană de 30 zile (între 15 și 97 zile). Toți pacienții cu răspuns complet al MAT au menținut acest răspuns în timpul perioadei de evaluare inițială, fiind observate îmbunătățiri continue ale funcției renale. O creștere a numărului mediu de trombocite a fost observată rapid după începerea tratamentului cu ravulizumab, acesta crescând de la $60,50 \times 10^9/l$ la momentul inițial la $296,67 \times 10^9/l$ în ziua 8 și s-a menținut la peste $296 \times 10^9/l$ la toate vizitele ulterioare în perioada de evaluare inițială (26 săptămâni).

Alți trei pacienți au avut un răspuns complet al MAT care a fost confirmat după perioada de evaluare inițială de 26 săptămâni (răspunsul complet al MAT a apărut în zilele 291, 297 și 353); astfel, 17 dintre cei 18 (94,4%) pacienți copii și adolescenți (Î 95%: 72,7%, 99,9%) au avut un răspuns complet al MAT. Răspunsul fiecărei componente individuale a crescut la 17 dintre cei 18 pacienți (94,4%; Î 95%: 72,7%, 99,9%) în ceea ce privește revenirea la normal a numărului de trombocite, la 17 dintre cei 18 pacienți (94,4%; Î 95%: 72,7%, 99,9%) în ceea ce privește revenirea la normal a valorilor LDH și la 17 dintre cei 18 pacienți (94,4%; Î 95%: 72,7%, 99,9%) în ceea ce privește îmbunătățirea funcției renale.

Toți cei 6 pacienți care au necesitat dializă la intrarea în studiu au putut înceta dializa; 5 dintre aceștia au încetat deja dializa până în ziua 43. Niciun pacient nu a început dializa în timpul studiului. Majoritatea pacienților (15/17) a prezentat îmbunătățiri de 1 sau mai multe stadii ale BCR până în ziua 183; 14 pacienți au prezentat îmbunătățiri de 2 sau mai multe stadii. Tabelul 24 rezumă rezultatele de eficacitate secundară pentru Studiul ALXN1210-aHUS-312.

Tabelul 24: Rezultate secundare de eficacitate pentru Studiul ALXN1210-aHUS-312

Parametri	Studiul ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
Parametri hematologici MAT, ziua 183	Valoare observată (n = 17)	Modificare față de momentul inițial (n = 17)
Trombocite sanguine ($10^9/l$)		
Medie (AS)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mediană	318,00	247,00
LDH seric (U/l)		
Medie (AS)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Mediană	247,00	-1851,50
Creștere a hemoglobinei cu ≥ 20 g/l față de momentul inițial, cu rezultat de confirmare în perioada de evaluare inițială		
m/n		16/18
procent (Î 95%)*		0,889 (0,653, 0,986)
Modificare a stadiului BCR față de momentul inițial, ziua 183		
Îmbunătățit ^a		
m/n		15/17
Procent (Î 95%)*		0,882 (0,636, 0,985)
Agravat ^b		
m/n		0/11
Procent (Î 95%)*		0,000 (0,000, 0,285)
RFG _e (ml/minut/1,73 m ²), ziua 183	Valoarea observată (n = 17)	Modificare față de momentul inițial (n = 17)
Medie (AS)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Mediană	108,0	80,0

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

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

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

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

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

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

Eficacitatea ravulizumabului pentru tratamentul SHUa pare a fi similară la pacienții copii, adolescenți și adulți.

Miastenia gravis generalizată (MGg)

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

Tulburare din spectrul neuromielitei optice (TSNMO)

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

Valoarea medie (abaterea standard [AS]) a volumului central și a volumului de distribuție la starea de echilibru la pacienții adulți, adolescenți și copii cu HPN sau SHUa și la pacienții adulți cu MGg sau TSNMO este prezentată în Tabelul 25.

Metabolizare și eliminare

Fiind un anticorp monoclonal de tip imunoglobulină gama (IgG), se anticipează ca ravulizumabul să fie metabolizat în același fel ca orice IgG endogenă (degradat în peptide de mici dimensiuni și aminoacizi prin intermediul căilor catabolice) și este supus eliminării similare. Ravulizumabul conține doar aminoacizi care apar în mod natural și nu are metaboliți activi cunoscuți. Valorile medii (AS) ale timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare și clearance-ului ravulizumabului la pacienții adulți și copii și adolescenți cu HPN, la pacienții adulți, copii și adolescenți cu SHUa și la pacienții adulți cu MGg sau TSNMO sunt prezentate în Tabelul 25.

Tabelul 25: Volumul central estimat, parametri de distribuție, metabolizare și eliminare după administrarea ravulizumabului

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

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Grupe speciale de pacienți

Greutate

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

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

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

18 luni.

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

30 luni.

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

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C)

A nu se congela.

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimea ambalajului este de un flacon.

Ultomiris 300 mg/3 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Ultomiris 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fiecare flacon este destinat strict pentru o singură utilizare.

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

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

Trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică.

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie preparat după cum urmează:

1. Numărul de flacoane pentru diluare este determinat pe baza greutateii individuale a pacientului și a dozei prescrise, vezi pct. 4.2
2. Înainte de diluare, soluția din flacoane trebuie inspectată vizual; soluția nu trebuie să prezinte particule sau precipitate. A nu se utiliza dacă se observă particule sau precipitate.
3. Volumul de medicament calculat este extras din numărul corespunzător de flacoane și diluat într-o pungă de perfuzie utilizând clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă ca solvent. Vezi mai jos tabelele de referință pentru administrare. Medicamentul trebuie amestecat ușor. A nu se agita.
4. După diluare, concentrația finală a soluției perfuzabile este de 50 mg/ml.
5. Soluția preparată trebuie administrată imediat după preparare sau să fie păstrată la o temperatură de 2°C-8°C. Dacă se păstrează la 2°C-8°C, soluția diluată trebuie lăsată să se încălzească până la temperatura camerei înainte de administrare. A nu se administra sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau în bolus. A se vedea Tabelul 6 și Tabelul 7 pentru durata minimă a perfuziei. Perfuzia trebuie administrată prin intermediul unui filtru de 0,2 μm.
6. Dacă medicamentul nu este utilizat imediat după diluare, timpul de păstrare nu trebuie să depășească 24 ore la 2°C – 8°C sau 4 ore la temperatura camerei, luând în considerare timpul de perfuzie preconizat.

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

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

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului

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

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

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

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

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

Tabelul 28: Tabel de referință pentru administrarea dozei suplimentare în cazul Ultomiris 300 mg/3 ml și 1100 mg/11 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doza suplimentară (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 40 până la < 60	600	6	6	12
	1200	12	12	24
	1500	15	15	30
≥ 60 până la < 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1500	15	15	30
	1800	18	18	36

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

Trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică.

Ultomiris concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie preparat după cum urmează:

1. Numărul de flacoane pentru diluare este determinat pe baza greutății individuale a pacientului și a dozei prescrise, vezi pct. 4.2.

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

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

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

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

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

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

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doză de întreținere (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 10 până la < 20	600	60	60	120
≥ 20 până la < 30	2100	210	210	420
≥ 30 până la < 40	2700	270	270	540
≥ 40 până la < 60	3000	300	300	600
≥ 60 până la < 100	3300	330	330	660
≥ 100	3600	360	360	720

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

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

Tabelul 31: Tabel de referință pentru administrarea dozei suplimentare în cazul Ultomiris 300 mg/30 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

Interval greutate corporală (kg) ^a	Doza suplimentară (mg)	Volum Ultomiris (ml)	Volum solvent NaCl ^b (ml)	Volum total (ml)
≥ 40 până la < 60	600	60	60	120
	1200	120	120	240
	1500	150	150	300
≥ 60 până la < 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1500	150	150	300
	1800	180	180	360

^a Greutatea corporală la momentul tratamentului.

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

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 02 iulie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

13 iulie 2023

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