

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ultomiris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg ravulizumabi, mis on valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (CHO) rakukultuuris.

Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 5 mg/ml.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Natrium (5 mmol viaali kohta)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat).

Selge kuni poolläbipaistev valkjas lahus, pH 7,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ultomiris on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks:

- hemolüüsiga patsientidel, kelle kliiniline sümptom (kliinilised sümptomid) näitas(id) haiguse kõrget aktiivsust;
- patsientidel, kes on pärast ravi ekulizumabiga vähemalt viimase 6 kuu jooksul kliiniliselt stabiilsed (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravulizumabi peab manustama tervishoiutöötaja hematoloogiliste häirete ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsiendid

Soovitav annustamisskeem paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) koosneb küllastusannusest ja sellele järgnevatest säilitusannustest, mis manustatakse intravenoosse infusioonina. Manustatavad annused lähtuvad patsiendi kehakaalust, nagu tabelis 1 näidatud. Säilitusannuseid tuleb manustada üks kord iga 8 nädala järel, alustades 2 nädalat pärast küllastusannuse manustamist. Annustamise ajakava võib vahel muuta ± 7 päeva võrra ettenähtud infusiooni päevast (välja arvatud ravulizumabi esimese säilitusannuse puhul), kuid järgmine annus tuleb manustada algse ajakava järgi.

Ekulizumabi kasutamisel ravulizumabile üleviidavatel patsientidel tuleb manustada ravulizumabi küllastusannus 2 nädala möödumisel ekulizumabi viimasest infusioonist ja manustada seejärel säilitusannused iga 8 nädala järel alates 2 nädala möödumisest küllastusannuse manustamisest, nagu tabelis 1 näidatud.

Tabel 1. Ravulizumabi annustamisskeem kehakaalu põhjal

Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)
≥ 40 kuni < 60	2400	3000
≥ 60 kuni < 100	2700	3300
≥ 100	3000	3600

Ravulizumabi kasutamist paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel kehakaaluga alla 40 kg ei ole uuritud.

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria on krooniline haigus ja ravi ravulizumabiga on soovitatav jätkata patsiendi kogu elu jooksul, välja arvatud, kui on näidustatud ravi lõpetamine ravulizumabiga (vt lõik 4.4).

Eirirühmad

Eakad (> 65 aastat)

65-aastastel või vanematel paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Eriliste ettevaatusabinõude rakendamise vajaduse kohta geriaatriliste patsientide ravis tõendid puuduvad – kuigi ravulizumabi kasutamise kohta eakatel on vähe kogemusi.

Neerufunktsiooni kahjustus

Neerukahjustuse korral ei ole annuste kohandamine vajalik, vt lõik 5.2.

Maksafunktsiooni kahjustus

Ravulizumabi kasutamise efektiivsust ja ohutust maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud, kuid farmakokineetika andmete põhjal ei ole annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel vajalik.

Lapsed

Ravulizumabi ohutus ja efektiivsus paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga lastel vanuses 0 kuni < 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult intravenosseks infusiooniks.

Ultomiris tuleb lahjendada kontsentratsioonini 5 mg/ml.

Ravimit tuleb manustada läbi 0,2 µm filtri ning ei tohi manustada intravenosse kiirinfusiooni või boolussüstina.

Ultomiris tuleb lahjendada enne selle manustamist intravenosse infusioonina vähemalt 1,7 kuni 2,4 tunni jooksul olenevalt kehakaalust, vt allpool tabelit 2.

Tabel 2. Annuse manustamiskiirus

Kehakaalu vahemik (kg) ^a	Küllastusannus (mg)	Infusiooni minimaalne kestus minutites (tundides)	Säilitusannus (mg)	Infusiooni minimaalne kestus minutites (tundides)
≥ 40 kuni < 60	2400	114 (1,9)	3000	140 (2,4)
≥ 60 kuni < 100	2700	102 (1,7)	3300	120 (2,0)
≥ 100	3000	108 (1,8)	3600	132 (2,2)

^a Kehakaal ravi ajal.

Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kellel on ravi algul ravimata *Neisseria meningitidis*'e infektsioon (vt lõik 4.4).
- Patsiendid, kes ei ole hetkel *Neisseria meningitidis*'e vastu vaktsineeritud, välja arvatud, kui nad saavad profülaktilist ravi sobiva antibiootikumiga kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimetus ja partii number selgelt registreerida.

Tõsine meningokokkinfektsioon

Ravulizumabi toimemehhanismi tõttu suurendab selle kasutamine patsiendi vastuvõtlikkust meningokokkinfektsioonile/-sepsisele (*Neisseria meningitidis*). Võib tekkida ükskõik millises meningokoki serorühmast põhjustatud haigus. Selle infektsiooniriski vähendamiseks tuleb kõik patsiendid vaktsineerida meningokokkinfektsioonide vastu vähemalt kaks nädalat enne ravi alustamist ravulizumabiga, välja arvatud, kui ravulizumabi raviga viivitamisest tulenev risk on meningokokkinfektsiooni tekkimise riskist suurem. Patsiendid, kes alustavad ravi ravulizumabiga vähem kui 2 nädala möödumisel meningokokkvaktsiini saamisest, peavad saama kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest ravi sobiva profülaktilise antibiootikumiga. Sageliesinevate patogeensete meningokoki serorühmadega nakatumise ennetamiseks on soovitatav kasutada serorühmade A, C, Y, W135 ja B vastaseid vaktsiine, kui need on saadaval. Patsiente tuleb vaktsineerida või teha neile korduv vaktsineerimine riigis kehtivate vaktsineerimise juhendite järgi. Ekulizumabravilt ületulevatel patsientidel tuleb kontrollida meningokokkivastase vaktsineerimise kehtivust riigis kehtivate vaktsineerimise juhendite järgi.

Vaktsineerimine ei pruugi olla meningokokkinfektsiooni ennetamiseks piisav abinõu. Tuleb arvesse võtta antibakteriaalsete ainete kasutamise ametlikke juhiseid. Ravulizumabiga ravitud patsientidel on esinenud tõsise meningokokkinfektsiooni/sepsise juhtumeid. Teiste komplemendi terminaalse raja inhibiitoritega ravitavatel patsientidel on esinenud tõsiste või surmaga lõppenud meningokokkinfektsioonide/-sepsise juhtumeid. Kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni varaste nähtude suhtes, infektsiooni kahtluse korral kohe hinnata ja vajaduse korral ravida antibiootikumidega. Patsiente tuleb neist tunnustest ja sümptomitest teavitada ning nende tekkimisel tuleb pöörduda kohe arsti poole. Arst peab väljastama patsiendile patsiendi teabebrošüüri ja patsiendi ohutuskaardi.

Immuniseerimine

Vaktsineerimine võib komplemendi veel rohkem aktiveerida. Selle tulemusena võivad komplemendi vahendatud haigustega, sh paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel olemasoleva haiguse tunnused ja sümptomid, nt hemolüüs, tugevneda. Seetõttu tuleb patsiente pärast soovitatavat vaktsineerimist hoolikalt jälgida haiguse sümptomite suhtes.

Muud süsteemsed infektsioonid

Aktiivsete süsteemsete infektsioonidega patsientide ravimisel ravulizumabiga tuleb olla ettevaatlik. Ravulizumab blokeerib komplemendi täielikku aktiveerumist; see võib põhjustada patsientidel suurenenud tundlikkust *Neisseria* liikide ja kapsliga bakterite põhjustatud infektsioonide suhtes. Teiste komplemendi terminaalse rajainhibiitoritega ravitud patsientidel on esinenud tõsiseid *Neisseria*

liikidest (peale *Neisseria meningitidis*'e) põhjustatud infektsioone, sealhulgas dissemineerunud gonokokkinfektsioone.

Patsientidele tuleb esitada pakendi infolehes esitatud teave, et nad oleksid tõsiste infektsioonide võimalikkusest ning nende tunnustest ja sümptomitest paremini teadlikud. Arst peab andma patsientidele nõu gonorröa vältimiseks.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ravulizumabi manustamine võib kutsuda esile infusiooniga seotud reaktsioone. Kliinilistes uuringutes tekkisid mõningatel paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel infusiooniga seotud reaktsioonid, mis olid kerged ja mööduvad (nt alaseljavalu ja vererõhu langus). Infusioonireaktsiooni korral tuleb südame-veresoonkonna ebastabiilsuse või hingamishäirete nähtude tekkimisel ravulizumabi infusioon katkestada ja alustada sobivaid toetavaid meetmeid.

Ravi lõpetamine

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiente, kes lõpetavad ravi ravulizumabiga, tuleb hoolikalt jälgida tõsise intravaskulaarse hemolüüsi tunnuste ja sümptomite suhtes, milleks on LDH (laktaatdehüdrogenaasi) sisalduste tõus koos paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria klooni suuruse või hemoglobiinisalduse järsu vähenemisega või selliste sümptomite taastekkimine nagu väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düspnoe), oluline veresoonte kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäire. Ravulizumabiga ravi lõpetanud patsienti tuleb jälgida vähemalt 16 nädalat hemolüüsi ja muude reaktsioonide suhtes. Kui pärast ravi lõpetamist tekivad hemolüüsi tunnused ja sümptomid, sealhulgas LDH sisalduste tõus, tuleb kaaluda ravulizumabi kasutamise uuesti alustamist.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab pärast naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega lahjendamist ühes 720 ml maksimaalses annuses 2,65 g naatriumi, mis on võrdne 133%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Korduv ravi intravenoosse inimimmunoglobuliiniga (IVIg) võib häirida monoklonaalsete antikehade, nagu seda on ravulizumab, endosomaalse neonataalse Fc-retseptori (FcRn) ringlusmehhanismi ning vähendada seetõttu ravulizumabi kontsentratsiooni seerumis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja kuni 8 kuud pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Ravulizumabi kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid.

Mittekliinilisi reproduktsioonitoksilisuse uuringuid ei ole ravulizumabiga läbi viidud, vt lõik 5.3. Reproduktsioonitoksilisuse uuringud viidi läbi hiirtega, kasutades hiirte surrogaatmolekuli BB5.1, mille abil määrati C5 blokaadi mõju reproduktsiivsüsteemile. Neis uuringutes testitava ainega seotud reproduktsioonitoksilisust ei tuvastatud. Inimese IgG läbib teadaolevalt inimese platsentaarbarjääri ja seega võib ravulizumab loote vereringes potentsiaalselt põhjustada komplemendi täielikku inhibeerimist. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktsiivsusele (vt lõik 5.3).

Ravulizumabi kasutamist rasedatel võib kaaluda pärast sellega seotud kasu-riski suhte hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas ravulizumab eritub rinnapiima. Mittekliinilistes reproduktsoonitoksilisuse uuringutes hiirtega hiirte surrogaatmolekuli BB5.1 kasutades ei leitud ravitud emasloomade piimal järglastele kahjulikke toimeid.

Riski imikutele ei saa välistada.

Kuna paljud ravimid ja immunoglobuliinid erituvad rinnapiima ning rinnapiima saaval imikul on võimalik tõsiste kõrvaltoimete teke, tuleb imetamine ravulizumabravi ajaks ja kuni 8 kuuks pärast ravi lõpetada.

Fertiilsus

Spetsiaalset mittekliinilist fertiilsusuuringut ei ole ravulizumabiga läbi viidud.

Mittekliinilistes reproduktsoonitoksilisuse uuringutes hiirtega, kasutades hiirte surrogaatmolekuli (BB5.1), ei leitud kahjulikke toimeid ravitud emas- ega isasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Utomiris ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ravimi kõige sagedamad kõrvaltoimed on ülemiste hingamisteede infektsioon (väga sage), nasofarügiit (väga sage) ja peavalu (väga sage). Kliinilistes uuringutes olid patsientidel kõige tõsisemad kõrvaltoimed meningokokkinfektsioon ja meningokokksepsis (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 3 on esitatud kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)
Infektsioonid ja infestatsioonid	ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarügiit	meningokokkinfektsioon*
Närvisüsteemi häired	peavalu	pearinglus
Seedetrakti häired		oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia

Naha ja nahaaluskoekahjustused		lööve, sügelus
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused		seljavalu, artralgia, müalgia, lihasspasmid
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		palavik, gripilaadne haigus, väsimus, külmavärinad, asteenia

* Meningokokkinfektsioon hõlmab eelistatavaid termineid meningokokkinfektsioon ja meningokokksepsis

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Meningokokkinfektsioon/-sepsis

Vaktsineerimine vähendab meningokokkinfektsioonide tekkimise riski, kuid ei kaota seda. Kliinilistes uuringutes tekkis kolmel 261-st paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendist ravi ajal ravulizumabiga tõsine meningokokkinfektsioon/-sepsis; kõik kolm olid vaktsineeritud. Kõik kolm paranesid, jätkates ravi ravulizumabiga. Meningokokkinfektsiooni kahtluse korral vt lõigust 4.4 teavet selle ennetamise ja ravi kohta. Ravulizumabiga ravitud patsientidel tekkisid meningokokkinfektsioonid meningokokksepsisena. Patsiente tuleb meningokokksepsitsemia tunnustest ja sümptomitest teavitada ning anda neile nõu nende tekkimisel kohe arsti poole pöörduda.

Immunogeensus

Immuunvastuse võib esile kutsuda ravi igasuguse raviotstarbelise valguga. Uuringutes paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidega (N = 261) tekkis ainult 1 (0,38%) patsiendil ravi ajal ravulizumabiga raviga seotud ravimivastane antikeha. See ravimivastane antikeha oli lühiajalise iseloomuga ja madala tiitriga ning ei olnud korrelatsioonis kliinilise vastusega ega kõrvaltoimete tekkimisega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Üleannustamise korral tuleb patsiendi infusioon kohe katkestada ja jälgida patsienti hoolikalt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, selektiivsed immunosupressandid, ATC-kood: L04AA43

Toimemehhanism

Ravulizumab on monoklonaalne antikeha IgG_{2/4K}, mis seondub spetsiifiliselt komplemendi valguga C5, inhibeerides selle lõhustumist C5a-ks (proinflammatoorne anafülatoksiin) ja C5b-ks (komplemendi terminaalset kompleksi algatav alaühik [C5b...9]) ning takistades C5b...9 tekkimist.

Ravulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsoneerimiseks ja immuunkomplekside kõrvaldamiseks.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast ravi ravulizumabiga täheldati nii komplemendi inhibiitoriga varem ravimata kui ka ekulizumabiga ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel III faasi uuringutes esimese infusiooni lõpuks seerumi vaba C5 kohest täielikku inhibeerimist (kontsentratsioon $< 0,5 \mu\text{g/ml}$), mis püsis kõigil patsientidel kogu 26-nädalase raviperioodi jooksul. Vaba C5 sisaldused alla $0,5 \mu\text{g/ml}$ olid korrelatsioonis maksimaalse kontrolliga intravaskulaarse hemolüüsi üle ja terminaalse komplemendi täieliku inhibeerimisega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ravulizumabi ohutust ja efektiivsust paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel hinnati kahes avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuringus:

- uuring komplemendi inhibiitoriga varem ravimata paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientidel;
- uuring ekulizumabiga varem ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel, kes olid olnud kliiniliselt stabiilsed vähemalt 6 kuud.

Ravulizumabi annus määrati lõigus 4.2 kirjeldatud annustamissoovituste järgi (4 ravulizumabi infusiooni 26 nädala jooksul) ning ekulizumabi manustati ekulizumabi heakskiidetud annustamisskeemi järgi: esimesed 4 nädalat 600 mg üks kord nädalas ja iga 2 nädala järel 900 mg (15 infusiooni 26 nädala jooksul).

Patsiente vaktsineeriti meningokokkinfektsiooni vastu enne ravi alustamist ravulizumabi või ekulizumabiga või selle alustamise ajal või nad said profülaktilist ravi sobivate antibiootikumidega kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest.

Kummaski III faasi uuringus ei olnud ravulizumabi ja ekulizumabi ravirühmade vahel märgatavaid demograafilisi ega ravieelseid erinevusi. Andmed eelmise 12 kuu vereülekannete kohta olid ravulizumabi ja ekulizumabi ravirühmades mõlemas III faasi uuringus sarnased.

Uuring komplemendi inhibiitoriga varem ravimata paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel

Komplemendi inhibiitoriga varem ravimata patsientide uuring oli 26-nädalane, mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring 246 patsiendil, keda ei olnud enne uuringusse kaasamist komplemendi inhibiitoriga ravitud. Sellesse uuringusse kaasamiseks pidi patsientidel olema väga aktiivne haigus, mida määratleti LDH sisaldusena skriinimisel $\geq 1,5 \times$ normi ülempiirist koos ühe või mitme järgmise paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud tunnuse või sümptomi esinemisega 3 kuu jooksul enne skriinimist: väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düspnoe), aneemia (hemoglobiin $< 10 \text{ g/dl}$), varem esinenud suurem veresoonte kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäire; või saadud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria tõttu erütrotsüütide massi (pRBC) ülekandeid.

Mõlemas ravirühmas oli rohkem kui 80% patsientidest saanud uuringusse kaasamisele eelneva 12 kuu jooksul vereülekandeid. Enamik komplemendi inhibiitoriga varem ravimata patsientide uuringus osalejatest olid ravieelselt väga hemolüütilised; 86,2%-l kaasatud patsientidest oli kõrge LDH sisaldus $\geq 3 \times$ ülempiirist, mis on paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral intravaskulaarse hemolüüsi otsene näitaja.

Tabelis 4 on esitatud komplemendi inhibiitoriga varem ravimata patsientide uuringusse kaasatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide ravieelsed andmed, mille kohaselt ravirühmade vahelisi kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Tabel 4. Ravieelsed andmed komplemendi inhibiitoriga varem ravimata patsientide uuringus

Parameeter	Andmed	Ravulizumab (N = 125)	Ekulizumab (N = 121)
Vanus (aastates) paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria diagnoosimise ajal	Keskmine (standardhälve) Mediaan Min; max	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Vanus (aastates) uuringu esimese infusiooni saamisel	Keskmine (standardhälve) Mediaan Min; max	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Sugu, n (%)	Mehed Naised	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
LDH ravieelsed sisaldused	Keskmine (standardhälve) Mediaan	1633,5 (778,75) 1513,5	1578,3 (727,06) 1445,0
12 kuu jooksul enne esimest annust erütrotsüütide massi ülekandeid saanud patsientide arv	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
12 kuu jooksul enne esimest annust üle kantud erütrotsüütide massi ühikute arv	Kokku Keskmine (standardhälve) Mediaan	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria erütrotsüütide klooni suurus kokku	Mediaan	33,6	34,2
Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria granulotsüütide klooni suurus kokku	Mediaan	93,8	92,4
Ükskõik millise paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria seisundiga patsiendid ^a enne teadva nõusoleku andmist	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Aneemia		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematuuria või hemoglobiinuuria		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastiline aneemia		41 (32,8)	38 (31,4)
Neerupuudulikkus		19 (15,2)	11 (9,1)
Müelodüsplastiline sündroom		7 (5,6)	6 (5,0)
Raseduse tüsistus		3 (2,4)	4 (3,3)
Muu ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

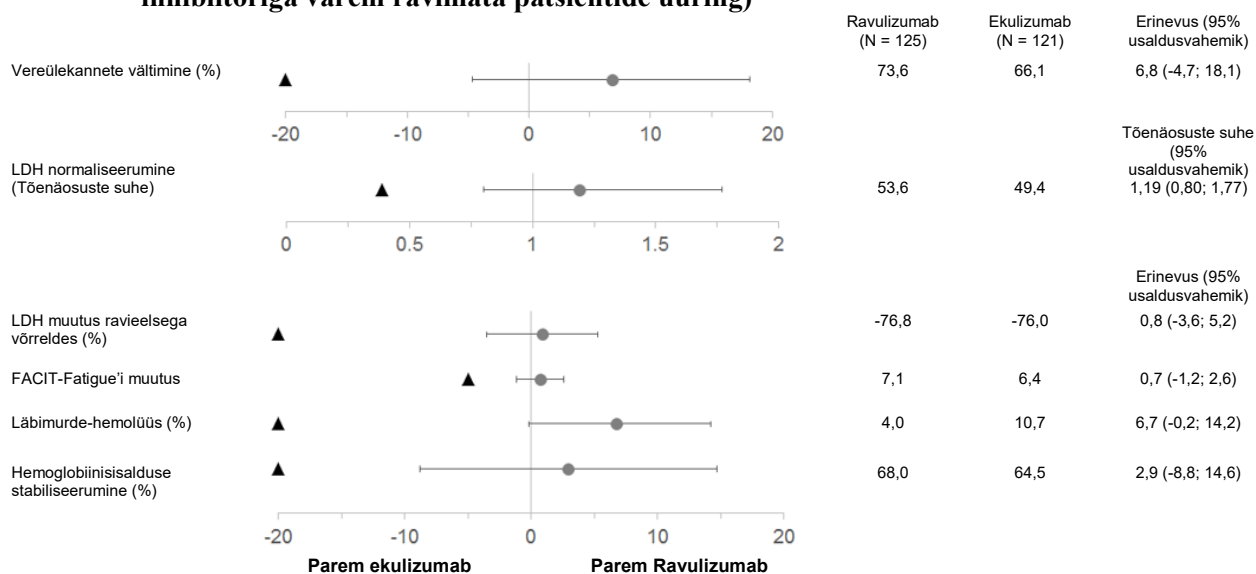
^a Anamneesi põhjal.

^b „Muud“ olid uuringus osaleja andmekaardi kohaselt trombotsütopeeniat, krooniline neeruhaigus ja pantsütopeeniat ja mitu muud seisundit.

Esmased tulemusnäitajad olid vereülekande vältimine ja hemolüüs otseselt mõõdetud LDH sisalduste normaliseerumisena (LDH sisaldused $\leq 1 \times$ normi ülempiirist; LDH normi ülempiir on 246 Ü/l). Põhilised teised tulemusnäitajad olid LDH sisalduste muutus protsentides ravieelsetega võrreldes, elukvaliteedi muutus (FACIT-Fatigue), läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal ja hemoglobiinisalduse stabiliseerumisega patsientide osakaal.

Ravulizumab ei olnud ekulizumabist halvem mõlema esmase tulemusnäitaja osas, milleks olid erütrotsüütide massi ülekannete vältimine uuringuplaanis ettenähtud juhiste kohaselt ja LDH normaliseerumine 29. päevast 183. päevani, ning kõigi 4 põhilise teisese tulemusnäitaja osas (joonis 1).

Joonis 1. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs – täielik analüüsikogum (kompleменти inhibiitoriga varem ravimata patsientide uuring)



Märkus: must kolmnurk näitab mittehalvemuse protsenti ja hallid punktid näitavad hinnangulisi punkte

Märkus: LDH = laktaatdehüdrogenaas; CI = usaldusvahemik.

Ekulizumabiga varem ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide uuring

Ekulizumabiga varem ravitud patsientide uuring oli 26-nädalane mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring 195 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendil, kes olid olnud pärast ravi ekulizumabiga vähemalt 6 kuud kliiniliselt stabiilsed ($LDH \leq 1,5 \times$ normi ülempiirist).

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria haiguslood olid ravulizumabi ja ekulizumabi ravirühmades sarnased. Vereülekannete saamise osas viimase 12 kuu jooksul olid ravulizumabi ja ekulizumabi ravirühm sarnased ning rohkem kui 87% mõlema ravirühma patsientidest ei olnud 12 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist vereülekannet saanud. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria erütrotsüütide klooni suurus kokku oli keskmiselt 60,05%, paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria granulotsüütide klooni suurus kokku oli keskmiselt 83,30% ja paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria monotsüütide klooni suurus kokku oli keskmiselt 85,86%.

Tabelis 5 on esitatud uuringusse kaasatud varem ekulizumabiga ravitud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide ravieelsed andmed, mille kohaselt ravirühmade vahelisi kliiniliselt olulisi erinevusi ei täheldatud.

Tabel 5. Ravielised andmed ekulizumabiga varem ravitud patsientide uuringus

Parameeter	Andmed	Ravulizumab (N = 97)	Ekulizumab (N = 98)
Vanus (aastates) paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria diagnoosimise ajal	Keskmine (standardhälve) Mediaan Min; max	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Vanus (aastates) uuringu esimese infusiooni saamisel	Keskmine (standardhälve) Mediaan Min; max	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Sugu, n (%)	Mehed Naised	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
LDH ravielised sisaldused	Keskmine (standardhälve) Mediaan	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
12 kuu jooksul enne esimest annust erütrotsüütide massi / täisvere ülekandeid saanud patsientide arv	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
12 kuu jooksul enne esimest annust üle kantud erütrotsüütide massi / täisvere ühikute arv	Kokku Keskmine (standardhälve) Mediaan	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Ükskõik millise paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria seisundiga patsiendid ^a enne teadva nõusoleku andmist	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Aneemia		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematuuria või hemoglobiinuuria		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastiline aneemia		34 (35,1)	39 (39,8)
Neerupuudulikkus		11 (11,3)	7 (7,1)
Müelodüsplastiline sündroom		3 (3,1)	6 (6,1)
Raseduse tüsistus		4 (4,1)	9 (9,2)
Muu ^a		14 (14,4)	14 (14,3)

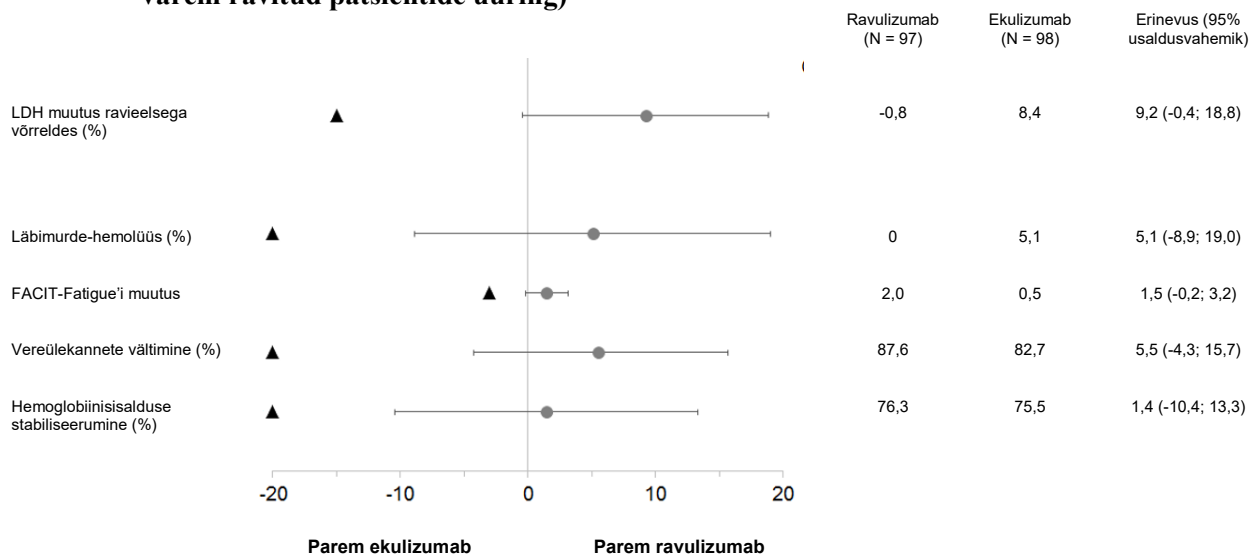
^a Anamneesi põhjal.

^b „Muude“ kategooriasse kuulusid neutropeenia, neerufunktsiooni kahjustus ja trombopeenia, samuti mitu muud seisundit.

Esmane tulemusnäitaja oli hemolüüs, mida mõõdeti LDH sisalduse muutusena protsentides raviellega võrreldes. Teised tulemusnäitajad olid läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal, elukvaliteet (FACIT-Fatigue), vereülekannete vältimine (*transfusion avoidance*, TA) ja stabiliseerunud hemoglobiinisisaldusega patsientide osakaal.

Ravulizumab ei olnud ekulizumabist halvem esmase tulemusnäitaja osas, mis oli LDH normaliseerumine ravielset tasemelt 183. päevani, ning ka kõigi 4 peamise teisese tulemusnäitaja osas (joonis 2).

Joonis 2. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs – täielik analüüsi kogum (ekulizumabiga varem ravitud patsientide uuring)



Märkus: must kolmnurk näitab mittehalvemuse protsente ja hall punkt näitab hinnangulisi punkte.

Märkus: LDH = laktaatdehüdrogenaas; CI = usaldusvahemik.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ultomirisega läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Kuna ravulizumabi manustamisteeks on intravenoosne infusioon ja annustamisvormiks on lahus, loetakse manustatava annuse biosaadavust 100%-liseks. Eeldatav aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) täitub infusiooni lõpetamisel või varsti pärast selle lõpetamist. Terapeutilised kontsentratsioonid stabiilses olekus saavutatakse pärast esimest annust.

Jaotumine

Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel oli uuritud kehakaalul põhineva raviskeemi korral keskmine (standardhälve) jaotumisruumala stabiilses olekus 5,34 (0,92) l.

Biotransformatsioon ja eritumine

Ravulizumab kui immunoglobuliin G (IgG) tüüpi monoklonaalne antikeha metaboliseerub eeldatavalt samal viisil kui ükskõik milline endogeenne IgG (laguneb kataboolsete teede kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks) ja eritub nendega sarnaselt. Ravulizumab sisaldab ainult looduslikke aminohappeid ega oma teadaolevaid aktiivseid metaboliite. Ravulizumabi lõpliku eritumise poolväärtusaja ja kliirensi keskmised (standardhälve) väärtused paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel on vastavalt 49,7 (8,9) päeva ja 0,003 (0,001) l/h.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ravulizumabi farmakokineetika oli uuritud annuste ja raviskeemide vahemikus annusega proportsionaalne ja ajalisel lineaarne.

Eirühmad

Kehakaal

Sama annuse saamisel olid suurema kehakaaluga paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel mediaansed seerumi ravulizumabi kontsentratsioonid madalamad kui väiksema kehakaaluga patsientidel. Soovitused kehakaalul põhinevaks annustamiseks on esitatud lõigu 4.2 tabelis 1.

Soo, rassi, vanuse (geriaatrilised), maksa- või neerukahjustuse mõju kohta ravulizumabi farmakokineetikale ei ole ametlikke uuringuid läbi viidud. Siiski, populatsiooni farmakokineetika hindamisel tervetel vabatahtlikel ja paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga uuringus osalenud patsientidel soo, vanuse, rassi ja maksa- või neerufunktsiooni mõju ravulizumabi farmakokineetikale ei tuvastatud ning seetõttu annuse kohandamist vajalikuks ei peeta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ravulizumabiga ei ole loomade reproduktsioonitoksilisuse uuringuid läbi viidud, kuid hiirtel viidi läbi uuring surrogaataine, komplementi inhibeeriva antikehaga BB5.1. Hiire surrogaataine reproduktsioonitoksilisuse uuringutes selgeid raviga seotud toimeid ega kõrvaltoimeid hiirtele ei täheldatud. Kui emasloomale manustati organogeneesi ajal antikeha, täheldati 230 järglasel, kelle ema oli saanud antikeha suurema annuse (ligikaudu 4 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast ravulizumabi annusest kehakaalu suhtes) kahte reetina düsplaasia juhtu ja ühte nabasonga juhtu; kuid see kontsentratsioon ei suurendanud lootekadusid ega vastsündinute surmajuhtumeid.

Ravulizumabi potentsiaalse genotoksilisuse ja kantserogeensuse hindamiseks ei ole loomadel uuringuid läbi viidud.

Toetudes hiirtel läbi viidud mittekliinilistele hiire surrogaatmolekuli BB5.1 uuringutele, ei ole leitud andmeid kahjuliku toime kohta inimestele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
Dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 80
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Lahjendamiseks võib kasutada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Ravim tuleb kohe pärast lahjendamist ära kasutada. Lahjendatud ravimi keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 24 tunni jooksul temperatuuril 2...8 °C ja kuni 6 tunni jooksul toatemperatuuril.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C)
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

30 ml steriilset kontsentrati punnkorgi ja alumiiniumümbrisega viaalis (I tüüpi klaas).

Pakendis on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga viaal on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ultomiris tuleb lahjendada lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml.

Järgida tuleb aseptilisi töövõtteid.

Ultomiris tuleb valmistada järgnevalt:

1. Määrata kindlaks lahjendatavate viaalide arv, lähtudes konkreetse patsiendi kehakaalust ja määratud annusest, vt lõik 4.2.
2. Enne lahjendamist tuleb viaalides olevat lahust visuaalselt kontrollida; lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi ega sadet. Osakeste või sademe sisaldumisel ei tohi seda lahust kasutada.
3. Sobivast arvust viaalidest tuleb tõmmata välja vajalik ravimi kogus ning lahjendada see infusioonikotis, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust. Vt allolevaid annuse määramistabeleid. Ravimit tuleb segada ettevaatlikult. Seda ei tohi loksutada.
4. Infundeeritava lahuse lõplik kontsentratsioon pärast lahjendamist on 5 mg/ml.
5. Valmistatud lahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist, välja arvatud, kui seda säilitatakse temperatuuril 2...8 °C. Temperatuuril 2...8 °C säilitatud lahjendatud lahusel lasta enne manustamist toatemperatuurini soojeneda. Mitte manustada intravenoosse kiirinfusiooni või boolussüstina. Infusiooni minimaalset kestust vt allolevatest annuse määramistabelitest. Infusiooni peab manustama läbi 0,2 µm filtri.
6. Kui ravimit kohe pärast lahjendamist ei kasutata, ei tohi säilitamisaeg ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C või 6 tundi toatemperatuuril, arvestades ka infusiooni eeldatavat kestust.

Tabel 6. Küllastusannuse määramistabel

Kehakaalu vahemik (kg) ^a	Küllastusannus (mg)	Ultomirise maht (ml)	NaCl süstelahuse maht ^b (ml)	Kogumaht (ml)
≥ 40 kuni < 60	2400	240	240	480
≥ 60 kuni < 100	2700	270	270	540
≥ 100	3000	300	300	600

^a Kehakaal ravi ajal.

^b Ultomirist võib lahjendada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Tabel 7: Säilitusannuse määramistabel

Kehakaalu vahemik (kg) ^a	Säilitusannus (mg)	Ultomirise maht (ml)	NaCl süstelahuse maht ^b (ml)	Kogumaht (ml)
≥ 40 kuni < 60	3000	300	300	600
≥ 60 kuni < 100	3300	330	330	660
≥ 100	3600	360	360	720

^a Kehakaal ravi ajal.

^b Ultomirist võib lahjendada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1371/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: {PP. kuu AAAA}

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu/>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja lepib enne Ultomirise turuletoomist igas liikmesriigis ravimi teabematerjalide ja kontrollitud turustussüsteemi ja sisu ja vormi, sealhulgas teabevahetuskanali, turustusviisid ja programmi muud aspektid kokku iga riigi pädeva ametiasutusega.

Teabematerjalide ja kontrollitud turustussüsteemi eesmärk on teavitada ja juhendada tervishoiutöötajaid/patsiente Ultomirisega seotud valitud ohutusprobleemide avastamise, hoolika jälgimise ja/või nõuetekohase ravi osas.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Ultomiris turule tuuakse, kõigile eeldatavalt Ultomirist raviks määravatele, väljastavatele ja kasutavatele tervishoiutöötajatele ja patsientidele ligipääsu järgmisele teabepaketile, mida levitatakse erialaühenduste kaudu, või nende varustamise selle paketiga:

- arsti teabematerjal
- patsiendi teabepakett

Arsti teabematerjal peab sisaldama:

- ravimi omaduste kokkuvõtet
- juhiseid tervishoiutöötajale

- **Juhised tervishoiutöötajale** peavad sisaldama järgmisi põhipunkte:

- Meningokokkinfektsiooni tekkimise risk, paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel pärast ravimi kasutamise lõpetamist tõsise hemolüüsi tekkimise risk, immunogeensuse, tõsiste infektsioonide, pahaloomuliste kasvujate ja hematoloogiliste kõrvaltoimete risk, kasutamine rasedatel ja imetavatel naistel.
- Ravi ravulizumabiga suurendab *N. meningitidis*'e infektsioonide tekkimise riski.
- Kõiki patsiente tuleb jälgida meningokokkinfektsiooni nähtude suhtes.
- Vajadus vaksineerida patsiendid *Neisseria meningitidis*'e vastu kaks nädalat enne ravulizumabi saamist ja/või anda profülaktilist antibiootikumravi.
- Immunogeensuse tekkimise risk ja nõuanded infusioonijärgseks jälgimiseks.
- Ravulizumabivastaste antikehade tekkimise risk.
- Ravimi kasutamise kohta rasedatel kliinilised andmed puuduvad. Ravulizumabi võib manustada rasedatele ainult sel juhul, kui see on hädavajalik. Efektiivsete rasedustuvastuste vahendite kasutamise vajadus fertiilses eas naistel ravi ajal ja kuni kaheksa kuud pärast ravi. Imetamine tuleb ravi ajal ja kuni kaheksaks kuuks pärast ravi katkestada.
- Tõsise hemolüüsi tekkimise risk pärast ravulizumabi kasutamise katkestamist ning manustamise edasilükkamist, selle kriteeriumid, vajalik ravijärgne jälgimine ja soovitus selle raviks.

- Vajadus selgitada patsientidele järgmist ja veenduda, et nad on aru saanud:
 - ravulizumabraviga kaasnevad riskid (sealhulgas tõsiste infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate ning hematoloogiliste kõrvalekallete tekkimise potentsiaalne risk);
 - meningokokkinfektsiooni tunnused ja sümptomid ja kuidas nende tekkimisel toimida;
 - patsiendi juhendid ja nende sisu;
 - vajadus kanda kaasas patsiendi ohutuskaarti ja öelda kõikidele tervishoiutöötajatele, et ta saab ravulizumabravi;
 - ravieelsete vaksineerimiste / profülaktilise antibiootikumravi nõue.
- Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registri ülevaade ja kuidas patsiente neis registreerida.

Patsiendi teabepakett peab sisaldama:

- pakendi infolehte
- patsiendi juhendit
- patsiendi hoiatuskaarti

• **Patsiendi juhend** peab sisaldama järgmisi põhipunkte:

- Meningokokkinfektsiooni tekkimise risk, paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel pärast ravimi kasutamise lõpetamist tõsise hemolüüsi tekkimise risk, immunogeensuse, tõsiste infektsioonide, pahaloomuliste kasvajate ja hematoloogiliste kõrvalekallete risk, kasutamine rasedatel ja imetavatel naistel.
- Ravi ravulizumabiga suurendab *N. meningitidis*'e infektsioonide tekkimise riski.
- Meningokokkinfektsiooni tunnused ja sümptomid ja vajadus saada kiiresti arstiabi.
- Patsiendi ohutuskaart ja vajadus seda kaasas kanda ja öelda kõikidele tervishoiutöötajatele, et patsient saab ravulizumabravi.
- Ravulizumabravi eelse meningokokivastase vaksineerimise ja/või profülaktilise antibiootikumravi nõue.
- Revulizumabiga seotud immunogeensuse, sealhulgas anafülaksia tekkimise risk ja infusioonijärgse kliinilise jälgimise vajadus.
- Efektivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadus fertiilses eas naistel ravi ajal ja kuni kaheksa kuud pärast ravi ning nõue imetamine ravi ajal ja kuni kaheksaks kuuks pärast ravi katkestada.
- Raske hemolüüsi tekkimise risk pärast ravulizumabi manustamise lõpetamist/edasilükkamist, selle nähud ja sümptomid ning soovitus konsulteerida enne ravulizumabi manustamise lõpetamist/edasilükkamist ravi määrajaga.
- *Neisseria*'ga mitteseotud raskete infektsioonide ja pahaloomuliste kasvajate ja hematoloogiliste kõrvalekallete tekkimise potentsiaalne risk ravulizumabiga ravitavatel paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel.
- Registreerimine paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria registris.

- **Patsiendi ohutuskaart** peab sisaldama järgmisi põhipunkte:
 - meningokokkinfektsiooni tunnused ja sümptomid;
 - hoiatus, et nende tekkimisel tuleb kohe otsida arstiabi;
 - märgi, et patsient kasutab ravulizumabi;
 - tervishoiutöötajale kontaktandmed lisateabe saamiseks.

Müügiloa hoidja saadab üks kord aastas ravi määravatele tervishoiutöötajatele või ravimit väljastavatele apteekritele meeldetuletuse kontrollida tema ravulizumabi saavate patsientide *Neisseria meningitidis*'e vastase (re)vaktsineerimise vajadust.

Müügiloa hoidja tagab igas liikmesriigis, kus Ultomiris turule tuuakse, süsteemi kehtestamise Ultomirise turustamise kontrollimiseks lisaks rutiinsetele riski minimeerimise meetmetele. Enne ravimi väljastamist peavad olema täidetud järgmised nõuded:

- Kirjaliku kinnituse esitamine patsiendi vaktsineerimise kohta kõigi saadaval olevate meningokokkinfektsiooni *N. meningitidis*'e serotüüpide vastu ja/või profülaktilise antibiootikumravi saamise kohta riigi vaktsineerimisjuhiste kohaselt.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Karbi etikett

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ultomiris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat
Ravulizumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 30 ml viaal sisaldab 300 mg ravulizumabi.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega on lahuse lõplik kontsentratsioon 5 mg/ml.

3. ABIAINED

Naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat, naatriumkloriid, polüsorbaat 80 ja süstevesi.
Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosseks manustamiseks pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1371/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Ühekordselt kasutatav I tüüpi klaasist viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ultomiris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat.
Ravulizumab
Intravenosseks manustamiseks pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30 ml
5 mg/ml pärast lahjendamist

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ultomiris 300 mg infusioonilahuse kontsentraat Ravulizumab

Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, või apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ultomiris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ultomirise kasutamist
3. Kuidas Ultomirist kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ultomirist säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ultomiris ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Ultomiris

Ultomiris on ravim, mis sisaldab toimeainena ravulizumabi ja kuulub monoklonaalsete antikehade ravimirühma, mis seonduvad kehas spetsiifilise põletikku põhjustava sihtmärgiga. Ravulizumab on mõeldud seonduma komplemendi valguga C5, mis kuulub komplemendisüsteemiks nimetatavasse keha kaitsesüsteemi.

Milleks Ultomirist kasutatakse

Ultomirist kasutatakse paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel on komplemendi süsteem üliaktiivne ja ründab vere punaliblesid, mis võib põhjustada vererakkude arvu vähenemist (aneemia), väsimust, funktsioneerimiseraskusi, valu, kõhuvalu, tumedat uriini, õhupuudust, neelamisraskust, erektsioonihäireid vereklompide tekkimist. Seondues valguga C5 ja blokeerides seda, võib see ravim takistada komplemendi valkudel vererakkude ründamist ja sellega leevendada haiguse sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Ultomirise kasutamist

Ärge alustage Ultomirise kasutamist:

- kui olete ravulizumabi, hiire toodetest valmistatud valkude, teiste monoklonaalsete antikehade või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teid ei ole meningokokkinfektsiooni vastu vaksineeritud;
- kui teil on meningokokkinfektsioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ultomirise kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Meningokokk- ja teiste *Neisseria* infektsioonide sümptomid

Kuna see ravim blokeerib komplemendisüsteemi, mis on osa keha infektsioonidevastasest kaitsesüsteemist, suurendab Ultomirise kasutamine teil *Neisseria meningitidis*'e põhjustatud meningokokkinfektsiooni tekke riski. Need on rasked ajukestade (kelmete) infektsioonid, mis võivad veres ja kehas edasi levida (sepsis).

Enne Ultomirise kasutamise alustamist pidage nõu oma arstiga, et saaksite kindlasti vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist *Neisseria meningitidis*'e vastase vaktsineerimise. Kui teid ei saa 2 nädalat varem vaktsineerida, määrab arst teile antibiootikume infektsiooniriski vähendamiseks kuni 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest. Veenduge, et teie meningokokkivastane vaktsineerimine kehtib. Peate ka võtma arvesse, et vaktsineerimine ei pruugi seda tüüpi infektsiooni alati ära hoida. Riiklike soovitude kohaselt võib teie arst pidada vajalikuks rakendada teil infektsioonide vältimiseks täiendavaid meetmeid.

Meningokokkinfektsiooni sümptomid

Kuna Ultomirist saavatel patsientidel on tähtis meningokokkinfektsiooni kiiresti ära tunda ja ravida, antakse teile alati kaasaskandmiseks patsiendi hoiatuskaart, millel on loetletud meningokokkinfektsiooni/-sepsise iseloomulikud tunnused ja sümptomid.

Kui teil tekib ükskõik milline alljärgevatest sümptomitest, peate kohe oma arsti sellest teavitama:

- peavalu koos iivelduse või oksendamisega;
- peavalu ja palavik;
- peavalu ja kaela või selja jäikus;
- palavik;
- palavik ja lööve;
- segasus;
- lihasvalud koos gripilaadsete sümptomitega;
- silmade valgustundlikkus.

Meningokokkinfektsiooni ravi reisimise ajal

Kui reisite piirkonda, kus te ei saa oma arsti poole pöörduda või ei saa ajutiselt ravi, võib teie arst teile kaasavõtmiseks *Neisseria meningitidis*'e vastu antibiootikumi välja kirjutada. Eespool kirjeldatud sümptomite tekkimisel võite vastavalt juhistele antibiootikumi võtta. Peate siiski niipea kui võimalik arsti poole pöörduma, isegi juhul, kui tunnete end pärast antibiootikumi võtmist paremini.

Infektsioonid

Teavitage oma arsti enne Ultomirise võtmist, kui teil on infektsioone.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Ultomirise manustamisel võivad teil tekkida infusiooniga (tilguti) seotud reaktsioonid, nagu peavalu, alaseljavalu ja infusiooniga seotud valu.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18 aasta vanustele lastele, sest selle ohutuse ja efektiivsuse kohta sellel rühmal andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Ultomiris

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Fertiilses eas naised

Ravimi toimed sündimata lapsele ei ole teada. Seetõttu peavad rasestumisvõimelised naised kasutama ravi ajal ja kuni 8 kuud pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus/imetamine

Utomirist ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

See ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Utomiris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega i.v. manustamiseks 2,65 g naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes 720 ml maksimaalses annuses. See on võrdne 133%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Seda peate võtma arvesse, kui teil on piiratud naatriumisaldusega dieet.

3. Kuidas Utomirist kasutada

Teie arst manustab teile vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist Utomirisega meningokokkinfektsioonide vastast vaktsiini, kui seda ei ole teile varem manustatud või kui teie vaktsineerimine enam ei kehti. Kui teid ei saa vaktsineerida vähemalt 2 nädalat enne ravi alustamist Utomirisega, määrab arst teile antibiootikumi infektsiooniriski vähendamiseks 2 nädala möödumiseni vaktsineerimisest.

Juhised õigeks kasutamiseks

Utomirist manustatakse infusioonina (tilgutiga) veeni. Infusiooni kestus on ligikaudu 2 tundi.

Teie arst arvutab manustatava annuse teie kehakaalu põhjal, nagu näidatud tabelis 1. Teie esimest annust nimetatakse küllastusannuseks. Kahe nädala möödumisel teie küllastusannusest manustatakse teile Utomirise säilitusannus, mida seejärel korratakse iga 8 nädala järel.

Kui olete varem saanud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria raviks teist ravimit, Solirist, tuleb küllastusannus manustada 2 nädala möödumisel Solirise viimasest infusioonist.

Tabel 1. Utomirise annustamisskeem kehakaalu põhjal

Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)
40 kuni vähem kui 60	2400	3000
60 kuni vähem kui 100	2700	3300
üle 100	3000	3600

Kui te saate Utomirist rohkem kui ette nähtud

Kui arvate, et teile on ekslikult manustatud suurem Utomirise annus kui ette nähtud, pöörduge nõu küsimiseks oma arsti poole.

Kui unustate Utomirise saamiseks kohale tulla

Kui unustate kohale tulla, võtke nõu küsimiseks kohe ühendust oma arstiga ja vt allpool lõiku „Kui te lõpetate Utomirise kasutamise“.

Kui te lõpetate Utomirise kasutamise

Ravi katkestamisel või lõpetamisel Utomirisega võivad teie paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria sümptomid raskemini tagasi tulla. Arst arutab teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja selgitab sellega seotud riske. Teie arst soovib teid vähemalt 16 nädalat hoolikalt jälgida.

Ravi katkestamisega Utomirisega seotud riskide hulka kuulub vere punaliblede ulatuslikum hävimine, mis võib põhjustada:

- vere punaliblede arvu olulist vähenemist (aneemiat);
- segasust või tähelepanuvõime muutust;
- valu rinnus või stenokardiat;

- seerumi kreatiniinisalduse tõusu (neeruprobleemid) või
- tromboosi (vereklombid).

Kui teil tekib nimetatud sümptomeid, pidage nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enne ravi Ultomirisega arutab arst teiega võimalikke kõrvaltoimeid ja selgitab sellega seotud riske ja kasu.

Kõige tõsisem kõrvaltoime oli meningokokkinfektsioon/-sepsis.

Kui teil tekib ükskõik milliseid meningokokkinfektsiooni sümptomeid (vt lõigus 2 „Meningokokkinfektsiooni sümptomid“), peate oma arsti sellest kohe teavitama.

Kui te ei ole allpool märgitud kõrvaltoimete tähenduses kindel, paluge oma arstil neid endale selgitada.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- peavalu
- ülemiste hingamisteede infektsioon
- nohu (nasofarüngiit)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- pearinglus
- oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, düspepsia, lööve, nahasügelus
- seljavalu, liigesevalu (aralgia), lihasevalu (müalgia) ja lihasspasmid
- palavik, gripilaadne haigus, külmavärinad, väsimustunne (kurnatus, asteenia)
- meningokokkinfektsioon, meningokokksepsis

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ultomirist säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast lahjendamist naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega tuleb ravim kohe ära kasutada.

Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi külmkapis või kuni 6 tundi toatemperatuuril.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ultomiris sisaldab

- Toimeaine on ravulizumab (300 mg/30 ml viaalis, mis vastab 10 mg/ml).
 - Teised koostisosad on:
 - naatriumdivesinikfosfaatdihüdraat
 - dinaatriumvesinikfosfaatdihüdraat
 - naatriumkloriid
 - polüsorbaat 80
- Lahusti: süstevesi

Ravim sisaldab naatriumi (vt lõik 2 „Ultomiris sisaldab naatriumi“).

Kuidas Ultomiris välja näeb ja pakendi sisu

Ultomiris on saadaval infusioonilahuse kontsentraadina (30 ml viaali kohta – pakendis 1 tk).

Ultomiris on selge kuni poolläbipaistev, valkjane, praktiliselt osakestevaba lahus.

Müügiloa hoidja

Alexion Europe SAS
1-15, avenue Edouard Belin
92500 Rueil-Malmaison
Prantsusmaa

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Kasutamishüpsed tervishoiutöötajatele Ultomirise käsitlemine

1- Kuidas Ultomirist tarnitakse?

Üks Ultomirise vial sisaldab 300 mg toimeainet 30 ml ravimilahuses.

2- Enne manustamist

Lahjendamisel tuleb järgida hea tava reegleid, eelkõige aseptilist tehnikat.

Ultomirise peab manustamiseks ette valmistama kvalifitseeritud tervishoiutöötaja, kasutades aseptilist tehnikat.

- Ultomirise lahust tuleb kontrollida nähtavate osakeste puudumise ja värvimuutuse suhtes.
- Tõmmata vajalik Ultomirise kogus vialide(de)st välja, kasutades steriilset süstalt.
- Kanda soovitatav annus infusioonikotti.
- Lahjendada Ultomiris lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml (algne kontsentratsioon jagatud 2-ga), lisades infusioonile sobiva koguse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust allpool tabelis esitatud juhiste kohaselt.

Tabel 1. Küllastusannuse määramistabel

Kehakaalu vahemik (kg) ^a	Küllastusannus (mg)	Ultomirise maht (ml)	NaCl süstelahuse maht ^b (ml)	Kogumaht (ml)	Infusiooni minimaalne kestus Minutid (tunnid)
≥ 40 kuni < 60	2400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 kuni < 100	2700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3000	300	300	600	108 (1,8)

^a Kehakaal ravi ajal

^b Ultomirist võib lahjendada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega

Tabel 2. Säilitusannuse määramistabel

Kehakaalu vahemik (kg) ^a	Säilitusannus (mg)	Ultomirise maht (ml)	NaCl süstelahuse maht ^b (ml)	Kogumaht (ml)	Infusiooni minimaalne kestus Minutid (tunnid)
≥ 40 kuni < 60	3000	300	300	600	140 (2,4)
≥ 60 kuni < 100	3300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3600	360	360	720	132 (2,2)

^a Kehakaal ravi ajal

^b Ultomirist võib lahjendada ainult naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega

- Liigutage infusioonikotti lahjendatud Ultomirise lahusega ettevaatlikult, et tagada ravimi põhjalik segunemine. Ultomirist ei tohi loksutada.
- Lahjendatud lahusel tuleb lasta enne manustamist soojeneda ligikaudu 30 minuti jooksul toatemperatuurini (18...25 °C).
- Lahjendatud lahust ei tohi soojendada mikrolaineahjus ega muu soojusallikaga peale toatemperatuuri.
- Vialidesse jäänud kasutamata ravim tuleb ära visata, sest see ei sisalda säilitusaineid.
- Valmistatud lahus tuleb manustada kohe pärast valmistamist. Infusiooni tuleb manustada läbi 0,2 µm filtri.
- Kui ravimit kohe pärast lahjendamist ei kasutata, ei tohi säilitamisaeg ületada 24 tundi, hoides temperatuuril 2...8 °C või 6 tundi toatemperatuuril, arvestades ka infusiooni eeldatavat kestust.

3- Manustamine:

- Mitte manustada Ultomirist intravenoosse kiirinfusiooni või boolussüstina.

- Ultomirist võib manustada ainult intravenoosse infusioonina.
- Lahjendatud Ultomirise lahust tuleb manustada intravenoosse infusioonina ligikaudu 2 tunni jooksul süstla-tüüpi pumba või infusioonipumba abil. Lahjendatud Ultomirise lahust ei ole vaja manustamise ajal valguse eest kaitsta.

Patsienti tuleb jälgida ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Kui Ultomirise manustamise ajal tekib kõrvaltoime, võib arst infusioonikiirust aeglustada või infusiooni lõpetada.

4- Käsitlemise ja säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2...8 °C). Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED SARNASUSE JA ERANDI KOHTA

Euroopa Raviameti järeldused:

- **Sarnasus**

Inimravimite komitee on arvamusel, et Ultomiris on komisjoni määruse (EÜ) nr 847/2000 artikli 3 mõistes sarnane müügiloa saanud harvikravimitega, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.

- **Erand**

Inimravimite komitee on arvamusel, et määruse (EÜ) nr 141/2000 artikli 8 kohaselt kehtib järgmine sama määruse artikli 8 lõikes 3 sätestatud erand, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes:

Solirise müügiloa hoidja on taotlejale andnud oma nõusoleku.