



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/162681/2023  
EMA/H/C/004954

## Ultomiris (*ravulizumab*)

Pregled informacija o lijeku Ultomiris i zašto je odobren u EU-u

### Što je Ultomiris i za što se koristi?

Ultomiris je lijek koji se koristi za liječenje:

- odraslih i djece s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg koji imaju paroksizmalnu noćnu hemoglobinuriju (PNH), bolest kod koje imunosni sustav napada i oštećuje crvene krvne stanice, što rezultira anemijom (niskim brojem crvenih krvnih stanica), trombozom (krvnim ugrušcima u krvnim žilama), pancitopenijom (niskim brojem krvnih stanica) i tamnim urinom
- odraslih i djece s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg koji imaju atipični hemolitičko-uremijski sindrom (aHUS), bolest kod koje imunosni sustav uzrokuje oštećenje koje dovodi do anemije, trombocitopenije (smanjenja broja trombocita, tjelešaca koja pomažu pri zgrušavanju krvi) i zatajenja bubrega
- odraslih osoba s generaliziranom mijastenijom gravis (gMG), bolešću kod koje imunosni sustav napada i oštećuje receptore na spoju živaca i mišićnih stanica, što uzrokuje slabost mišića i umor
- odraslih osoba s poremećajima iz spektra optičkog neuromijelitisa (engl. *neuromyelitis optica spectrum disorders* – NMOSD), upalnih poremećaja koji uglavnom zahvaćaju vidni živac (koji povezuje oko s mozgom) i leđnu moždinu. To dovodi do oštećenja vida, gubitka osjeta, gubitka kontrole nad mjehurom, slabosti i paralize ruku i nogu.

Kod PNH-a Ultomiris se primjenjuje u bolesnika sa simptomima koji upućuju na visoku aktivnost bolesti ili koji su liječeni ekulizumabom (drugim lijekom za liječenje PNH-a i aHUS-a) tijekom najmanje posljednjih šest mjeseci i za koje postoje dokazi da je liječenje djelotvorno.

Kod aHUS-a Ultomiris se primjenjuje u bolesnika koji prethodno nisu primali inhibitore komplementa (kao što je ekulizumab) ili koji su primali ekulizumab najmanje tri mjeseca i za koje postoje dokazi da je liječenje djelotvorno.

U slučaju gMG-a Ultomiris se daje s drugim lijekovima u bolesnika čiji imunosni sustav proizvodi određeno protutijelo (vrstu proteina) protiv ciljnog mjesta na mišićnim stanicama koje se naziva acetilkolinški receptor.

Kod NMOSD-a Ultomiris se primjenjuje u bolesnika koji imaju protutijela na protein akvaporin-4 (AQP4).

---

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



Ultomiris sadrži djelatnu tvar ravulizumab.

## Kako se Ultomiris primjenjuje?

Lijek se izdaje samo na recept i mora se primjenjivati pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s bubrežnim poremećajima i poremećajima živčanog sustava ili krvi.

Ultomiris se primjenjuje infuzijom (ukapavanjem) u venu. U slučaju PNH-a i aHUS-a Ultomiris se može davati i kao potkožna injekcija.

Za bolesti PNH, gMG i NMOSD riječ je o cjeloživotnoj terapiji. Kod aHUS-a lijek se primjenjuje najmanje šest mjeseci, no liječnik će razmotriti trajanje liječenja za svakog bolesnika posebno. Tijekom infuzije i najmanje jedan sat nakon nje bolesnici su pod nadzorom radi utvrđivanja mogućih reakcija. U slučaju bilo kakvih reakcija na infuziju, liječnik je može usporiti ili prekinuti.

Za više informacija o primjeni lijeka Ultomiris pročitajte uputu o lijeku odnosno obratite se liječniku ili ljekarniku.

## Kako djeluje Ultomiris?

Djelatna tvar lijeka Ultomiris, ravulizumab, monoklonsko je protutijelo (vrsta proteina) koje se veže na protein C5 komplementa, koji je dio imunskog sustava koji se naziva „sustav komplementa“.

U slučaju PNH-a, aHUS-a, gMG-a i NMOSD-a proteini sustava komplementa prekomjerno su aktivni, što uzrokuje uništavanje crvenih krvnih stanica kod PNH-a, stvaranje krvnih ugrušaka u malim krvnim žilama u cijelom tijelu (trombotična mikroangiopatija) kod aHUS-a, oštećenje receptora na spoju živaca i mišića, što rezultira mišićnom slabošću kod gMG-a, kao i oštećenje živčanih stanica uočeno u bolesnika s NMOSD-om. Onemogućavajući djelovanje proteina C5 komplementa Ultomiris sprječava imunski sustav da ošteti stanice i time pomaže u kontroli simptoma tih bolesti.

## Koje su koristi od lijeka Ultomiris utvrđene u ispitivanjima?

### Paroksizmalna noćna hemoglobinurija

U dvama ispitivanjima Ultomiris se u odraslih osoba pokazao jednako učinkovitim kao i ekulizumab u pogledu smanjenja raspada crvenih krvnih stanica i izbjegavanju potrebe za transfuzijama u bolesnika s PNH-om.

U prvom ispitivanju 246 bolesnika s PNH-om koji prethodno nisu bili na terapiji inhibitorom komplementa poput ekulizumaba primali su ili Ultomiris ili ekulizumab. Nakon šest mjeseci terapije uočene su slične koristi u obje skupine, pri čemu dvije trećine ili više bolesnika (74 % onih koji su primali Ultomiris i 66 % onih koji su primali ekulizumab) nisu trebali transfuziju crvenih krvnih stanica. Nadalje, oko polovice bolesnika u obje skupine postiglo je normalne razine enzima LDH u krvi.

U drugom ispitivanju na 195 bolesnika s PNH-om koji nisu imali simptome nakon barem šest mjeseci terapije ekulizumabom, bolesnici su ili nastavili s terapijom ekulizumabom ili su prešli na Ultomiris. Promjena razine LDH-a u krvi nakon šest mjeseci terapije bila je slična u obje skupine. Nadalje, nijedan od bolesnika liječenih lijekom Ultomiris nije iskusio naglo pogoršanje simptoma tijekom tog razdoblja, u usporedbi s pet bolesnika koji su nastavili primati ekulizumab.

Treće ispitivanje koje je u tijeku pokazalo je slične koristi od lijeka Ultomiris u 13 bolesnika u dobi između 9 i 17 godina koji prethodno nisu bili liječeni inhibitorom komplementa ili je njihovo stanje bilo stabilno kad su primali terapiju ekulizumabom. Nakon šest mjeseci liječenja, 3 od 5 prethodno neliječenih bolesnika i 4 od 8 bolesnika koji su primali ekulizumab imalo je normalne razine LDH-a.

Nadalje, 3 od 5 prethodno neliječenih bolesnika i nijedan od 8 prethodno liječenih bolesnika nisu trebali transfuziju krvi tijekom liječenja. Tvrtka je također dostavila popratne podatke kako bi pokazala da je način na koji lijek djeluje i na koji se distribuira u organizmu sličan u djece i odraslih.

Dodatno ispitivanje provedeno među 128 bolesnika s PNH-om pokazalo je da je lijek Ultomiris primijenjen injekcijom pod kožu jednako učinkovit kao i kada se primjenjuje infuzijom.

### **Atipični hemolitičko-uremijski sindrom**

Lijek Ultomiris pokazao se učinkovitim u ublažavanju simptoma aHUS-a u dvama glavnim ispitivanjima. U ispitivanjima se promatrao broj bolesnika koji su postigli „potpuni odgovor trombotične mikroangiopatije (TMA)“, što znači bolesnika s razinama trombocita i LDH-a unutar normalnog raspona, te poboljšanje kreatinina u serumu (marker funkcije bubrega) od najmanje 25 % tijekom šest mjeseci liječenja.

U prvom ispitivanju 30 od 56 odraslih osoba i adolescenata (54 %) s aHUS-om koji ranije nisu bili liječeni inhibitorom komplementa postigli su potpuni odgovor TMA-a. Drugo ispitivanje obuhvatilo je djecu i adolescente koji nisu prethodno liječeni inhibitorom komplementa ili koji su primili ekulizumab. U ovom je ispitivanju 14 od 18 bolesnika (78 %) imalo potpuni odgovor TMA-a. U djece mlađe od 2 godine nije bilo dovoljno podataka da bi se dokazala učinkovitost lijeka Ultomiris u djece tjelesne težine manje od 10 kg.

### **Generalizirana mijastenija gravis**

Lijek Ultomiris uspoređen je s placebo (prividnim liječenjem) u jednom glavnom ispitivanju koje je obuhvatilo 175 odraslih bolesnika koji su imali simptome unatoč tome što su primili standardnu terapiju za svoju bolest. Primjenom lijeka Ultomiris ublaženi su simptomi bolesnika i poboljšala se njihova sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti, što su pokazali rezultati standardnog sustava ocjenjivanja pod nazivom MG-ADL, kojim se mjeri učinak bolesti na svakodnevne aktivnosti bolesnika. Raspon ljestvice je od 0 do 24, a viši rezultati upućuju na teže simptome. Nakon 26 tjedana primjene lijeka Ultomiris rezultat MG-ADL smanjio se za 3,1 bod, dok je primjena placeba dovela do smanjenja od 1,4 boda.

### **Poremećaji iz spektra optičkog neuromijelitisa**

Jedno ispitivanje (u tijeku) u kojem sudjeluje 58 odraslih osoba s NMOSD-om koje su imale protutijela na protein AQP4 pokazalo je da je lijek Ultomiris učinkovit u smislu produljenja razdoblja između relapsa (pogoršanja simptoma bolesti NMOSD). Tijekom prve faze ispitivanja, koja je trajala od 50 tjedana do dvije i pol godine (ovisno o tome kada je bolesnik prvi put ušao u ispitivanje), u bolesnika koji su primali lijek Ultomiris nije bilo pogoršanja simptoma.

## **Koji su rizici povezani s lijekom Ultomiris?**

Potpuni popis nuspojava i ograničenja povezanih s lijekom Ultomiris potražite u uputi o lijeku.

Najčešće nuspojave lijeka Ultomiris (koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba) jesu proljev, nazofaringitis (upala nosa i grla), infekcije gornjih dišnih putova (infekcije nosa i grla) i glavobolja. Najozbiljnija nuspojava je meningokokna infekcija, koju uzrokuje bakterija *Neisseria meningitidis* koja može izazvati meningitis i otrovanje krvi.

Bolesnici na terapiji lijekom Ultomiris skloniji su infekcijama, uključujući ozbiljnu meningokoknu infekciju, stoga se Ultomiris ne smije primjenjivati u bolesnika s postojećom meningokoknom infekcijom. Ne smije se primjenjivati u bolesnika koji protiv te infekcije nisu cijepljeni, osim ako uzimaju odgovarajuće antibiotike za smanjenje rizika od infekcije. Bolesnici bi trebali uzimati antibiotike tijekom dva tjedna nakon cijepljenja.

## Zašto je lijek Ultomiris odobren u EU-u?

Ultomiris je jednako učinkovit kao i ekulizumab u liječenju bolesnika s PNH-om u smanjenju razgradnje crvenih krvnih stanica i izbjegavanju potrebe za transfuzijom. Iako nisu bili dostupni podaci za bolesnike s tjelesnom težinom manjom od 30 kg, i u tih bolesnika očekivale su se slične koristi. Doziranje u bolesnika s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg moglo bi se temeljiti na doziranju u slučaju aHUS-a i dodatnim dokazima iz drugih ispitivanja.

Kad je riječ o liječenju aHUS-a, lijek Ultomiris nije uspoređen s ekulizumabom, no Europska agencija za lijekove zaključila je na temelju dostavljenih podataka da su koristi u odraslih osoba i djece s tjelesnom težinom od najmanje 10 kg klinički važne. Agencija je također zamijetila da Ultomiris ima praktičniji raspored liječenja od ekulizumaba (jedna infuzija svakih osam tjedana umjesto svaka dva tjedna). U pogledu sigurnosti, Ultomiris ima slične nuspojave kao i ekulizumab.

U slučaju gMG-a Ultomiris je bio djelotvorniji od placeba u pogledu kontrole simptoma bolesti, kako su pokazali rezultati ispitivanja u kojima su se mjerile ocjene bolesnika i liječnika o učinku terapije na utjecaj bolesti u smislu sposobnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti. Agencija je također zaključila da je manje vjerojatno da će bolesnici koji primaju lijek Ultomiris doživjeti pogoršanje bolesti i da će im biti potrebna hospitalizacija ili simptomatska terapija u odnosu na bolesnike koji su primali placebo. U pogledu sigurnosti primjene lijeka Ultomiris za liječenje bolesnika s gMG-om nisu utvrđene nikakve nove nuspojave.

Kod NMOSD-a lijek Ultomiris pokazao se učinkovitim u produljenju vremena između relapsa, a nuspojave su bile slične onima uočenima kod drugih primjena lijeka.

Stoga je Agencija zaključila da koristi od lijeka Ultomiris nadmašuju s njim povezane rizike te da lijek može biti odobren za primjenu u EU-u.

## Koje se mjere poduzimaju kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Ultomiris?

Tvrtka koja lijek Ultomiris stavlja u promet mora osigurati dostupnost lijeka samo onim bolesnicima čiji su liječnici dali pisanu izjavu da su bolesnici cijepljeni ili da uzimaju antibiotsku terapiju za sprječavanje meningokokne bolesti. Također, tvrtka će propisivačima lijeka i bolesnicima osigurati informacije o sigurnoj primjeni lijeka, a propisivačima lijeka i ljekarnicima poslat će podsjetnike da provjere je li za bolesnike koji primaju lijek Ultomiris potrebno ponovno cijepljenje. Bolesnici će također dobiti posebnu karticu koja sadrži pojašnjenja simptoma meningokokne infekcije te ih upućuje da odmah potraže medicinsku pomoć ako uoče znakove te infekcije.

Preporuke i mjere opreza kojih se zdravstveni radnici i bolesnici trebaju pridržavati u cilju sigurne i učinkovite primjene lijeka Ultomiris također se nalaze u sažetku opisa svojstava lijeka i u uputi o lijeku.

Kao i za sve lijekove, podatci o primjeni lijeka Ultomiris kontinuirano se prate. Nuspojave prijavljene za lijek Ultomiris pažljivo se procjenjuju i poduzimaju se sve potrebne mjere za zaštitu bolesnika.

## Ostale informacije o lijeku Ultomiris

Za lijek Ultomiris izdano je odobrenje za stavljanje u promet koje je na snazi u EU-u od 2. srpnja 2019.

Više informacija o lijeku Ultomiris nalazi se na mrežnom mjestu Agencije:

[ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris](https://ema.europa.eu/medicines/human/EPAR/ultomiris).

Pregled informacija posljednji je put ažuriran u 6. 2023.