

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát na infúzny roztok
Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát na infúzny roztok
Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ultomiris obsahuje ravulizumab vyrobený v kultúre ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO, *Chinese Hamster Ovary*) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s objemom 3 ml obsahuje 300 mg ravulizumabu (100 mg/ml).
Po zriedení je výsledná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 50 mg/ml.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom:
Sodík (4,6 mg v injekčnej liekovke s objemom 3 ml)

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s objemom 11 ml obsahuje 1 100 mg ravulizumabu (100 mg/ml).
Po zriedení je výsledná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 50 mg/ml.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom:
Sodík (16,8 mg v injekčnej liekovke s objemom 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka s objemom 30 ml obsahuje 300 mg ravulizumabu (10 mg/ml).
Po nariadení je výsledná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 5 mg/ml.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom:
Sodík (115 mg v injekčnej liekovke s objemom 30 ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentrát na infúzny roztok

Priehľadný, číry až žltkastý roztok, pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

Číry až priehľadný roztok jemne belavej farby, pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Paroxysmálna nočná hemoglobínúria (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH)

Ultomiris je indikovaný dospelým pacientom a pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou na liečbu PNH:

- pacientom s hemolýzou, s klinickým príznakom (klinickými príznakmi) poukazujúcim (poukazujúcimi) na vysokú aktivitu ochorenia.
- pacientom, ktorí sú klinicky stabilní po liečbe ekulizumabom počas minimálne uplynulých 6 mesiacov.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (*atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS)

Ultomiris je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom s telesnou hmotnosťou 10 kg alebo vyššou na liečbu aHUS, ktorí predtým nepodstúpili liečbu inhibítorom komplementu alebo sa najmenej 3 mesiace liečili ekulizumabom a mali preukázanú odpoveď na ekulizumab.

Generalizovaná myasténia gravis (*generalized myasthenia gravis*, gMG)

Ultomiris ako doplnková terapia k štandardnej terapii je indikovaný dospelým pacientom na liečbu gMG, ktorí majú pozitívne protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR).

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (*neuromyelitis optica spectrum disorder*, NMOSD)

Ultomiris je indikovaný dospelým pacientom na liečbu NMOSD, ktorí majú pozitívne protilátky proti aquaporínu-4 (*anti-aquaporin 4*, AQP4) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ravulizumab musí podávať zdravotnícky pracovník a musí sa podávať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými, renálnymi, neuromuskulárnymi alebo zápalovými neurologickými ochoreniami.

Dávkovanie

Dospelí pacienti s PNH, aHUS, gMG alebo NMOSD

Odporúčaný dávkovací režim pozostáva z nasycovacej dávky, po ktorej nasleduje udržiavacie dávkovanie, podávané intravenóznou infúziou. Dávky, ktoré sa majú podávať, závisia od telesnej hmotnosti pacienta, ako je uvedené v tabuľke 1. Dospelým pacientom (vo veku ≥ 18 rokov) sa majú udržiavacie dávky podávať v intervale jedenkrát každých 8 týždňov, začína sa 2 týždne po podaní nasycovacej dávky.

Dávkovací režim sa môže príležitostne odchýliť od naplánovaného dňa podania infúzie o ± 7 dní (s výnimkou prvej udržiavacej dávky ravulizumabu) za predpokladu, že sa nasledujúca dávka podá podľa pôvodného rozpisu.

Tabuľka 1: Dávkovací režim ravulizumabu v závislosti od telesnej hmotnosti pre dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou alebo rovnou 40 kg

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg)	Nasycovacia dávka (mg)	Udržiavacia dávka (mg)*	Interval dávok
≥ 40 až < 60	2 400	3 000	každých 8 týždňov
≥ 60 až < 100	2 700	3 300	každých 8 týždňov
≥ 100	3 000	3 600	každých 8 týždňov

*Prvá udržiavacia dávka sa podáva 2 týždne po nasycovacej dávke

Inštrukcie na začatie liečby u pacientov bez predchádzajúcej liečby inhibítormi komplementu alebo tých, ktorí prechádzajú z ekulizumabu alebo subkutánnej formy injekčného roztoku ravulizumabu sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Inštrukcie na začatie liečby ravulizumabom

Populácia	Na hmotnosti závislá nasycovacia dávka intravenózneho ravulizumabu	Čas prvej udržiavacej na hmotnosti závislej dávky intravenózneho ravulizumabu
V súčasnosti bez liečby ravulizumabom alebo ekulizumabom	Na začiatku liečby	2 týždne po nasycovacej dávke intravenózneho ravulizumabu
V súčasnosti na liečbe ekulizumabom	V čase ďalšej plánovanej dávky ekulizumabu	2 týždne po nasycovacej dávke intravenózneho ravulizumabu
V súčasnosti na liečbe subkutánnou formou ravulizumabu*	Neaplikovateľné	1 týždeň po poslednej udržiavacej dávke subkutánneho ravulizumabu

*Len dospelí pacienti s PNH alebo aHUS

Pediatrickí pacienti s PNH alebo aHUS

Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg

Títo pacienti majú byť liečení v súlade s odporúčaniami pre dospelých (pozri tabuľku 1).

Pediatrickí pacienti s telesnou hmotnosťou ≥ 10 kg až < 40 kg

Dávky podľa telesnej hmotnosti a interval dávok pre pediatrických pacientov s ≥ 10 kg až < 40 kg sú uvedené v tabuľke 3.

U pacientov prechádzajúcich z ekulizumabu na ravulizumab sa má nasycovacia dávka ravulizumabu podať 2 týždne po poslednej infúzii ekulizumabu a udržiavacie dávky sa majú potom podávať podľa dávkovacieho režimu na základe telesnej hmotnosti ako je uvedené v tabuľke 3, so začiatkom podávania 2 týždne po podaní nasycovacej dávky.

Tabuľka 3: Dávkovací režim ravulizumabu podľa telesnej hmotnosti pre pediatrických pacientov s PNH alebo s aHUS s telesnou hmotnosťou nižšiu ako 40 kg

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg)	Nasycovacia dávka (mg)	Udržiavacia dávka (mg)*	Interval dávok
≥ 10 až < 20	600	600	každé 4 týždne
≥ 20 až < 30	900	2 100	každých 8 týždňov
≥ 30 až < 40	1 200	2 700	každých 8 týždňov

*Prvá udržiavacia dávka sa podáva 2 týždne po nasycovacej dávke

Ravulizumab sa neskúmal u pediatrických pacientov s PNH s telesnou hmotnosťou nižšou ako 30 kg. Odporúčané dávkovanie pre týchto pacientov vychádza z dávkovania používaného pre pediatrických pacientov s aHUS na základe farmakokinetických/farmakodynamických (PK/PD) údajov dostupných u pacientov s aHUS a PNH liečených ravulizumabom.

PNH je chronické ochorenie a odporúča sa, aby liečba ravulizumabom pokračovala u pacienta celoživotne za predpokladu, že ukončenie liečby ravulizumabom nie je klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Liečba na úpravu prejavov trombotickej mikroangiopatie (*thrombotic microangiopathy*, TMA) pri aHUS má trvať najmenej 6 mesiacov, pričom dĺžka liečby po tomto období sa má posudzovať

individuálne u každého pacienta. U pacientov s vyšším rizikom návratu TMA, čo stanovuje ošetrojúci zdravotnícky pracovník poskytujúci liečbu (alebo, ak je to klinicky indikované), môže byť potrebná dlhodobá liečba (pozri časť 4.4).

U dospelých pacientov s gMG alebo NMOSD sa liečba ravulizumabom skúmala len pri režime dlhodobého podávania (pozri časť 4.4).

Ravulizumab sa neskúmal u pacientov s gMG triedy V podľa klasifikácie MGFA.

Doplnkové podávanie po liečbe výmenou plazmy (plasma exchange, PE), plazmaferézou (plasmapheresis, PP) alebo intravenózne podávaným imunoglobulínom (intravenous immunoglobulin, IVIg)

Je potvrdené, že výmena plazmy (PE), plazmaferéza (PP) a intravenózne podávanie imunoglobulínu (IVIg) znižuje sérové hladiny ravulizumabu. V prípade PE, PP alebo IVIg je potrebná doplnková dávka ravulizumabu (tabuľka 4).

Tabuľka 4: Doplnkové podávanie ravulizumabu po PP, PE alebo IVIg

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg)	Naposledy podaná dávka ravulizumabu (mg)	Doplnková dávka (mg) po každej intervencii PE alebo PP	Doplnková dávka (mg) po ukončení cyklu IVIg
≥ 40 až < 60	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
≥ 60 až < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Načasovanie podania doplnkovej dávky ravulizumabu		Do 4 hodín po každej intervencii PE alebo PP	Do 4 hodín po ukončení cyklu IVIg

Skratky: IVIg = intravenózne podávaný imunoglobulín, kg = kilogram, PE = výmena plazmy, PP = plazmaferéza

Zmena liečby z intravenóznej formy ravulizumabu na subkutánnu formu ravulizumabu

V udržiavacej fáze majú dospelí pacienti s PNH alebo aHUS liečeni intravenóznou formou ravulizumabu po súhlase ich ošetrojúceho lekára možnosť prejsť na subkutánnu formu ravulizumabu. Dávkovacie odporúčania na udržiavaciu subkutánnu dávku, pozri časť 4.2. v súhrne charakteristických vlastností lieku (*Summary of product characteristics, SmPC*) pre Ultomiris injekčný roztok v zásobníku.

Inštrukcie na začatie liečby subkutánnou formou ravulizumabu u pacientov liečených intravenóznou formou ravulizumabu sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Inštrukcie na začatie liečby subkutánnou formou ravulizumabu (dospelí pacienti s PNH alebo aHUS)

Populácia	Na hmotnosti závislá nasycovacia dávka intravenózneho ravulizumabu	Čas prvej udržiavacej dávky subkutánného ravulizumabu 490 mg
V súčasnosti na liečbe intravenóznou formou ravulizumabu	Neaplikovateľné	8 týždňov po poslednej udržiavacej dávke intravenózneho ravulizumabu

Špeciálne populácie

Staršie osoby

U pacientov s PNH, aHUS, gMG alebo NMOSD vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky. Napriek tomu, že skúsenosti s podávaním ravulizumabu u starších pacientov s PNH,

aHUS alebo NMOSD v klinických štúdiách sú obmedzené, neexistuje žiaden dôkaz, ktorý poukazuje na potrebu akýchkoľvek osobitných opatrení pri liečbe geriatrickej populácie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť ravulizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmali avšak farmakokinetické údaje naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ravulizumabu u detí s telesnou hmotnosťou menšou ako 10 kg s PNH alebo aHUS neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 4.8, ale odporúčanie na dávkovanie nie je možné urobiť.

Bezpečnosť a účinnosť ravulizumabu u detí s gMG alebo NMOSD neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na intravenóznou infúziu. Koncentrát na infúzny roztok nie je určený na subkutánne podanie. Tento liek sa musí podávať cez 0,2 µm filter a nesmie sa podávať vo forme rýchlej intravenózne iniekcie (*push*) alebo bolusovej iniekcie.

Koncentrát na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/30 ml sa nesmie miešať s koncentrátom na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/3 ml alebo koncentrátom na infúzny roztok Ultomiris 1 100 mg/11 ml.

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty na infúzny roztok

Koncentrát na infúzny roztok Ultomiris je dostupný v injekčných liekvočkách s objemom 3 ml a 11 ml (100 mg/ml) a na výslednú koncentráciu 50 mg/ml sa musí zriediť. Po zriedení sa Ultomiris podáva vo forme intravenózne iniekcie injekčnou pumpou alebo infúznou pumpou počas minimálne 0,17 až 1,3 hodiny (10 až 75 minút), v závislosti od telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 6 a tabuľku 7 nižšie).

Tabuľka 6: Rýchlosť podávania dávok koncentrátov na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Nasycovacia dávka (mg)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)	Udržiavacia dávka (mg)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 až < 30 ^b	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
≥ 30 až < 40 ^b	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
≥ 40 až < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
≥ 60 až < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 7: Rýchlosť podávania doplnkových dávok koncentrátov na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Doplnková dávka ^b (mg)	Minimálna dĺžka infúzie minúty (hodiny)
≥ 40 až < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
≥ 60 až < 100	600	12 (0,20)
	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Zvolenú doplnkovú dávku ravulizumabu pozri v tabuľke 4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

Koncentrát na infúzny roztok Ultomiris je dostupný v injekčnej liekovke s objemom 30 ml (10 mg/ml) a na výslednú koncentráciu 5 mg/ml sa musí zriediť. Po zriedení sa Ultomiris podáva vo forme intravenózne infúzie injekčnou pumpou alebo infúznou pumpou počas minimálne 0,4 až 3,3 hodín (22 až 194 minút), v závislosti od telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 8 a tabuľku 9 nižšie):

Tabuľka 8: Rýchlosť podávania dávok koncentráту na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/30 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Nasycovacia dávka (mg)	Minimálna doba trvania infúzie minúty (hodiny)	Udržiavacia dávka (mg)	Minimálna doba trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 až < 30 ^b	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
≥ 30 až < 40 ^b	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
≥ 40 až < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,3)
≥ 60 až < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 9: Rýchlosť podávania doplnkových dávok koncentráту na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/30 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Doplnková dávka ^b (mg)	Minimálna dĺžka infúzie minúty (hodiny)
≥ 40 až < 60	600	30 (0,5)
	1 200	60 (1,0)
	1 500	72 (1,2)
≥ 60 až < 100	600	23 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Zvolenú doplnkovú dávku ravulizumabu pozri v tabuľke 4.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s nevylicenou infekciou spôsobenou baktériou *Neisseria meningitidis* v čase začatia liečby (pozri časť 4.4).
- Pacienti, ktorí momentálne nie sú očkovaní proti infekcii spôsobenej baktériou *Neisseria meningitidis*, pokiaľ počas 2 týždňov po očkovaní neužívajú profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Závažná meningokoková infekcia

Náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu/sepsu (*Neisseria meningitidis*) je vzhľadom na mechanizmus účinku pri použití ravulizumabu zvýšená. Môže sa vyskytnúť meningokoková infekcia ktorejkoľvek séroskupiny (pozri časť 4.8). Aby sa znížilo riziko infekcie, všetci pacienti musia byť očkovaní proti meningokokovým infekciám minimálne dva týždne pred začatím liečby ravulizumabom, pokiaľ riziko oneskorenia liečby ravulizumabom neprevažuje nad rizikom rozvinutia meningokokovej infekcie. Pacienti, u ktorých sa liečba ravulizumabom začína v čase kratšom ako 2 týždne po podaní meningokokovej vakcíny, musia užívať príslušnú profylaktickú antibiotickú liečbu ešte 2 týždne po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových séroskupín sa odporúčajú vakcíny proti séroskupinám A, C, Y, W135 a B, ak sú dostupné. Pacienti musia byť očkovaní alebo preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie. Ak pacient prechádza z liečby ekulizumabom, lekár si má overiť, že očkovanie pacienta proti meningokokovej infekcii je podľa národných smerníc pre očkovanie aktuálne.

Očkovanie nemusí byť na prevenciu meningokokovej infekcie dostatočné. Zvýšená pozornosť sa má venovať oficiálnej smernici o správnom používaní antibakteriálnych látok. U pacientov liečených ravulizumabom a u pacientov liečených inými inhibítormi terminálneho komplementu boli hlásené prípady závažných alebo smrteľných meningokokových infekcií/sepsí. U všetkých pacientov sa musia sledovať včasné prejavy meningokokovej infekcie a sepsy, v prípade podozrenia na infekciu sa majú tieto prejavy okamžite zhodnotiť a liečiť vhodnými antibiotikami. Pacientov je potrebné o týchto prejavoch a príznakoch informovať a zabezpečiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Lekári majú pacientom poskytnúť informačnú príručku pre pacienta a kartu pacienta.

Imunizácia

Pred začatím liečby ravulizumabom sa u pacientov odporúča začať imunizáciu podľa aktuálnych smerníc na očkovanie.

Očkovanie môže ďalej aktivovať komplement. Následne sa u pacientov s ochorením sprostredkovaným komplementom môžu zhoršiť prejavy a príznaky ich základného ochorenia. Preto sa po odporúčanom očkovaní majú u pacientov pozorne sledovať príznaky ochorenia.

Pacienti vo veku nižšom ako 18 rokov musia byť očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám a je potrebné presne dodržať národné odporúčania očkovania pre každú vekovú skupinu.

Iné systémové infekcie

Liečba ravulizumabom sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami. Ravulizumab blokuje aktiváciu terminálneho komplementu; preto môže byť u pacientov zvýšená náchylnosť na infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria* a opuzdernými baktériami. Hlásili sa závažné infekcie baktériami rodu *Neisseria* (inými ako *Neisseria meningitidis*) vrátane diseminovaných gonokokových infekcií.

Pacientom majú byť poskytnuté informácie z písomnej informácie pre pacienta, aby sa zvýšilo ich povedomie o možných závažných infekciách a ich prejavoch a príznakoch. Lekári majú poučiť pacientov o prevencii gonorey.

Reakcie spojené s infúziou

Podanie ravulizumabu môže spôsobiť systémové reakcie spojené s infúziou a alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8).

V prípade systémovej reakcie spojenej s infúziou a výskytu prejavov kardiovaskulárnej nestability alebo respiračnej tiesne sa má infúzia ravulizumabu prerušiť a majú byť zavedené príslušné podporné opatrenia.

Ukončenie liečby pri PNH

Ak pacienti s PNH ukončia liečbu ravulizumabom, majú sa u nich pozorne sledovať prejavy a príznaky závažnej intravaskulárnej hemolýzy, ktorá sa prejavuje zvýšenými hladinami LDH (laktátdehydrogenázy), spolu s náhlym poklesom veľkosti PNH klonov alebo hladiny hemoglobínu, alebo znovuobjavením príznakov ako sú únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), závažná nežiaduca cievna udalosť (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia. Každý pacient, u ktorého sa ukončí liečba ravulizumabom, má byť sledovaný najmenej 16 týždňov, aby sa odhalila hemolýza a iné reakcie. Ak sa po ukončení liečby objavia prejavy a príznaky hemolýzy, vrátane zvýšenej hladiny LDH, zvážte obnovenie liečby ravulizumabom.

Ukončenie liečby pri aHUS

Nie sú dostupné žiadne údaje o ukončení liečby ravulizumabom. V dlhodobej prospektívnej observačnej štúdií viedlo ukončenie liečby inhibítorom C5 komplementu (ekulizumabom) k 13,5-násobne zvýšenej miere opätovného výskytu TMA a bol preukázaný trend k zníženiu funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v liečbe.

Ak sa musí liečba ravulizumabom u pacientov ukončiť, majú byť priebežne starostlivo sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov TMA. Na predpovedanie alebo prevenciu závažných komplikácií TMA však môže byť sledovanie nedostatočné.

Komplikácie TMA po ukončení liečby možno identifikovať, ak sa pozoruje čokoľvek z nasledovného:

- minimálne dva z nasledovných laboratórnych výsledkov pozorovaných súčasne: pokles počtu trombocytov o 25 % alebo vyšší v porovnaní buď s východiskovou hodnotou alebo s najvyšším počtom trombocytov počas liečby ravulizumabom; vzostup sérového kreatinínu o 25 % alebo vyšší v porovnaní buď s východiskovou hodnotou alebo najnižšou hodnotou počas liečby ravulizumabom; alebo vzostup LDH v sére o 25 % alebo vyšší v porovnaní buď s východiskovou hodnotou alebo najnižšou hodnotou počas liečby ravulizumabom (výsledky sa majú potvrdiť druhým meraním)
- akýkoľvek z nasledovných príznakov TMA: zmena duševného stavu alebo záchvaty alebo ďalšie extrarenálne prejavy TMA vrátane kardiovaskulárnych abnormalít, perikarditídy, gastrointestinálnych príznakov/hnačky; alebo trombóza.

Ak sa po ukončení liečby ravulizumabom vyskytnú komplikácie TMA, má sa zvážiť opätovné začatie liečby ravulizumabom, počnúc nasycovacou dávkou a udržiavacou dávkou (pozri časť 4.2).

Ukončenie liečby pri gMG

Vzhľadom na skutočnosť, že gMG je chronické ochorenie, pacienti, ktorí majú prínos z liečby ravulizumabom a ukončia liečbu, majú byť sledovaní z hľadiska príznakov základného ochorenia. Ak sa po ukončení liečby objavia príznaky gMG, zvážte opätovné začatie liečby ravulizumabom.

Ukončenie liečby pri NMOSD

Vzhľadom na skutočnosť, že NMOSD je chronické ochorenie, je u pacientov, ktorí majú prínos z liečby ravulizumabom a ukončia liečbu, potrebné sledovať príznaky relapsu NMOSD. Ak sa po ukončení liečby vyskytnú príznaky relapsu NMOSD, zvážte opätovné začatie liečby ravulizumabom.

Prechod z liečby ekulizumabom na liečbu ravulizumabom

Pacientom s gMG, ktorí neodpovedajú na liečbu ekulizumabom podľa schváleného režimu dávkovania, sa liečba ravulizumabom neodporúča.

Obsah sodíka

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty na infúzny roztok

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) tento liek obsahuje pri maximálnej dávke 0,18 g sodíka v 72 ml, čo zodpovedá 9,1 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) tento liek obsahuje pri maximálnej dávke 2,65 g sodíka v 720 ml, čo zodpovedá 133 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Na základe možného inhibičného účinku ravulizumabu na cytotoxicitu rituximabu, ktorá je závislá od komplementu, môže ravulizumab znižovať očakávané farmakodynamické účinky rituximabu.

Pokyny v prípade súbežnej liečby PE, PP alebo IVIg, pozri časť 4.2.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 8 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ravulizumabu u gravidných žien.

Predklinické štúdie reprodukčnej toxicity s ravulizumabom sa neuskutočnili, pozri časť 5.3. Štúdie reprodukčnej toxicity, ktoré hodnotili účinok blokády C5 na reprodukčný systém, sa uskutočnili na myšiach pomocou myšacej náhradnej molekuly BB5.1. V týchto štúdiách neboli identifikované žiadne reprodukčné toxicity špecifické pre testovaný liek. Je známe, že ľudské IgG prechádzajú ľudskou placentárnou bariérou a z toho dôvodu ravulizumab môže potenciálne spôsobiť inhibíciu terminálneho komplementu v krvnom obehu plodu.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Použitie ravulizumabu u gravidných žien sa môže po zhodnotení rizík a prínosov zvažiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ravulizumab vylučuje do ľudského mlieka. Predklinické štúdie reprodukčnej toxicity, ktoré sa vykonali na myšiach s myšacou náhradnou molekulou BB5.1, nepreukázali žiadny nežiaduci vplyv na potomstvo, ktoré konzumovalo mlieko od liečených samíc.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Vzhľadom na to, že mnoho liekov a imunoglobulínov sa vylučuje do ľudského mlieka a vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce reakcie u dojčených detí, sa má dojčenie v priebehu liečby ravulizumabom a až do 8 mesiacov po liečbe prerušiť.

Fertilita

Žiadna špecifická, predklinická štúdia fertility s ravulizumabom sa nevykonala.

Predlinické štúdie reprodukčnej toxicity, ktoré sa vykonali na myšiach s myšacou náhradnou molekulou (BB5.1), nepreukázali žiadny nežiaduci vplyv na fertilitu liečených samíc alebo samcov.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ultomiris nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri ravulizumabe (intravenózne) sú bolesť hlavy (26,6 %), nazofaryngitída (17,5 %), infekcie horných dýchacích ciest (16,8 %), hnačka (14,2 %), pyrexia (12,2 %), nauzea (12,2 %), artralgia (11,3 %), únava (11,2 %), bolesť chrbta (10,4 %) a bolesť brucha (10,1 %). Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami sú meningokoková infekcia (0,6%) vrátane meningokokej sepsy a meningokokovej encefalitídy (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 10 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaní a v období po uvedení lieku na trh (pri intravenózne).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC, *system organ class*)

MedDRA a frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$

až $< 1/100$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 10: Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a z obdobia po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída	infekcie močových ciest	meningokoková infekcia ^a , gonokoková infekcia ^b
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita ^d	anafylaktická reakcia ^c
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, bolesť brucha	vracanie, dyspepsia	

Triada orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária, vyrážka, pruritus	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, bolesť chrbta	myalgia, svalové kŕče	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, únava	ochorenie podobné chrípke, zimnica, asténia	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcie spojené s infúziou	

^a Meningokoková infekcia zahŕňa preferované termíny meningokoková infekcia, meningokoková sepsa a meningokoková encefalitída

^b Gonokoková infekcia zahŕňa diseminovanú gonokokovú infekciu

^c Odhadované zo skúseností po uvedení lieku na trh

^d Hypersenzitivita je skupinový termín pre preferovaný termín liekovej hypersenzitivity so súvisiacou kauzalitou a preferovaný termín hypersenzitivita

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Meningokoková infekcia/sepsa/encefalitída

Očkovanie znižuje, ale nevylučuje riziko meningokokových infekcií. V klinických skúšaní sa v priebehu liečby ravulizumabom u < 1 % pacientov vyskytli závažné meningokokové infekcie; všetci pacienti boli dospelí, mali PNH alebo NMOSD a boli zaočkovaní.

Informácie o prevencii a liečbe pri podozrení na meningokokovú infekciu pozrite v časti 4.4.

U pacientov liečených ravulizumabom sa meningokokové infekcie prejavovali ako meningokoková sepsa a meningokoková encefalitída. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch meningokokovej infekcie a poučiť o nutnosti okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Reakcie spojené s infúziou

V klinických skúšaní boli reakcie spojené s infúziou časté (≥ 1 %). Tieto udalosti, ktoré boli mierne až stredne závažné a prechodné, zahŕňali bolesť chrbta, bolesť brucha, svalové kŕče, pokles krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku, stuhnutosť (rigor), nepríjemné pocity v končatinách, precitlivosť na liek (alergickú reakciu), dysgeúziu (nepríjemnú chuť) a ospalosť. Tieto reakcie nevedli k potrebe ukončenia liečby ravulizumabom.

Imunogenicita

V štúdiách s dospelými pacientmi s PNH (n = 475), v štúdiu s pediatrickými pacientmi s PNH (n = 13), v štúdiách s aHUS (n = 89), v štúdiu s gMG (n = 86) a v štúdiu s NMOSD (n = 58), sa pri liečbe ravulizumabom hlásili iba 2 (0,3 %) prípady rozvoja protilátok proti lieku vyvolaných liečbou (1 dospelý pacient s PNH a 1 dospelý pacient s aHUS). Výskyt protilátok proti lieku bol prechodný, s nízkym titrom a nekoreloval s klinickou odpoveďou ani s nežiaducimi udalosťami.

Pediatrická populácia

Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH)

U pediatrických pacientov s PNH (vo veku 9 až 17 rokov) zaradených do pediatrickej štúdie s PNH (ALXN1210-PNH-304) sa bezpečnostný profil zdal podobný profilu, ktorý sa pozoroval u dospelých pacientov s PNH. Najčastejšími nežiaducimi reakciami hlásenými u pediatrických pacientov s PNH boli bolesť brucha a nazofaryngitída, ktoré sa vyskytli u 2 pacientov (15,4 %).

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS)

U pediatrických pacientov s preukázaným aHUS (vo veku od 10 mesiacov do menej ako 18 rokov) zaradených v štúdiu ALXN1210-aHUS-312 sa bezpečnostný profil ravulizumabu javil podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých pacientov s preukázaným aHUS. Bezpečnostné profily u pediatrických

podskupín v rôznom veku sa javia podobne. Údaje o bezpečnosti u pacientov vo veku menej ako 2 roky sú obmedzené na údaje od 4 pacientov. Najčastejšou nežiaducou reakciou hlásenou u pediatrických pacientov bola pyrexia (32,3 %).

Generalizovaná myasténia gravis (gMG)

Ravulizumab sa neskúmal u pediatrických pacientov s gMG.

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

Ravulizumab sa neskúmal u pediatrických pacientov s NMOSD.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má infúzia okamžite prerušiť a majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska akýchkoľvek prejavov alebo príznakov nežiaducich reakcií a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA43

Mechanizmus účinku

Ravulizumab je monoklonálna protilátka IgG_{2/4K}, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a (prozápalový anafylatoxín) a C5b (iniciačná subjednotka membránolytického komplexu [MAC alebo C5b-9]) a zabraňuje vzniku C5b-9. Ravulizumab zachováva počiatočné komponenty aktivácie komplementu, ktoré sú nutné pre opsonizáciu mikroorganizmov a klírens imunitných komplexov.

Farmakodynamické účinky

Po liečbe ravulizumabom sa u dospelých a pediatrických pacientov s PNH v štúdiách 3. fázy, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom komplementu, aj u pacientov s PNH predtým liečených ekulizumabom, na konci prvej infúzie pozorovala okamžitá, kompletná a trvalá inhibícia voľného C5 v sére (koncentrácia < 0,5 µg/ml), ktorá u všetkých pacientov pretrvávala počas celého obdobia liečby v dĺžke 26 týždňov. Okamžitá a úplná inhibícia voľného C5 v sére sa pozorovala aj na konci prvej infúzie a počas primárneho obdobia liečby u dospelých a pediatrických pacientov s aHUS, u dospelých pacientov s gMG a u dospelých pacientov s NMOSD.

Rozsah a trvanie farmakodynamickej odpovede u pacientov s PNH, aHUS, gMG alebo NMOSD boli závislé od expozície ravulizumabu. Hladiny voľného C5 nižšie ako 0,5 µg/ml korelovali s maximálnou kontrolou intravaskulárnej hemolýzy a kompletnou inhibíciou terminálneho komplementu. Pri gMG vedie aktivácia terminálneho komplementu k ukladaniu MAC na neuromuskulárnom spojení a k poruche neuromuskulárneho prenosu. Aktivácia terminálneho komplementu pri NMOSD vedie k tvorbe MAC a k zápalu závislému od C5, k nekróze astrocytov a poškodeniu okolitých gliových buniek a neurónov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH)

Bezpečnosť a účinnosť ravulizumabu u dospelých pacientov s PNH sa hodnotili v dvoch otvorených, randomizovaných, aktívne kontrolovaných skúšaní 3. fázy:

- štúdia s dospelými pacientmi s PNH, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom komplementu,
- štúdia s dospelými pacientmi s PNH predtým liečenými ekulizumabom, ktorí boli v klinicky stabilizovanom stave po liečbe ekulizumabom počas minimálne predchádzajúcich 6 mesiacov.

Ravulizumab sa podával podľa odporúčaného dávkovania opísaného v časti 4.2 (4 infúzie ravulizumabu počas 26 týždňov), zatiaľ čo ekulizumab sa podával podľa schváleného dávkovacieho režimu 600 mg ekulizumabu každý týždeň počas prvých 4 týždňov a 900 mg každé 2 týždne (15 infúzií počas 26 týždňov).

Pacienti boli očkovaní proti meningokokovej infekcii pred alebo v čase začatia liečby ravulizumabom alebo ekulizumabom, alebo dostávali profylaktickú liečbu vhodnými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní.

V žiadnej štúdií 3. fázy sa nevyskytli významné rozdiely v demografickej alebo vstupnej charakteristike medzi skupinami liečenými ravulizumabom a ekulizumabom. Anamnéza transfúzií počas 12 mesiacov bola v štúdiách 3. fázy podobná v skupinách s liečbou ravulizumabom a ekulizumabom.

Štúdia s dospelými pacientmi s PNH, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom komplementu (ALXN1210-PNH-301)

Štúdia s pacientmi, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom komplementu bola multicentrická, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia 3. fázy, s dĺžkou trvania 26 týždňov a zahŕňala 246 pacientov, ktorí sa pred vstupom do štúdie neliečili inhibítorom komplementu. Spôsobilosť pacientov na vstup do tohto skúšania boli dôkaz vysokej aktivity ochorenia, definovaný hladinou LDH $\geq 1,5 \times$ horná hranica normy (ULN, *upper limit of normal*,) počas skriningového vyšetrenia, spolu s prítomnosťou 1 alebo viacerých z nasledovných prejavov alebo príznakov súvisiacich s PNH v priebehu 3 mesiacov skriningového vyšetrenia: únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), anémia (hladina hemoglobínu < 10 g/dl), závažná nežiaduca cievna udalosť v anamnéze (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia, alebo transfúzie koncentráту červených krviniek (pRBC, *packed red-blood cell*) v anamnéze z dôvodu PNH.

U viac ako 80 % pacientov v oboch liečených skupinách bola anamnéza transfúzie v období 12 mesiacov pred vstupom do štúdie. U väčšiny populácie v štúdií bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu bola pri vstupe prítomná výrazná hemolýza; 86,2 % zaradených pacientov malo zvýšené hladiny LDH $\geq 3 \times$ ULN, čo je priamym meradlom intravaskulárnej hemolýzy pri PNH.

V tabuľke 11 sú uvedené vstupné charakteristiky pacientov s PNH zaradených do štúdie bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu, pričom medzi liečebnými skupinami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

Tabuľka 11: Vstupná charakteristika v štúdií bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu

Parameter	Štatistiky	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
Vek (v rokoch) v čase diagnózy PNH	Priemer (SD)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Medián	34,0	36,5
	Min., max.	15; 81	13; 82
Vek (v rokoch) v čase prvej infúzie v štúdií	Priemer (SD)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Medián	43,0	45,0
	Min., max.	18; 83	18; 86
Pohlavie (n, %)	Muži	65 (52,0)	69 (57,0)
	Ženy	60 (48,0)	52 (43,0)

Parameter	Štatistiky	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
Hladiny LDH pred liečbou	Priemer (SD) Medián	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Počet pacientov s transfúziou koncentrátu červených krviniek (pRBC) v období 12 mesiacov pred prvou dávkou	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Jednotky transfúzií pRBC v období 12 mesiacov pred prvou dávkou	Celkovo Priemer (SD) Medián	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Celková veľkosť PNH klonov RBC	Medián	33,6	34,2
Celková veľkosť PNH klonov granulocytov	Medián	93,8	92,4
Pacienti s akýmkoľvek prejavom ^a PNH pred podpísaním informovaného súhlasu	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anémia		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematúria alebo hemoglobínúria		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastická anémia		41 (32,8)	38 (31,4)
Zlyhanie obličiek		19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplastický syndróm		7 (5,6)	6 (5,0)
Komplikácie v gravidite		3 (2,4)	4 (3,3)
Iné ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

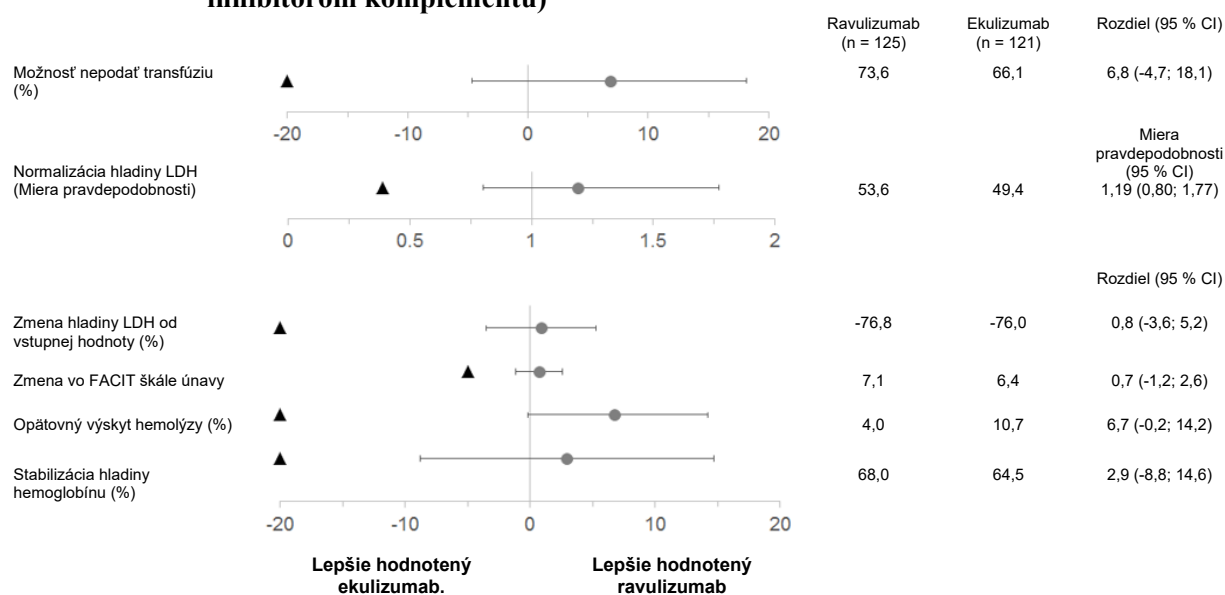
^a Na základe anamnézy

^b „Iné“, ktoré boli špecifikované vo formulári hlásenia prípadu zahŕňajúce trombocytopéniu, chronické ochorenie obličiek a pancytopéniu, ako aj mnoho ďalších ochorení.

Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli možnosť nepodania transfúzie a hemolýza stanovená priamo ako normalizácia hladín LDH (hladiny LDH $\leq 1 \times$ ULN; ULN pre LDH je 246 U/l). Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali percentuálnu zmenu od vstupných hladín LDH, zmenu kvality života (FACIT škála únavy), podiel pacientov s opätovným výskytom hemolýzy a podiel pacientov so stabilizovanou hladinou hemoglobínu.

Ravulizumab bol neinferiórny v porovnaní s ekulizumabom v oboch spoločných primárnych koncových ukazovateľoch, možnosti nepodania transfúzie pRBC podľa pravidiel špecifikovaných protokolom, a normalizácii hladiny LDH v období od 29. dňa do 183. dňa, a vo všetkých 4 kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch (Obrázok 1).

Obrázok 1: Analýza spoločných primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov - kompletný súbor analýzy (štúdiá bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu)



Poznámka: Čierny trojuholník označuje hranicu neinferiority a sivá bodka označuje bodový odhad.

Poznámka: LDH = laktátdehydrogenáza, CI = interval spoľahlivosti; FACIT = funkčné hodnotenie liečby chronického ochorenia.

Štúdiá s dospelými pacientmi s PNH predtým liečenými eculizumabom (ALXN1210-PNH-302)

Štúdiá s pacientmi predtým liečenými eculizumabom bola multicentrická, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdiá 3. fázy, s dĺžkou trvania 26 týždňov a zahŕňala 195 pacientov s PNH, ktorí boli po liečbe eculizumabom minimálne 6 mesiacov v klinicky stabilizovanom stave ($LDH \leq 1,5 \times ULN$).

Anamnéza PNH bola v skupinách liečených ravulizumabom a eculizumabom podobná. Anamnéza transfúzií počas 12 mesiacov bola v skupinách liečených ravulizumabom a eculizumabom podobná a viac ako 87 % pacientov v oboch liečených skupinách nedostalo transfúziu počas 12 mesiacov po vstupe do štúdie. Priemerná veľkosť PNH klonov RBC bola 60,05 %, priemerná veľkosť PNH klonov granulocytov bola 83,30 % a celková priemerná veľkosť PNH klonov monocytov bola 85,86 %.

V tabuľke 12 sú zobrazené vstupné charakteristiky pacientov s PNH predtým liečených eculizumabom zaradených do štúdie, pričom medzi liečebnými skupinami sa nepozorovali žiadne evidentné klinicky významné rozdiely.

Tabuľka 12: Vstupné charakteristiky v štúdiu s pacientmi predtým liečenými ekulizumabom

Parameter	Štatistiky	Ravulizumab (n = 97)	Ekulizumab (n = 98)
Vek (v rokoch) v čase diagnózy PNH	Priemer (SD) Medián Min., max.	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Vek (v rokoch) v čase prvej infúzie v štúdiu	Priemer (SD) Medián Min., max.	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 49,0 23; 77
Pohlavie (n, %)	Muži Ženy	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
Hladiny LDH pred liečbou	Priemer (SD) Medián	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Počet pacientov s transfúziou pRBC/kompletnej krvi v priebehu 12 mesiacov pred prvou dávkou	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Jednotky transfúzií pRBC /kompletnej krvi v priebehu 12 mesiacov pred prvou dávkou	Celkovo Priemer (SD) Medián	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Pacienti s akýmkoľvek prejavmi PNH ^a pred podpísaním informovaného súhlasu	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anémia		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematúria alebo hemoglobínúria		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastická anémia		34 (35,1)	39 (39,8)
Zlyhanie obličiek		11 (11,3)	7 (7,1)
Myelodysplastický syndróm		3 (3,1)	6 (6,1)
Komplikácie v gravidite		4 (4,1)	9 (9,2)
Iné ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

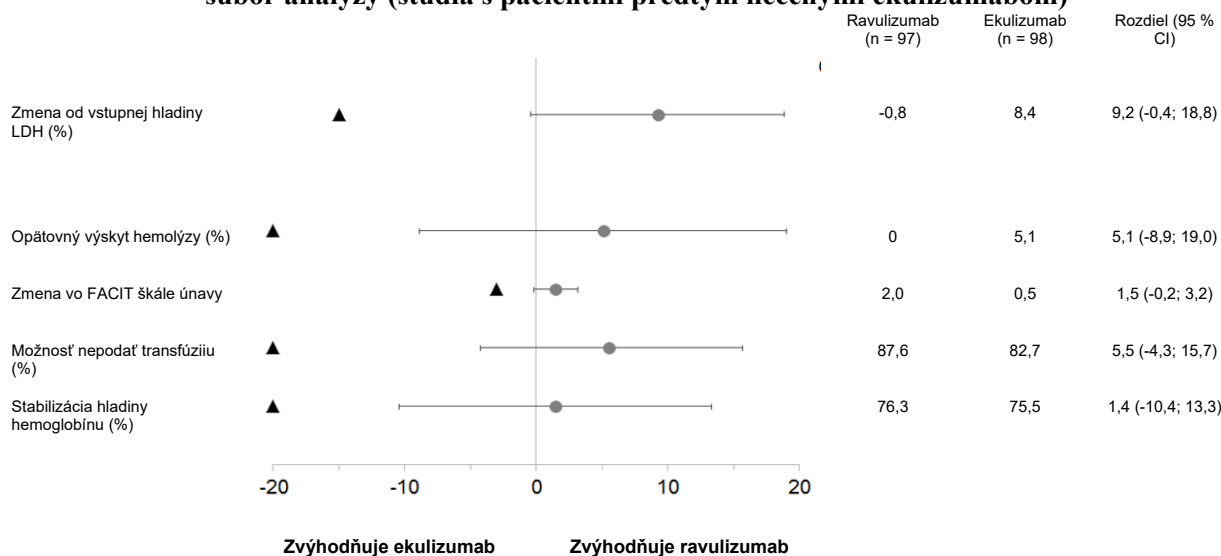
^a Na základe anamnézy

^b Kategória „Iné“ zahŕňala neutropéniu, dysfunkciu obličiek a trombocytopéniu, ako aj mnoho ďalších ochorení.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola hemolýza, hodnotená ako percentuálna zmena od vstupnej hladiny LDH. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov s opätovným výskytom hemolýzy, zmenu kvality života (FACIT škála únavy), možnosť nepodať transfúziu (TA, *transfusion avoidance*) a podiel pacientov so stabilizovanou hladinou hemoglobínu.

Ravulizumab bol neinferiorný v porovnaní s ekulizumabom pre primárny koncový ukazovateľ, percentuálnu zmenu od vstupnej hladiny LDH do 183. dňa, vo všetkých 4 kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch (Obrázok 2).

Obrázok 2: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov - kompletný súbor analýzy (štúdia s pacientmi predtým liečenými ekulizumabom)



Poznámka: Čierny trojuholník označuje hranicu neinferiority a sivá bodka označuje bodový odhad.
Poznámka: LDH = laktátdehydrogenáza, CI = interval spoľahlivosti

Záverečná analýza účinnosti štúdie zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli kedykoľvek liečení ravulizumabom (n=192) a medián dĺžky ich liečby bol 968 dní. Záverečná analýza potvrdila, že odpovede na liečbu ravulizumabom pozorované počas primárneho hodnotiaceho obdobia sa udržali počas celého trvania štúdie.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS)

Štúdia s dospelými pacientmi s aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Štúdia s dospelými pacientmi bola multicentrická štúdia 3. fázy s jednou skupinou, vykonaná s pacientmi s dokumentovaným aHUS, ktorí sa pred vstupom do štúdie neliečili inhibítorom komplementu a mali preukázanú trombotickú angiopatiu (TMA). Štúdia pozostávala z obdobia úvodného hodnotenia v trvaní 26 týždňov a pacientom potom bolo umožnené vstúpiť do predĺženého obdobia až do 4,5 rokov.

Celkovo bolo zaradených 58 pacientov s dokumentovaným aHUS. Na základe vylučovacích kritérií neboli zaradení pacienti s prítomným TMA v dôsledku trombotickej trombocytopenickej purpury (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) alebo s hemolyticko-uremickým syndrómom súvisiacim so shiga-toxínom *Escherichie coli* (*Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome*, STEC HUS). Dvaja pacienti boli vylúčení zo súboru celkovej analýzy z dôvodu potvrdenej diagnózy STEC HUS. Deväťdesiattri percent pacientov malo extrarenálne prejavy (kardiovaskulárne, pľúcne, z centrálného nervového systému, gastrointestinálne, kožné, kostrovosvalové) alebo príznaky aHUS pri vstupe do štúdie.

Tabuľka 13 poskytuje demografické a vstupné charakteristiky 56 dospelých pacientov zaradených do štúdie ALXN1210-aHUS-311, z ktorých sa vytvoril súbor celkovej analýzy.

Tabuľka 13: Vstupné charakteristiky v štúdiu s dospelými

Parameter	Štatistika	Ravulizumab (n = 56)
Vek (roky) v čase prvej infúzie	Priemer (SD) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Pohlavie Mužské	n (%)	19 (33,9)

Rasa ^a	n (%)	
Ázijská		15 (26,8)
Kaukazská		29 (51,8)
Iná		12 (21,4)
Transplantácia v anamnéze	n (%)	8 (14,3)
Trombocyty (10 ⁹ /l) v krvi	n Medián (min, max)	56 95,25 (18; 473)
Hemoglobín (g/l) v krvi	n Medián (min, max)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) v sére	n Medián (min, max)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Medián (min, max)	55 10,00 (4; 80)
Dialyzovaní pacienti	N (%)	29 (51,8)
Pacientky po pôrode	N (%)	8 (14,3)

Poznámka: Percentá sú založené na celkovom počte pacientov

Skratky: eGFR = odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie; LDH = laktátdehydrogenáza; max = maximum; min = minimum.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola kompletná odpoveď TMA počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia, preukázaná normalizáciou hematologických parametrov (počet trombocytov $\geq 150 \times 10^9/l$ a LDH ≤ 246 U/l) a ≥ 25 % zlepšením hladiny kreatinínu v sére oproti východiskovej hodnote. Kritéria kompletnej odpovede TMA sa museli u pacientov dosiahnuť v 2 oddelených hodnoteniach, s odstupom najmenej 4 týždňov a v akomkoľvek meraní medzitým.

Kompletná odpoveď TMA sa pozorovala u 30 z 56 pacientov (53,6 %) počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia, ako je uvedené v tabuľke 14.

Tabuľka 14: Kompletná odpoveď TMA a zložky analýzy kompletnej odpovede TMA počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia (ALXN1210-aHUS-311)

	Celkovo	Odpovedajúci na liečbu	
		n	Podiel (95% CI) ^a
Kompletná odpoveď TMA	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Zložky kompletnej odpovede TMA			
Normalizácia počtu trombocytov	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizácia LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Zlepšenie kreatinínu v sére o ≥ 25 % od východiskovej hodnoty	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Hematologická normalizácia	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a95% interval spoľahlivosti (CI) pre podiel bol založený na metóde asymptotickej Gaussovskej aproximácie s korekciou kontinuity.

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatia.

Ďalší štyria pacienti dosiahli kompletnú odpoveď TMA, čo bolo potvrdené po 26-týždňovom období úvodného hodnotenia (s výskytom kompletnej odpovede TMA na 169., 302., 401. a 407. deň), s výsledkom kompletnej odpovede TMA celkovo u 34 z 56 pacientov (60,7 %; 95 % CI: 47,0 %, 74,4 %). Odpoveď v jednotlivých zložkách sa zvýšila na 48 pacientov (85,7 %; 95 % CI: 75,7 %, 95,8 %) v normalizácii počtu trombocytov, na 47 pacientov (83,9 %; 95 % CI: 73,4 %, 94,4 %) v normalizácii LDH a na 35 pacientov (62,5 %; 95 % CI: 48,9 %, 76,1 %) v zlepšenej funkcii obličiek.

Kompletná odpoveď TMA sa dosiahla v mediáne času 86 dní (7 až 169 dní). Po začatí liečby ravulizumabom sa pozoroval rýchly vzostup priemerného počtu trombocytov, z východiskovej hodnoty $118,52 \times 10^9/l$ na $240,34 \times 10^9/l$ na 8. deň a so zotrvaním hodnoty nad $227 \times 10^9/l$ pri všetkých nasledujúcich návštevách obdobia úvodného hodnotenia (26 týždňov). Podobne od východiskovej hodnoty klesla počas prvých 2 mesiacov liečby priemerná hodnota LDH a udržovala sa počas trvania obdobia úvodného hodnotenia (26 týždňov).

U 67,6 % (23/34) pacientov s prítomným chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) stupňa 5 sa preukázalo zlepšenie stavu CKD o 1 stupeň alebo viac. Počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia sa stav chronického obličkového ochorenia po dosiahnutí kompletnej odpovede TMA u mnohých pacientov (19/30) zlepšoval. U 17 z 29 pacientov, ktorí potrebovali dialýzu pri vstupe do štúdie, bolo možné ukončiť dialýzu na konci povoleného obdobia sledovania, zatiaľ čo u 6 z 27 pacientov bez dialýzy pri vstupe do štúdie bolo potrebná dialýza pri poslednom povolenom sledovaní. Tabuľka 15 sumarizuje sekundárne výsledky účinnosti štúdie ALXN1210-aHUS-311.

Tabuľka 15: Sekundárne výsledky účinnosti zo štúdie ALXN1210-aHUS-311

Parametre	Štúdia ALXN1210-aHUS-311 (n = 56)	
	Pozorovaná hodnota (n = 48)	Zmena od východiskovej hodnoty (n = 48)
Hematologické parametre TMA, 183. deň		
Trombocyty(10 ⁹ /l) v krvi	237,96 (73, 528)	114,79 (105, 568)
Priemer (SD)	232,00	125,00
Medián		
LDH (U/l) sérum	194,6 (58, 099)	-519,83 (572, 467)
Priemer (SD)	176,50	-310,75
Medián		
Vzostup hemoglobínu o ≥ 20 g/l od východiskovej hodnoty, s výsledkom potvrdeným počas obdobia úvodného hodnotenia		
m/n	40/56	
podiel (95 % CI)**	0,714 (0,587; 0,842)	
Posun stavu CKD od východiskovej hodnoty, 183. deň		
Zlepšené ^a		
m/n	32/47	
Podiel (95 % CI)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Zhoršené ^b		
m/n	2/13	
Podiel (95 % CI)*	0,154 (0,019; 0,454)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. deň		
Pozorovaná hodnota (n = 48)		Zmena od východiskovej hodnoty (n = 47)
Priemer (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Medián	40,00	29,00

Poznámka: n: počet pacientov s dostupnými údajmi na špecifické hodnotenie pri návšteve na 183. deň. m: počet pacientov spĺňajúcich špecifické kritérium. Stav chronického obličkového ochorenia (*chronic kidney disease*, CKD) je klasifikovaný na základe stavu chronického obličkového ochorenia Národnej obličkovej nadácie. Stav 5 sa považuje za najhoršiu kategóriu, zatiaľ čo stav 1 sa považuje za najlepšiu kategóriu. Východisková hodnota je odvodená na základe posledného dostupného eGFR pred začatím liečby.

Zlepšené/Zhoršené: porovnanie s východiskovým stavom CKD. *95 % interval spoľahlivosti (95 % CIs) je na základe presných limitov spoľahlivosti s použitím metódy Clopper-Pearson. ^aVylučuje tých, ktorí majú stav 1 CKD pri vstupe do štúdie, pretože sa nemôže zlepšiť. ^bVylučuje pacientov so stavom 5 pri vstupe do štúdie, pretože nemôže dôjsť k zhoršeniu.

Skratky: eGFR = odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatia.

Generalizovaná myasténia gravis (gMG)

Štúdia s dospelými pacientmi s gMG

Účinnosť a bezpečnosť ravulizumabu u dospelých pacientov s gMG sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdii fázy 3 (ALXN1210-MG-306). Pacienti, ktorí sa zapojili do tejto štúdie, mohli následne vstúpiť do otvoreného obdobia predĺženia, počas ktorého sa všetkým pacientom podával ravulizumab.

Pacienti s gMG (diagnostikovanou minimálne 6 mesiacov) s pozitívnym sérologickým testom na protilátky proti acetylcholínovému receptoru (AChR), klinickou klasifikáciou MGFA triedy II až IV a pretrvávajúcou symptomatológiou preukázanou celkovým skóre škály denných aktivít pri myasténii gravis (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL) ≥ 6 boli randomizovaní na podávanie ravulizumabu (n = 86) alebo placebo (n = 89). Pacienti podstupujúci imunosupresívnu liečbu (kortikosteroidy, azatioprín, cyklofosfamid, cyklosporín, metotrexát, mykofenolát mofetil alebo takrolimus) mohli v liečbe pokračovať počas celého trvania štúdie. Okrem toho bola povolená záchranná terapia (vrátane vysokých dávok kortikosteroidov, PE/PP alebo IVIg), ak u pacienta došlo ku klinickému zhoršeniu podľa stanovenia v protokole štúdie.

Celkovo 162 (92,6 %) pacientov ukončilo 26-týždňové randomizované kontrolované obdobie štúdie ALXN1210-MG-306. Výhodiskové charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 16. Väčšina (97 %) pacientov zaradených do štúdie sa v posledných dvoch rokoch pred zaradením do štúdie liečela aspoň jednou imunomodulačnou terapiou vrátane imunosupresívnej terapie, PE/PP alebo IVIg.

Tabuľka 16: Výhodiskové charakteristiky ochorenia v štúdiu ALXN1210-MG-306

Parameter	Štatistiky	Placebo (n = 89)	Ravulizumab (n = 86)
Pohlavie	n (%)		
Mužské		44 (49,4)	42 (48,8)
Ženské		45 (50,6)	44 (51,2)
Vek v čase prvej dávky skúmaného lieku (roky)	Priemer (SD) (min, max)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Staršie osoby (vo veku ≥ 65 rokov) pri vstupe do štúdie	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Dĺžka MG od stanovenia diagnózy (roky)	Priemer (SD) (min, max) Medián	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Výhodiskové skóre MG-ADL	Priemer (SD) (min, max) Medián	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Výhodiskové skóre QMG	Priemer (SD) (min, max) Medián	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Výhodisková klasifikácia podľa MGFA	n (%)		
Trieda II (mierna slabosť)		39 (44)	39 (45)
Trieda III (stredne ťažká slabosť)		45 (51)	41 (48)
Trieda IV (veľmi ťažká slabosť)		5 (6)	6 (7)
Akákoľvek predchádzajúca intubácia v období od stanovenia diagnózy (trieda V podľa MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Počet pacientov s predchádzajúcou krízou MG od stanovenia diagnózy^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Počet stabilných imunosupresívnych terapií^b na začiatku štúdie	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Informácie o predchádzajúcich krízach MG sa zhromaždili ako súčasť anamnézy a nehodnotili sa podľa definície v klinickom protokole.

^b Imunosupresívna liečba zahŕňa kortikosteroidy, azatioprín, cyklofosfamid, cyklosporín, metotrexát, mykofenolát mofetil alebo takrolimus.

Skratky: max = maximum; min = minimum; MG = myasténia gravis; MG-ADL = škála denných aktivít pri myasténii gravis; MGFA = *Myasthenia Gravis Foundation of America*; QMG = kvantitatívna myasténia gravis; SD = smerodajná odchýlka (*standard deviation*)

Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena celkového skóre MG-ADL od výhodiskovej hodnoty do 26. týždňa.

Sekundárne koncové ukazovatele hodnotili aj zmeny od východiskovej hodnoty do 26. týždňa a zahŕňali zmenu v celkovom skóre kvantitatívnej myasténie gravis (QMG), podiel pacientov so zlepšením o minimálne 5 bodov a 3 body v celkovom skóre QMG a MG-ADL, v uvedenom poradí, ako aj zmeny v hodnotení kvality života.

Ravulizumab preukázal štatisticky významnú zmenu celkového skóre MG ADL v porovnaní s placebom. Výsledky primárneho a sekundárnych koncových ukazovateľov sú uvedené v tabuľke 17.

Tabuľka 17: Analýza primárneho a sekundárnych koncových ukazovateľov

Výsledky účinnosti v 26. týždni	Placebo (n = 89) LS priemer (SEM)	Ravulizumab (n = 86) LS priemer (SEM)	Štatistický údaj na porovnanie	Účinok liečby (95% CI)	p-hodnota (použitie opakovaných meraní so zmiešaným účinkom)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-únava	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Rozdiel v zmene od východiskovej hodnoty	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Koncový ukazovateľ sa formálne netestoval na štatistickú významnosť; je uvedená nominálna p-hodnota. Skratky: CI = interval spoľahlivosti; LS = metóda najmenších štvorcov; MG-ADL = škála denných aktivít pri myasténii gravis; MG-QoL15r = revidovaná 15-položková škála kvality života pri myasténii gravis; Neuro-QoL-únava = kvalita života spojená s neurologickou únavou; QMG = kvantitatívna myasténia gravis; SEM = štandardná chyba priemeru.

V štúdiu ALXN1210-MG-306 bol klinický pacient reagujúci na liečbu podľa celkového skóre MG-ADL definovaný ako pacient, ktorý dosiahol zlepšenie minimálne v 3 bodoch. Podiel klinických pacientov reagujúcich na liečbu v 26. týždni bol 56,7 % pri ravulizumabe v porovnaní s 34,1 % pri placebe (nominálna p-hodnota = 0,0049). Klinický pacient reagujúci na liečbu podľa celkového skóre QMG bol definovaný ako pacient, ktorý dosiahol zlepšenia minimálne v 5 bodoch. Podiel klinických pacientov reagujúcich na liečbu v 26. týždni bol 30,0 % pri ravulizumabe v porovnaní s 11,3 % pri placebe (p-hodnota = 0,0052).

V tabuľke 18 je uvedený prehľad pacientov s klinickým zhoršením a pacientov, ktorých stav si vyžadoval záchrannú liečbu počas 26-týždňového randomizovaného kontrolovaného obdobia.

Tabuľka 18: Klinické zhoršenie a záchranná liečba

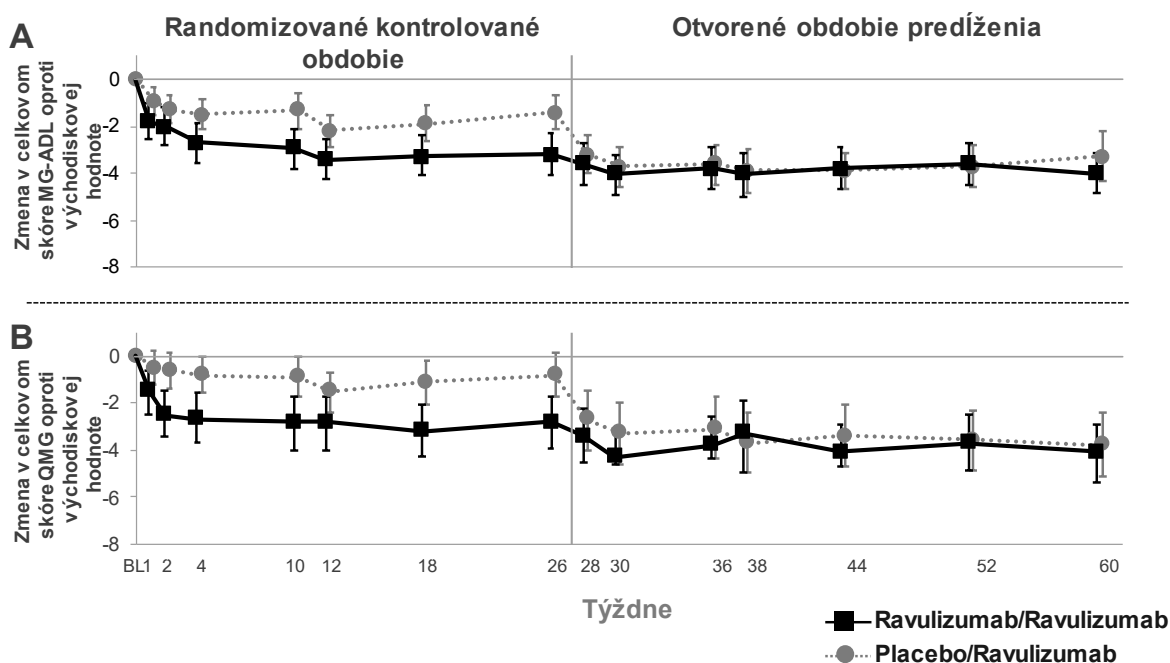
Premenná	Štatistika	Placebo (n = 89)	Ravulizumab (n = 86)
Celkový počet pacientov s klinickým zhoršením	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Celkový počet pacientov, ktorých stav si vyžadoval záchrannú liečbu ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Záchranná liečba zahŕňala vysoké dávky kortikosteroidu, výmenu plazmy/plazmaferézu alebo intravenózne podávanie imunoglobulínu.

V čase analýzy pokračovalo v štúdiu 150 zo 158 pacientov, ktorí vstúpili do otvoreného obdobia predĺženia.

U pacientov, ktorým sa pôvodne podával Ultomiris počas randomizovaného kontrolovaného obdobia a ktorým sa naďalej podával Ultomiris počas prvých 34 týždňov otvoreného obdobia predĺženia, sa účinok liečby udržal (obrázok 3). U pacientov, ktorým sa počas 26-týždňového randomizovaného kontrolovaného obdobia pôvodne podávalo placebo a ktorí začali liečbu Ultomirisom počas otvoreného predĺženia, sa pozorovala rýchla a pretrvávajúca odpoveď na liečbu (obrázok 3).

Obrázok 3: Zmena v 60. týždni oproti východiskovej hodnote randomizovaného kontrolovaného obdobia v celkovom skóre MG-ADL (A) a celkovom skóre QMG (B) (priemer a 95 % CI)



Skratky: CI = interval spoľahlivosti; MG-ADL = škála denných aktivít pri myasténii gravis; QMG = kvantitatívna myasténia gravis

Počas otvoreného predĺženia štúdie mali lekári možnosť upraviť imunosupresívnu terapiu.

U pacientov sledovaných počas 34 týždňov počas otvoreného obdobia predĺženia štúdie, sa u 28,0 % pacientov znížila denná dávka kortikosteroidov a u 6,2 % pacientov sa liečba kortikosteroidmi ukončila. Najčastejším dôvodom zmeny liečby kortikosteroidmi bolo zlepšenie príznakov MG počas liečby ravulizumabom.

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

Štúdiá s dospelými pacientmi s NMOSD

Účinnosť ravulizumabu sa hodnotila v celosvetovej, otvorenej klinickej štúdiu u dospelých pacientov s NMOSD s pozitívnymi protilátkami proti AQP4 (ALXN1210-NMO-307).

Do štúdie ALXN1210-NMO-307 bolo zaradených 58 dospelých pacientov s NMOSD, u ktorých bol pozitívny serologický test na protilátky proti AQP4, s najmenej 1 relapsom v posledných 12 mesiacoch pred skríningovým obdobím a so skóre ≤ 7 rozšírenej škály stavu postihnutia (*Expanded Disability Status Scale, EDSS*). Predchádzajúca liečba imunosupresívnymi terapiami (*immunosuppressant therapies, IST*) sa pre zaradenie nevyžadovala a 51,7 % pacientov bolo na monoterapii ravulizumabom. U pacientov s vybranými IST (t.j. kortikosteroidy, azatioprín, mykofenolát mofetil, takrolimus) bolo povolené pokračovať v liečbe v kombinácii s ravulizumabom, s požiadavkou na stabilné dávkovanie až do 106. týždňa štúdie. Ak u pacienta došlo počas štúdie

k relapsu, tiež bola povolená akútna liečba relapsu (vrátane kortikosteroidov vo vysokých dávkach, PE/PP a IVIg).

Pacienti zahrnutí do štúdie mali priemerný vek 47,4 rokov (v rozmedzí od 18 do 74 rokov) a väčšina z nich boli ženy (90 %). Medián veku v čase počiatkových klinických prejavov bol 42,5 rokov, v rozmedzí od 16 do 73 rokov. Vstupné charakteristiky ochorenia sú uvedené v tabuľke 19.

Tabuľka 19: Anamnéza ochorení u pacientov a vstupné charakteristiky v štúdiu ALXN1210-NMO-307

Premenná	Štatistika	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (n = 58)
Čas (roky) od prvých klinických prejavov NMOSD do prvej dávky skúšaného liečiva	Priemer (SD)	5,2 (6,38)
	Medián	2,0
	Min, max	0,19; 24,49
Historická ARR v priebehu 24 mesiacov pred skrútingom	Priemer (SD)	1,87 (1,59)
	Medián	1,44
	Min, max	0,5; 6,9
Východiskové HAI skóre	Priemer (SD)	1,2 (1,42)
	Medián	1,0
	Min, max	0; 7
Východiskové EDSS skóre	Priemer (SD)	3,30 (1,58)
	Medián	3,25
	Min, max	0,0; 7,0
Akokoľvek použitie rituximabu v anamnéze	n (%)	21 (36,2)
Počet pacientov užívajúcich len stabilnú dávku kortikosteroidov pri vstupe do štúdie	n (%)	12 (20,7)
Počet pacientov neužívajúcich žiadnu IST pri vstupe do štúdie	n (%)	30 (51,7)

Skratky: ARR = posudzovaná miera relapsov (*adjudicated relapse rate*); EDSS = rozšírená škála stavu postihnutia (*Expanded Disability Status Scale*); HAI = Hauserov index chôdze; IST = imunosupresívna liečba (*immunosuppressant therapy*); Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = spektrum ochorení neuromyelitis optica; SD = smerodajná odchýlka (*standard deviation*).

Primárny koncový ukazovateľ v štúdiu ALXN1210-NMO-307 bol čas do prvého posúdeného relapsu počas skúšania, ako určila nezávislá posudzovacia komisia. Počas primárneho obdobia liečby sa u pacientov liečených ravulizumabom nepozoroval žiadny posúdený relaps počas skúšania. Všetci pacienti liečení ravulizumabom zostali bez relapsu počas sledovania s mediánom trvania 90,93 týždňov. Pacienti liečení ravulizumabom mali konzistentný výsledok primárneho cieľového ukazovateľa bez relapsu, s alebo bez súbežnej IST liečby.

Ravulizumab sa u pacientov s NMOSD neskúmal z hľadiska akútnej liečby relapsov.

Pediatrická populácia

Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (PNH)

Štúdia s pediatrickými pacientmi s PNH (ALXN1210-PNH-304)

Pediatrická štúdia (ALXN1210-PNH-304) je multicentrická, otvorená štúdia 3. fázy vykonaná s pediatrickými pacientmi s PNH s predchádzajúcou liečbou ekulizumabom a bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu.

Z predbežných výsledkov celkovo 13 pediatrických pacientov s PNH dokončilo liečbu ravulizumabom počas obdobia primárneho hodnotenia (26 týždňov) štúdie ALXN1210-PNH-304. Päť z 13 pacientov

sa nikdy neliečilo inhibítorom komplementu a 8 pacientov sa liečilo ekulizumabom pred vstupom do štúdie.

Väčšina pacientov mala pri prvej infúzii vek od 12 do 17 rokov (priemer: 14,4 rokov), s 2 pacientmi mladšími ako 12 rokov (11 rokov a 9 rokov). Osem z 13 pacientov boli ženy. Priemerná telesná hmotnosť na začiatku bola 56 kg s rozmedzím od 37 do 72 kg. V tabuľke 20 je uvedená vstupná anamnéza ochorenia a charakteristiky pediatrických pacientov zaradených do štúdie ALXN1210-PHN-304.

Tabuľka 20: Vstupná anamnéza ochorenia a charakteristiky (celý analyzovaný súbor)

Parameter	Pacienti bez liečby inhibítorom komplementu (n = 5)	Pacienti liečení ekulizumabom (n = 8)
Celková veľkosť PNH klonov RBC (%) Medián (min, max)	(n = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(n = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Celková veľkosť PNH klonov granulocytov (%) Medián (Min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Počet pacientov s transfúziami pRBC/plnej krvi v období 12 mesiacov pred prvou dávkou, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Počet pacientov s transfúziami pRBC/plnej krvi v období 12 mesiacov pred prvou dávkou Celkovo Medián (min, max)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Jednotky pRBC/plnej krvi transfúzne podané v rámci 12 mesiacov pred prvou dávkou Celkovo Medián (min, max)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Pacienti s akýmkoľvek prejavmi súvisiacimi s PNH pred podpísaním informovaného súhlasu, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anémia	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematúria alebo hemoglobínúria	2 (40,0)	5 (62,5)
Aplastická anémia	3 (60,0)	1 (12,5)
Zlyhanie obličiek	2 (40,0)	2 (25,0)
Iné ^a	0	1 (12,5)
Hladiny LDH pred liečbou (U/l) Medián (min, max)	588,50 (444; 2269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Iné stavy súvisiace s PNH boli hlásené ako „renálne a splenicke infarkty“ a „viacnásobné lézie súvisiace s embolickým procesom“.

Poznámka: Percentuálne vyjadrenia vychádzali z celkového počtu pacientov v každej skupine.

Skratky: LDH = laktátdehydrogenáza; max = maximum; min = minimum; PNH = paroxyzmálna nočná hemoglobínúria; pRBC = koncentrát červených krviniek; RBC = červené krvinky.

1. deň dostali pacienti na základe telesnej hmotnosti nasycovaciu dávku ravulizumabu, po ktorej nasledovala udržiavacia liečba na 15. deň a následne raz za 8 týždňov (q8w) u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 20 kg alebo raz za 4 týždne (q4w) u pacientov s telesnou hmotnosťou < 20 kg. U pacientov, ktorí sa pri vstupe do štúdie liečili ekulizumabom, sa 1. deň skúšanej liečby naplánoval 2 týždne po poslednej pacientovej dávke ekulizumabu.

Dávkovací režim ravulizumabu založený na telesnej hmotnosti poskytol okamžitú, kompletnú a trvalú inhibíciu terminálneho komplementu počas 26-týždňového obdobia primárneho hodnotenia bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu ekulizumabom. Po začatí liečby ravulizumabom sa ustálené terapeutické sérové koncentrácie ravulizumabu dosiahli okamžite po podaní prvej dávky a počas 26-týždňového obdobia primárneho hodnotenia sa v oboch skupinách udržiavali. V štúdiu sa neobjavili žiadne opätovné udalosti hemolýzy a žiaden z pacientov nemal po ukončení liečby hladiny voľného C5 nad 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Priemerná percentuálna zmena LDH na 183. deň oproti začiatkovej hodnote bola -47,91 % v skupine bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu a v skupine s predchádzajúcou liečbou ekulizumabom sa počas 26-týždňového obdobia primárneho hodnotenia udržala na stabilnej hodnote. U šesťdesiat percent (3/5) pacientov bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu a u 75 % (6/8) pacientov s predchádzajúcou liečbou ekulizumabom sa

stabilizácia hladiny hemoglobínu dosiahla do 26 týždňa. Počas 26-týždňového obdobia primárneho hodnotenia sa u 84,6 % (11/13) pacientov dosiahol stav bez podávania transfúzie. Tieto predbežné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 21 nižšie.

Tabuľka 21: Predbežné výsledky účinnosti z pediatrickej štúdie s pacientmi s PNH (ALXN1210-PNH-304) - 26-týždňové obdobie primárneho hodnotenia

Koncový ukazovateľ	ravulizumab (bez predchádzajúcej liečby, n = 5)	ravulizumab (po zmene liečby, n = 8)
Percentuálna zmena LDH oproti začiatkovej hodnote Priemer (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Stav bez podania transfúzie Percentuálne vyjadrenie (95 % IS)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilizácia hladiny hemoglobínu Percentuálne vyjadrenie (95 % IS)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Opätovný výskyt hemolýzy (%)	0	0

Skratky: LDH = laktátdehydrogenáza

Na základe údajov z týchto predbežných výsledkov sa zdá, že je účinnosť ravulizumabu u pediatrických pacientov s PNH podobná účinnosti, ktorá sa pozorovala u dospelých pacientov s PNH.

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS)

Použitie Ultomirisu u pediatrických pacientov na liečbu aHUS je podporené dôkazom z jednej pediatrickej klinickej štúdie (zaradených bolo celkovo 31 pacientov s dokumentovaným aHUS. Do súboru celkovej analýzy bolo zahrnutých 28 pacientov vo veku 10 mesiacov až 17 rokov).

Štúdia s pediatrickými pacientmi s aHUS (ALXN1210 aHUS 312)

Prebiehajúca pediatrická štúdia je multicentrická štúdia 3. fázy, s jednou skupinou s pediatrickými pacientmi s trvaním 26 týždňov.

Celkovo bolo zaradených 21 pacientov doposiaľ neliečených ekulizumabom s dokumentovanou diagnózou aHUS a dokázanou TMA, z nich bolo 18 zaradených do súboru celkovej analýzy. Na základe zaraďovacích kritérií boli vylúčení pacienti s prítomnou TMA v dôsledku TTP a STEC-HUS. Dvaja pacienti dostali jednu dávku a jeden pacient dostal 2 dávky, ale potom došlo k ukončeniu liečby a zo súboru celkovej analýzy boli vyradení, pretože sa aHUS nepotvrdil. Celkovo bola priemerná telesná hmotnosť pri vstupe do štúdie 22,2 kg; väčšina pacientov bola pri vstupe v hmotnostnej kategórii ≥ 10 až < 20 kg. Väčšina pacientov (72,2 %) mala pred liečbou extrarenálne prejavy (kardiovaskulárne, pľúcne, prejavy z centrálného nervového systému, gastrointestinálne, kožné, kostrovosvalové) alebo príznaky aHUS pri vstupe do štúdie. Pri vstupe malo 33,3 % (n = 6) pacientov stav CKD 5.

Celkovo bolo zaradených 10 pacientov s dokumentovanou diagnózou aHUS a dokázanou TMA, ktorí boli prestavení z ekulizumabu na ravulizumab. Pred zaradením sa musela u pacientov preukázať klinická odpoveď na ekulizumab (t.j. LDH $< 1,5 \times$ ULN a počet trombocytov $\geq 150\ 000/\mu\text{l}$ a eGFR > 30 ml/min/1,73m²). Preto nie sú žiadne informácie o použití ravulizumabu u pacientov refraktérnych na ekulizumab.

V tabuľke 22 sú uvedené vstupné charakteristiky pediatrických pacientov zaradených do štúdie ALXN1210-aHUS-312.

Tabuľka 22: Demografické a vstupné charakteristiky v štúdiu ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Štatistika	Ravulizumab (doposiaľ neliečení, n = 18)	Ravulizumab (po zmene liečby, n = 10)
Veková kategória v čase prvej infúzie (roky) Od narodenia do < 2 rokov 2 až < 6 rokov 6 až < 12 rokov 12 až < 18 rokov	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)
Pohlavie Mužské	n (%)	8 (44,4)	9 (90,0)
Rasa ^a Americký indián alebo pôvodný obyvateľ Aljašky Ázijská Afroamerická Kaukazská Neznáma	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)
Transplantácia v anamnéze	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Trombocyty (10 ⁹ /l) v krvi	Medián (min, max)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hemoglobín (g/l)	Medián (min, max)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (U/l)	Medián (min, max)	1 963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Medián (min, max)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136;5)
Potreba dialýzy pri vstupe do štúdie	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Poznámka: Percentá sú založené na celkovom počte pacientov.

^a Pacientom mohlo byť priradených viacero rás.

Skratky: eGFR = odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie; LDH = laktátdehydrogenáza; max = maximum; min = minimum.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola kompletná odpoveď TMA počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia preukázaná normalizáciou hematologických parametrov (trombocyty $\geq 150 \times 10^9/l$ a LDH ≤ 246 U/l) a $\geq 25\%$ zlepšením hladín kreatinínu v sére od východiskovej hodnoty. Kritéria kompletnej odpovede TMA museli byť u pacientov dosiahnuté v 2 oddelených hodnoteniach s odstupom najmenej 4 týždne a v akomkoľvek meraní medzitým.

Kompletná odpoveď TMA sa pozorovala u 14 z 18 predtým neliečených pacientov (77,8 %) počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia, ako je uvedené v tabuľke 23.

Tabuľka 23: Kompletná odpoveď TMA a zložky analýzy kompletnej odpovede TMA počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia (ALXN1210-aHUS-312)

	Celkovo	Odpovedajúci na liečbu	
		n	Podiel (95% CI) ^a
Kompletná odpoveď TMA	18	14	0,778 (0,524; 0,936)
Zložky kompletnej odpovede TMA			
Normalizácia počtu trombocytov	18	17	0,944 (0,27; 0,999)
Normalizácia LDH	18	16	0,889 (0,653; 0,986)
Zlepšenie kreatinínu v sére o $\geq 25\%$ od východiskovej hodnoty	18	15	0,833 (0,586; 0,964)
Hematologická normalizácia	18	16	0,889 (0,653; 0,986)

Poznámka: 1 pacient bol vyradený zo štúdie po podaní 2 dávok ravulizumabu.

^a 95 % interval spoľahlivosti (CIs) pre podiel bol založený na metóde asymptotickej Gaussovskej aproximácie s korekciou kontinuity.

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatia.

Kompletná odpoveď TMA počas obdobia úvodného hodnotenia sa dosiahla v mediáne času 30 dní (15 až 97 dní). Kompletná odpoveď TMA sa u všetkých pacientov udržala počas obdobia úvodného hodnotenia s pozorovaným pokračujúcim zlepšením obličkových funkcií. Po začatí liečby ravulizumabom sa pozoroval rýchly vzostup priemerného počtu trombocytov, so vzostupom z východiskovej hodnoty $60,50 \times 10^9/l$ na $296,67 \times 10^9/l$ na 8. deň a zotrvaním hodnoty nad $296 \times 10^9/l$ pri všetkých nasledujúcich návštevách obdobia úvodného hodnotenia (26 týždňov).

U ďalších troch pacientov bola kompletná odpoveď TMA potvrdená po 26-týždňovom období úvodného hodnotenia (kompletná odpoveď TMA sa vyskytla na 291., 297. a 353. deň); takže 17 z 18 (94,4 %) pediatrických pacientov (95 % CI: 72,7 %; 99,9 %) dosiahlo kompletnú odpoveď TMA. Odpoveď v jednotlivých zložkách sa zvýšila na 17 z 18 pacientov (94,4 %; 95 % CI: 72,7 %, 99,9 %) v normalizácii počtu trombocytov, 17 z 18 pacientov (94,4%; 95 % CI: 72,7 %, 99,9 %) v normalizácii LDH a 17 z 18 pacientov (94,4 %; 95 % CI: 72,7 %, 99,9 %) v zlepšení funkcie obličiek.

U všetkých 6 pacientov, ktorí potrebovali dialýzu pri vstupe do štúdie, bolo možné dialýzu ukončiť; u 5 sa tak stalo už na 43. deň. U žiadneho pacienta sa dialýza nezačala počas štúdie. U väčšiny patientskej populácie (15/17) sa stav CKD zlepšil o 1 stupeň alebo viac na 183. deň; u 14 pacientov sa stav zlepšil o 2 alebo viac stupňov. Tabuľka 24 sumarizuje sekundárne výsledky účinnosti štúdie ALXN1210-aHUS-312.

Tabuľka 24: Sekundárne výsledky účinnosti v štúdiu ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Štúdia ALXN1210-aHUS-312 (N=18)	
	Pozorovaná hodnota (n=17)	Zmena od východiskovej hodnoty (n=17)
Hematologické parametre TMA, 183. deň		
Trombocyty($10^9/l$) v krvi	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Priemer (SD)	318,00	247,00
Medián		
LDH (U/l) sérum	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Priemer (SD)	247,00	-1 851,50
Medián		
Vzostup hemoglobínu o ≥ 20 g/l od východiskovej hodnoty s výsledkom potvrdeným počas obdobia úvodného hodnotenia		
m/N	16/18	
podiel (95 % CI)*	0,889 (0,653; 0,986)	
Posun stavu CKD od východiskovej hodnoty, 183. deň		
Zlepšené ^a		
m/n	15/17	
Podiel (95 % CI)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Zhoršené ^b		
m/n	0/11	
Podiel (95 % CI)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. deň		
Priemer (SD)	Pozorovaná hodnota (n=17) 108,5 (56,87)	Zmena od východiskovej hodnoty (n=17) 85,4 (54,33)
Medián	108,0	80,0

Poznámka: n: počet pacientov s dostupnými údajmi na špecifické hodnotenie pri návšteve na 183. deň. m: počet pacientov spĺňajúcich špecifické kritérium. Stav chronického obličkového ochorenia (*chronic kidney disease*, CKD) je klasifikovaný na základe stupnice chronického obličkového ochorenia Národnej obličkovej nadácie. Stav 1 sa považuje za najlepšiu kategóriu, zatiaľ čo stav 5 sa považuje za najhoršiu kategóriu. Východisková hodnota je odvodená na základe posledného dostupného eGFR pred začatím liečby.

Zlepšené/Zhoršené: porovnané s východiskovou hodnotou stavu CKD.

*95 % interval spoľahlivosti (95 % CIs) je na základe presných limitov spoľahlivosti s použitím metódy Cloppera-Pearsona.

^aZlepšené vylučuje pacientov so stavom 1 pri vstupe do štúdie, pretože sa nemôže zlepšiť.

^b Zhoršené vylučuje pacientov so stavom 5 pri vstupe do štúdie, pretože nemôže dôjsť k zhoršeniu.
Skratky: eGFR = odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatia.

U pacientov liečených ekulizumabom, ktorí boli prestavení na liečbu ravulizumabom, sa udržiavalo ochorenie pod kontrolou, ako sa preukázalo stabilnými hematologickými a obličkovými parametrami, bez zjavného dopadu na bezpečnosť.

Účinnosť ravulizumabu na liečbu aHUS sa javí podobná u pediatrických aj dospelých pacientov.

Generalizovaná myasténia gravis (gMG)

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Utomirisom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie na liečbu myasténie gravis (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Ultomirisom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie v liečbe NMOSD (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pretože cesta podávania ravulizumabu je vo forme intravenózneho infúzie a dávkovacia forma je roztok, 100 % podanej dávky sa považuje za biologicky dostupnú. Čas do maximálnej pozorovanej koncentrácie (t_{max}) sa očakáva na konci infúzie (EOI, *end of infusion*) alebo skoro po EOI. Terapeutické koncentrácie lieku v rovnovážnom stave sa dosahujú po prvej dávke.

Distribúcia

Priemerný (smerodajná odchýlka, (*standard deviation*, SD)) centrálny objem a distribučný objem v rovnovážnom stave u dospelých a pediatrických pacientov s PNH alebo aHUS a dospelých pacientov s gMG alebo NMOSD sú uvedené v tabuľke 25.

Biotransformácia a eliminácia

Predpokladá sa, že ravulizumab ako monoklonálna protilátka imunoglobulín gama (IgG), sa metabolizuje rovnakým spôsobom, ako akýkoľvek endogénny IgG (rozkladá sa na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických ciest) a eliminuje sa podobným spôsobom. Ravulizumab obsahuje iba prirodzene sa vyskytujúce aminokyseliny a nemá žiadne známe aktívne metabolity. Priemerné hodnoty (SD) terminálneho polčasu eliminácie a klirensu ravulizumabu u dospelých a pediatrických pacientov s PNH, dospelých a pediatrických pacientov s aHUS a dospelých pacientov s gMG alebo NMOSD sú uvedené v tabuľke 25.

Tabuľka 25: Odhadovaný centrálny objem; parametre distribúcie, biotransformácie a eliminácie po podávaní ravulizumabu

	Dospelí a pediatrickí pacienti s PNH	Dospelí a pediatrickí pacienti s aHUS	Dospelí pacienti s gMG	Dospelí pacienti s NMOSD
Odhadovaný centrálny objem (litre) Priemer (SD)	Dospelí: 3,44 (0,66) Pediatrickí pacienti: 2,87 (0,60)	Dospelí: 3,25 (0,61) Pediatrickí pacienti: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)

	Dospelí a pediatrickí pacienti s PNH	Dospelí a pediatrickí pacienti s aHUS	Dospelí pacienti s gMG	Dospelí pacienti s NMOSD
Distribučný objem v rovnovážnom stave (litre) Priemer (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Terminálny polčas eliminácie (dni) Priemer (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Klírens (litre/deň) Priemer (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Skratky: aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndróm; gMG = generalizovaná myasténia gravis; NMOSD = spektrum ochorení neuromyelitis optica; PNH = paroxyzmálna nočná hemoglobínúria; SD = smerodajná odchýlka.

Linearita/nelinearita

V rozmedzí skúmaných dávok a režimov sa u ravulizumabu preukázali úmernosť dávky a časovo lineárna farmakokinetika (PK).

Špeciálne populácie

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť je významná kovarianta u pacientov s PNH, aHUS, gMG alebo NMOSD s následnými nižšími expozíciami u pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou. Dávkovanie na základe telesnej hmotnosti je navrhnuté v časti 4.2, tabuľke 1, tabuľke 3 a tabuľke 4.

Neuskutočnilo sa žiadne formálne skúšanie vplyvu pohlavia, rasy, veku (geriatrickí pacienti), poruchy funkcií pečene alebo obličiek na farmakokinetiku ravulizumabu. Na základe hodnotenia populačnej farmakokinetiky sa však nezistil žiaden vplyv pohlavia, veku, rasy a poruchy funkcie pečene alebo obličiek na farmakokinetiku ravulizumabu u skúšaných zdravých dobrovoľníkov a pacientov s PNH, aHUS, gMG alebo NMOSD, z čoho vyplýva, že sa nepovažuje za potrebnú žiadna úprava dávky.

Farmakokinetika ravulizumabu sa skúmala u pacientov s aHUS s rôznym rozsahom poruchy funkcie obličiek vrátane dialyzovaných pacientov. Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetických parametroch zaznamenaných v týchto subpopuláciách pacientov vrátane pacientov s proteinúriou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie reprodukčnej toxicity zvierat sa s ravulizumabom nevykonali, ale na myšiach sa vykonali štúdie s myšacou náhradnou protilátkou inhibítora komplementu, BB5.1. V reprodukčných toxikologických štúdiách na myšiach s náhradnou myšacou protilátkou sa žiadne jednoznačné vplyvy alebo nežiaduce účinky súvisiace s liečbou nepozorovali. Ak bol materský organizmus vystavený protilátke počas organogenézy, u 230 narodených potomkov matiek vystavených vyšším dávkam protilátky (približne 4-násobku maximálnej odporúčanej ľudskej dávky ravulizumabu, podľa telesnej hmotnosti) sa pozorovali dva prípady dysplázie retiny a jeden prípad umbilikálnej hernie; expozícia však nezvýšila fetálne straty ani novorodeneckú úmrtnosť.

Štúdie u zvierat s cieľom zhodnotenia genotoxického a karcinogenného potenciálu ravulizumabu sa nevykonali.

Predklinické údaje u myši získané na základe predklinických štúdií s využitím myšacej náhradnej molekuly BB5.1 neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty na infúzny roztok

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát
polysorbát 80
arginín
sacharóza
voda na injekcie

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát
chlorid sodný
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.
Na riedenie sa má ako riediaci roztok používať iba injekčný roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

6.3 Čas použiteľnosti

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty na infúzny roztok

18 mesiacov.

Po nariadení sa má liek okamžite použiť. Chemická a fyzikálna stabilita nariadeného lieku sa však preukázala až 24 hodín pri 2 °C – 8 °C a až do 4 hodín pri izbovej teplote.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

30 mesiacov.

Po nariadení sa má liek okamžite použiť. Chemická a fyzikálna stabilita nariadeného lieku sa však preukázala až 24 hodín pri 2 °C – 8 °C a až do 6 hodín pri izbovej teplote.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C)
Neuchovávajúte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie po nariadení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahujúce jednu injekčnú liekovku.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát na infúzny roztok

3 ml sterilného koncentráту v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou a tesnením.

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát na infúzny roztok

11 ml sterilného koncentrátu v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou a tesnením

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

30 ml sterilného koncentrátu v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou a tesnením.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty na infúzny roztok

Tento liek sa musí nariediť na výslednú koncentráciu 50 mg/ml.

Musí sa použiť aseptický postup.

Pri príprave koncentrátu na infúzny roztok Ultomiris postupujte nasledovne:

1. Počet injekčných liekoviek, ktoré je potrebné nariediť, závisí od telesnej hmotnosti každého pacienta a predpísanej dávky, pozri časť 4.2.
2. Pred nariedením sa má vizuálne skontrolovať roztok v injekčných liekovkách; roztok nemá obsahovať žiadne častice ani zrazeniny. V prípade viditeľných častíc alebo zrazenín roztok nepoužívajte.
3. Vypočítaný objem lieku sa odoberie z príslušného počtu injekčných liekoviek a nariedi sa v infúznom vaku pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) ako riediaceho roztoku. Nižšie pozrite tabuľky odporúčaného podávania. Liek sa má jemne premiešať. Nesmie sa triasť.
4. Po nariedení je výsledná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 50 mg/ml.
5. Pripravený roztok sa má podať okamžite po príprave, pokiaľ sa neuchováva pri 2 °C – 8 °C. V prípade uchovávaní pri 2 °C – 8 °C umožníte, aby sa nariedený roztok pred podaním zohrial na izbovú teplotu. Nepodávajte vo forme rýchlej intravenózneho injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie. Minimálny čas podávania infúzie pozri tabuľku 6 a tabuľku 7. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter.
6. Ak sa liek nepodá okamžite po nariedení, čas uchovávaní nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodín pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

Tabuľka 26: Referenčná tabuľka na podávanie nasycovacej dávky koncentrátov na infúzny roztok Ultomirisu 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Nasycovacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem rozpúšťadla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 10 až < 20	600	6	6	12
≥ 20 až < 30	900	9	9	18
≥ 30 až < 40	1 200	12	12	24
≥ 40 až < 60	2 400	24	24	48
≥ 60 až < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Tabuľka 27: Referenčná tabuľka na podávanie udržiavacej dávky koncentrátov na infúzny roztok Ultomirisu 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem rozpúšťadla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 10 až < 20	600	6	6	12
≥ 20 až < 30	2 100	21	21	42
≥ 30 až < 40	2 700	27	27	54
≥ 40 až < 60	3 000	30	30	60
≥ 60 až < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Tabuľka 28: Referenčná tabuľka na podávanie doplnkovej dávky koncentrátov na infúzny roztok Ultomirisu 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Doplnková dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem rozpúšťadla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 40 až < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
≥ 60 až < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok

Tento liek sa musí nariediť na výslednú koncentráciu 5 mg/ml.

Musí sa použiť aseptický postup.

Pri príprave koncentráту na infúzny roztok Ultomiris postupujte nasledovne:

- Počet injekčných liekoviek, ktoré je potrebné nariediť, závisí od telesnej hmotnosti každého pacienta a predpísanej dávky, pozri časť 4.2.
- Pred nariedením sa má vizuálne skontrolovať roztok v injekčných liekôvkach; roztok nemá obsahovať žiadne častice ani zrazeniny. V prípade viditeľných častíc alebo zrazenín roztok nepoužívajte.
- Vypočítaný objem lieku sa odoberie z príslušného počtu injekčných liekoviek a nariedi sa v infúznom vaku pomocou injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) ako riediaceho roztoku. Nižšie pozrite tabuľky odporúčaného podávania. Liek sa má jemne premiešať. Nesmie sa triasť.
- Po nariedení je výsledná koncentrácia roztoku, ktorý sa má podať vo forme infúzie, 5 mg/ml.
- Pripravený roztok sa má podať okamžite po príprave, pokiaľ sa neuchováva pri 2 °C – 8 °C. V prípade uchovávaní pri 2 °C – 8 °C umožníte, aby sa nariedený roztok pred podaním zohrial na izbovú teplotu. Nepodávajte vo forme rýchlej intravenózneho injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie. Minimálny čas podávania infúzie pozri tabuľku 8 a tabuľku 9. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter.

6. Ak sa liek nepodá okamžite po nariadení, čas uchovávanía nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 6 hodín pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

Tabuľka 29: Referenčná tabuľka na podávanie nasycovacej dávky koncentrátu na infúzny roztok Ultomirisu 300 mg/30 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Nasycovacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem rozpúšťadla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 10 až < 20	600	60	60	120
≥ 20 až < 30	900	90	90	180
≥ 30 až < 40	1 200	120	120	240
≥ 40 až < 60	2 400	240	240	480
≥ 60 až < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Tabuľka 30: Referenčná tabuľka na podávanie udržiavacej dávky koncentrátu na infúzny roztok Ultomirisu 300 mg/30 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem rozpúšťadla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 10 až < 20	600	60	60	120
≥ 20 až < 30	2 100	210	210	420
≥ 30 až < 40	2 700	270	270	540
≥ 40 až < 60	3 000	300	300	600
≥ 60 až < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Tabuľka 31: Referenčná tabuľka na podávanie doplnkovej dávky koncentrátu na infúzny roztok Ultomirisu 300 mg/30 ml

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem rozpúšťadla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 40 až < 60	600	60	60	120
	1 200	120	120	240
	1 500	150	150	300
≥ 60 až < 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ultomiris 245 mg injekčný roztok v zásobníku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ultomiris obsahuje ravulizumab vyrobený v kultúre ovariálnych buniek čínskeho škrečka (CHO, *Chinese Hamster Ovary*) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Jeden naplnený zásobník obsahuje 245 mg ravulizumabu v 3,5 ml roztoku (70 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (telový injektor, (*on-body injector*)).

Priehľadný, číry až žltkastý roztok, pH 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ultomiris je indikovaný dospelým pacientom na liečbu paroxyzmálnej nočnej hemoglobínúrie (*paroxysmal nocturnal haemoglobinuria*, PNH):

- pacientom s hemolýzou, s klinickým príznakom (klinickými príznakmi) poukazujúcim (poukazujúcimi) na vysokú aktivitu ochorenia.
- pacientom, ktorí sú klinicky stabilní po liečbe ekulizumabom počas minimálne uplynulých 6 mesiacov.

Ultomiris je indikovaný dospelým pacientom s atypickým hemolyticko-uremickým syndrómom (*atypical haemolytic uremic syndrome*, aHUS), ktorí predtým nepodstúpili liečbu inhibítorom komplementu alebo sa najmenej 3 mesiace liečili ekulizumabom a mali preukázanú odpoveď na ekulizumab.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ravulizumab injekčný roztok sa má podávať pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými alebo renálnymi ochoreniami.

Dávkovanie

Dospelí pacienti s PNH a aHUS

Nasycovacia dávka intravenózne formy ravulizumabu

U pacientov, ktorí predtým nepodstúpili liečbu inhibítorom komplementu alebo prechádzajú z liečby ekulizumabom sa pred začatím udržiavacej liečby subkutánnou formou ravulizumabu vyžaduje použitie od hmotnosti závislej nasycovacej dávky ravulizumabu v intravenózne forme. Informácie o nasycovacej intravenózne dávke závislej od hmotnosti, pozri časť 4.2 v súhrne charakteristických vlastností lieku (*summary of product characteristics*, SmPC) pre Ultomiris koncentrát na infúzný roztok.

Udržiavacie dávky subkutánnej formy ravulizumabu

Odporúčaná udržiavacia dávka u dospelých pacientov s PNH alebo aHUS s telesnou hmotnosťou vyššou ako alebo rovnou 40 kg je 490 mg, podávaná jedenkrát týždenne so začiatkom 2 týždne po nasycovacej dávke.

Dávkovací režim injekčného roztoku ravulizumabu sa môže príležitostne odchyliť o ± 1 deň od naplánovaného dňa podania dávky, ale nasledujúca dávka sa má podať podľa pôvodného rozpisu.

Inštrukcie na začatie liečby u pacientov bez predchádzajúcej liečby inhibítormi komplementu alebo tých, ktorí prechádzajú z intravenózneho formy ravulizumabu alebo z ekulizumabu sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Inštrukcie na začatie liečby ravulizumabom

Populácia	Od hmotnosti závislá nasycovacia dávka intravenózneho formy ravulizumabu	Čas prvej udržiavacej dávky subkutánnej formy ravulizumabu
V súčasnosti bez liečby intravenóznou formou ravulizumabu alebo ekulizumabom	Na začiatku liečby	2 týždne po nasycovacej dávke intravenózneho ravulizumabu
V súčasnosti na liečbe ekulizumabom	V čase ďalšej plánovanej dávky ekulizumabu	2 týždne po nasycovacej dávke intravenózneho ravulizumabu
V súčasnosti na liečbe intravenóznou formou ravulizumabu*	Neaplikovateľné	8 týždňov po poslednej udržiavacej dávke intravenózneho ravulizumabu

* nasycovacia dávka intravenózneho ravulizumabu závislá od hmotnosti u pacientov s telesnou hmotnosťou ≥ 40 kg, pozri SmPC pre intravenóznou formu ravulizumabu

Podanie PE/PI (plazmaferéza alebo výmena plazmy alebo infúzia čerstvej zmrazenej plazmy) alebo ľudského imunoglobulínu intravenózne môže znížiť sérové hladiny ravulizumabu.

PNH je chronické ochorenie a odporúča sa, aby liečba ravulizumabom pokračovala u pacienta celoživotne za predpokladu, že ukončenie liečby ravulizumabom nie je klinicky indikované (pozri časť 4.4).

Liečba na úpravu prejavov trombotickej mikroangiopatie (*thrombotic microangiopathy*, TMA) pri aHUS má trvať najmenej 6 mesiacov, pričom dĺžka liečby po tomto období sa má posudzovať individuálne u každého pacienta. U pacientov s vyšším rizikom návratu TMA, čo stanovuje ošetrojúci zdravotnícky pracovník poskytujúci liečbu (alebo, ak je to klinicky indikované), môže byť potrebná dlhodobá liečba (pozri časť 4.4).

Zmena liečby zo subkutánnej formy ravulizumabu na intravenóznou formu ravulizumabu

Pacienti s udržiavacou liečbou subkutánnou formou ravulizumabu majú po súhlase ich ošetrojúceho lekára možnosť prejsť na intravenóznou formu ravulizumabu. Ďalšie podrobné informácie pozri v súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) pre Ultomiris koncentrát na infúzy roztok.

Inštrukcie na začatie liečby intravenóznou formou ravulizumabu u pacientov liečených subkutánnou formou ravulizumabu sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Inštrukcie na začatie liečby intravenóznou formou ravulizumabu

Populácia	Od hmotnosti závislá nasycovacia dávka intravenózneho ravulizumabu	Čas prvej udržiavacej dávky intravenózneho ravulizumabu závislej od hmotnosti
V súčasnosti na liečbe subkutánnou formou ravulizumabu	Neaplikovateľné	1 týždeň po poslednej dávke subkutánneho ravulizumabu

Špeciálne populácie

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky. Napriek tomu, že skúsenosti s podávaním ravulizumabu u starších pacientov sú obmedzené, neexistuje žiaden dôkaz, ktorý poukazuje na potrebu akýchkoľvek osobitných opatrení pri liečbe geriatrickej populácie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť ravulizumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmali, avšak farmakokinetické údaje naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy ravulizumabu u detí mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje. Subkutánna forma ravulizumabu sa nemá používať u detí mladších ako 18 rokov.

Spôsob podávania

Na podanie subkutánnou injekciou.

Injekčný roztok ravulizumabu si môže podávať pacient sám alebo ho môže podávať opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník po dostatočnom zaškolení.

Injekčný roztok v zásobníku sa podáva jednorazovými telovými injektormi.

Tento liek je určený na subkutánne podanie do brucha, stehna alebo vonkajšej oblasti ramena. Miesta podania injekcie sa majú striedať a injekcie sa nemajú podávať do miest s tenkou kožou, na miesta s podliatinami, začervenanou alebo tvrdou kožou. Je potrebné sa vyhnúť podaniu injekcie do miest s jazvami alebo striami.

Dávka ravulizumabu 490 mg sa podáva pomocou dvoch telových systémov na podanie. Každý systém na podanie pozostáva z jedného telového injektora a jedného naplneného zásobníka obsahujúceho 245 mg ravulizumabu. Dva telové systémy na podanie je možné použiť súčasne alebo následne. Každá injekcia sa podáva približne 10 minút.

Každý naplnený zásobník a telový injektor Ultomirisu je určený len na jednorazové použitie.

Injekčný roztok ravulizumabu v zásobníku nie je určený na intravenózne podanie.

Injekčný roztok Ultomirisu 245 mg v zásobníku nevyžaduje riedenie pred podaním.

Podrobné pokyny na podanie:

1. Z chladničky vyberte dve škatuľky. Na podanie plnej dávky sú potrebné dva telové injektory a dva zásobníky.
2. Balenie skontrolujte. Ak telové injektory alebo zásobníky spadli alebo sa zdajú byť poškodené alebo zničené, nemajú sa použiť.
3. Počkajte najmenej 45 minút, kým telové injektory a naplnené zásobníky v škatuľkách dosiahnu prirodzeným spôsobom izbovú teplotu. Nevracajte ich do chladničky. Po 3 dňoch pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) ich zlikvidujte.
4. Roztok pred použitím vizuálne skontrolujte. Roztok sa nemá podať, ak obsahuje vločky alebo častice alebo je zakalený alebo má zmenenú farbu.
5. Najprv vložte čistý zásobník do prvého telového injektora a pred uzavretím dvierok pre zásobník na injektore ho zaistíte na mieste. Zásobník nevkladajte skôr ako 5 minút pred podaním injekcie, aby nedošlo k vyschnutiu roztoku.
6. Odlepte lepiacu zadnú časť prvého telového injektora a priložte ho na čistú, suchú kožu na vybratom mieste (miestach) pre injekciu (stehno, brucho alebo rameno).
7. Injekciu začnete pevným stlačením a uvoľnením modrého tlačidla pre štart.
8. Opakujte s druhým telovým injektorom.
9. Injektor neodstraňujte skôr než je injekcia dokončená (čo signalizuje zelené kontrolné svetlo, 3 zapípania a vyplnenie okna pre liek bielym piestom).

Podrobné informácie ako používať telový injektor pozri v návode na použitie poskytnutom s telovým injektorom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s nevylicenou infekciou spôsobenou baktériou *Neisseria meningitidis* v čase začatia liečby (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí momentálne nie sú očkovaní proti infekcii spôsobenej baktériou *Neisseria meningitidis*, pokiaľ počas 2 týždňov po očkovaní neužívajú profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Závažná meningokoková infekcia

Náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu/sepsu (*Neisseria meningitidis*) je vzhľadom na mechanizmus účinku pri použití ravulizumabu zvýšená. Môže sa vyskytnúť meningokoková infekcia ktorejkoľvek séro skupiny. Aby sa znížilo riziko infekcie, všetci pacienti musia byť očkovaní proti meningokokovým infekciám minimálne dva týždne pred začatím liečby ravulizumabom, pokiaľ riziko oneskorenia liečby ravulizumabom neprevažuje nad rizikom rozvinutia meningokokovej infekcie. Pacienti, u ktorých sa liečba ravulizumabom začína v čase kratšom ako 2 týždne po podaní meningokokovej vakcíny, musia užívať príslušnú profylaktickú antibiotickú liečbu ešte 2 týždne po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových séro skupín sa odporúčajú vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B, ak sú dostupné. Pacienti musia byť očkovaní alebo preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie. Ak pacient prechádza z liečby ekulizumabom, lekár si má overiť, že očkovanie pacienta proti meningokokovej infekcii je podľa národných smerníc pre očkovanie aktuálne.

Očkovanie nemusí byť na prevenciu meningokokovej infekcie dostatočné. Zvýšená pozornosť sa má venovať oficiálnej smernici o správnom používaní antibakteriálnych látok. U pacientov liečených ravulizumabom a u pacientov liečených inými inhibítormi terminálneho komplementu boli hlásené

prípady závažných alebo smrteľných meningokokových infekcií/sepsí. U všetkých pacientov sa musia sledovať včasné prejavy meningokokovej infekcie a sepsy, v prípade podozrenia na infekciu sa majú tieto prejavy okamžite zhodnotiť a liečiť vhodnými antibiotikami. Pacientov je potrebné o týchto prejavoch a príznakoch informovať a zabezpečiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc. Lekári majú pacientom poskytnúť informačnú príručku pre pacienta a kartu pacienta.

Imunizácia

Pred začatím liečby ravulizumabom sa u pacientov s PNH a aHUS odporúča začať imunizáciu podľa aktuálnych smerníc na očkovanie.

Očkovanie môže ďalej aktivovať komplement. Následne sa u pacientov s ochorením sprostredkovaným komplementom môžu zhoršiť prejavy a príznaky ich základného ochorenia, ako je hemolýza. Preto sa po odporúčanom očkovaní majú u pacientov pozorne sledovať príznaky ochorenia.

Iné systémové infekcie

Liečba ravulizumabom sa má podávať s opatrnosťou u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami. Ravulizumab blokuje aktiváciu terminálneho komplementu; preto môže byť u pacientov zvýšená náchylnosť na infekcie spôsobené baktériami rodu *Neisseria* a opuzdernými baktériami. Hlásili sa závažné infekcie baktériami rodu *Neisseria* (inými ako *Neisseria meningitidis*) vrátane diseminovaných gonokokových infekcií.

Pacientom majú byť poskytnuté informácie (napr. písomná informácia pre pacienta), aby sa zvýšilo ich povedomie o možných závažných infekciách a ich prejavoch a príznakoch. Lekári majú poučiť pacientov o prevencii gonorey.

Reakcie spojené s infúziou

Podanie ravulizumabu môže spôsobiť systémové reakcie spojené s infúziou a alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8).

V prípade systémovej reakcie spojenej s infúziou a výskytu prejavov kardiovaskulárnej nestability alebo respiračnej tiesne sa má infúzia ravulizumabu prerušiť a majú byť zavedené príslušné podporné opatrenia.

Alergie na akrylátové lepidlá

Súčasťou telového injektora subkutánnej formy ravulizumabu sú akrylátové lepidlá. U pacientov so známou alergiou na akrylátové lepidlá môže použitie tohto produktu spôsobiť alergickú reakciu. Je možné zvážiť premedikáciu a/alebo zaviesť podporné opatrenia v prípade, že sa objavia prejavy alergie.

Ukončenie liečby pri PNH

Ak pacienti s PNH ukončia liečbu ravulizumabom, majú sa u nich pozorne sledovať prejavy a príznaky hemolýzy, ktorá sa prejavuje zvýšenými hladinami LDH (laktátdehydrogenázy), spolu s náhlym poklesom veľkosti PNH klonov alebo hladiny hemoglobínu, alebo znovuobjavením príznakov ako sú únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), závažná nežiaduca cievna udalosť (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia. Každý pacient, u ktorého sa ukončí liečba ravulizumabom, má byť sledovaný najmenej 16 týždňov, aby sa odhalila hemolýza a iné reakcie. Ak sa po ukončení liečby objavia prejavy a príznaky hemolýzy, vrátane zvýšenej hladiny LDH, zvážte obnovenie liečby ravulizumabom.

Ukončenie liečby pri aHUS

Nie sú dostupné žiadne údaje o ukončení liečby ravulizumabom. V dlhodobej prospektívnej observačnej štúdií viedlo ukončenie liečby inhibítorom C5 komplementu (ekulizumabom) k 13,5-násobne zvýšenej miere opätovného výskytu trombotickej mikroangiopatie (TMA) a bol preukázaný trend k zníženiu funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi, ktorí pokračovali v liečbe.

Ak sa musí liečba ravulizumabom u pacientov ukončiť, majú byť priebežne starostlivo sledovaní z hľadiska prejavov a príznakov TMA. Na predpovedanie alebo prevenciu závažných komplikácií TMA však môže byť sledovanie nedostatočné.

Komplikácie TMA po ukončení liečby možno identifikovať, ak sa pozoruje čokoľvek z nasledovného:

- minimálne dva z nasledovných laboratórnych výsledkov pozorovaných súčasne: pokles počtu trombocytov o 25 % alebo vyšší v porovnaní buď s východiskovou hodnotou alebo s najvyšším počtom trombocytov počas liečby ravulizumabom; vzostup sérového kreatinínu o 25 % alebo vyšší v porovnaní buď s východiskovou hodnotou alebo najnižšou hodnotou počas liečby ravulizumabom; alebo vzostup LDH v sére o 25 % alebo vyšší v porovnaní buď s východiskovou hodnotou alebo najnižšou hodnotou počas liečby ravulizumabom (výsledky sa majú potvrdiť druhým meraním).
- akýkoľvek z nasledovných príznakov TMA: zmena duševného stavu alebo záchvaty alebo ďalšie extrarenálne prejavy TMA vrátane kardiovaskulárnych abnormalít, perikarditídy, gastrointestinálnych príznakov/hnačky; alebo trombóza.

Ak sa po ukončení liečby ravulizumabom vyskytnú komplikácie TMA, má sa zväziť opätovné začatie liečby ravulizumabom, počnúc nasycovacou dávkou a udržiavacou dávkou, ako sú popísané v časti 4.2.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávky, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Dlhodobá liečba intravenóznym ľudským imunoglobulínom (IVIg) môže interferovať s recyklovačím mechanizmom endozomálneho neonatálneho Fc receptoru (FcRn) monoklonálnych protilátok ako je ravulizumab a tak znižovať sérové koncentrácie ravulizumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertílno m veku

Ženy vo fertílno m veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 8 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o použití ravulizumabu u gravidných žien.

Predklinické štúdie reprodukčnej toxicity s ravulizumabom sa neuskutočnili (pozri časť 5.3). Štúdie reprodukčnej toxicity, ktoré hodnotili účinok blokády C5 na reprodukčný systém, sa uskutočnili na myšiach pomocou myšacej náhradnej molekuly BB5.1. V týchto štúdiách neboli identifikované žiadne reprodukčné toxicity špecifické pre testovaný liek. Je známe, že ľudské IgG prechádzajú ľudskou placentárnou bariérou a z toho dôvodu ravulizumab môže potenciálne spôsobiť inhibíciu terminálneho komplementu v krvno m obeh u plodu.

Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Použitie ravulizumabu u gravidných žien sa môže po zhodnotení rizík a prínosov zvažiť.

Dojčenie

Nie je známe, či sa ravulizumab vylučuje do ľudského mlieka. Predklinické štúdie reprodukčnej toxicity, ktoré sa vykonali na myšiach s myšacou náhradnou molekulou BB5.1, nepreukázali žiadny nežiaduci vplyv na potomstvo, ktoré konzumovalo mlieko od liečených samíc.

Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené.

Vzhľadom na to, že mnoho liekov a imunoglobulínov sa vylučuje do ľudského mlieka a vzhľadom na potenciálne závažné nežiaduce reakcie u dojčených detí, sa má dojčenie v priebehu liečby ravulizumabom a až do 8 mesiacov po liečbe prerušiť.

Fertilita

Žiadna špecifická, predklinická štúdia fertility s ravulizumabom sa nevykonala.

Predlinické štúdie reprodukčnej toxicity, ktoré sa vykonali na myšiach s myšacou náhradnou molekulou (BB5.1), nepreukázali žiadny nežiaduci vplyv na fertilitu liečených samíc alebo samcov.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ravulizumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami pri intravenózne alebo subkutánnej forme ravulizumabu sú bolesť hlavy (28,3 %), reakcie v mieste podania injekcie (25 %), nazofaryngitída (19,8 %), infekcie horných dýchacích ciest (18,1 %), pyrexia (15,6 %), hnačka (15,2 %), nauzea (13,2 %), bolesť brucha (12,2 %), únava (11,2 %), artralgia (11,0 %) a bolesť chrbta (10,3 %). Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami sú u pacientov meningokoková infekcia (0,3%) a meningokoková sepsa (0,1 %).

Bezpečnostný profil subkutánnej formy ravulizumabu sa javí podobne ako pri intravenózne forme ravulizumabu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaníach a v období po uvedení lieku na trh (pri intravenózne alebo subkutánnej forme) sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a preferovaných termínov v tabuľke 3 nižšie s použitím MedDRA konvencie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní a z obdobia po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída		meningokoková infekcia ^a , gonokoková infekcia ^b
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita ^c	anafylaktická reakcia ^d ,
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat	

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, bolesť brucha, nauzea	vracanie, dyspepsia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		urtikária, pruritus, vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, bolesť chrbta	myalgia, svalové kŕče	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia, únava, reakcie v mieste podania ^{e, f}	ochorenie podobné chrípke, zimnica, asténia	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcie spojené s infúziou	

^aMeningokoková infekcia zahŕňa preferované termíny meningokoková infekcia a meningokoková sepsa

^bGonokoková infekcia zahŕňa diseminovanú gonokokovú infekciu.

^cHypersenzitivita je skupinový termín pre preferovaný termín liekovej hypersenzitivity so súvisiacou kauzalitou a preferovaný termín hypersenzitivita.

^dOdhadované z obdobia po uvedení lieku na trh pre intravenóznou formu.

^eVyskytli sa pri subkutánnom podaní ravulizumabu.

^fReakcie v mieste injekcie zahŕňajú nasledujúce termíny súvisiace s injekciou počas 24 hodín po subkutánnej injekcii: reakcie po injekcii (ináč neurčené), erytém, vyrážka, opuch, pruritus, ekchymóza, bolesť, hematóm, zatvrdnutie, podliatina, urtikária a zápal.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Meningokokové infekcie/sepsa

Očkovanie znižuje, ale nevylučuje riziko meningokokových infekcií. V klinických štúdiách sa v priebehu liečby ravulizumabom u 0,4 % pacientov vyskytli závažné meningokokové infekcie/sepsa. Všetci pacienti boli dospelí, mali PNH a boli zaočkovaní. Všetci pacienti sa vyliečili v priebehu liečby ravulizumabom. Informácie o prevencii a liečbe pri podozrení na meningokokovú infekciu pozrite v časti 4.4. U pacientov liečených ravulizumabom sa meningokokové infekcie prejavovali ako meningokoková sepsa. Pacientov je potrebné informovať o prejavoch a príznakoch meningokokovej septikémie a poučiť o nutnosti okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Reakcie spojené s infúziou

V klinických skúšaniach boli reakcie spojené s infúziou časté (≥ 1 %). Boli mierne až stredne závažné a prechodné (napr. bolesť v dolnej časti chrbta, pokles krvného tlaku, zvýšenie krvného tlaku, nepríjemné pocity v končatinách, precitlivosť na liek [alergická reakcia], dysgeúzia [neprijemná chuť] a ospalosť). Tieto reakcie nevedli k potrebe ukončenia liečby Ultomirisom.

Imunogenicita

V štúdiách s dospelými pacientmi s PNH (n = 475), v štúdiu s pediatrickými pacientmi s PNH (n = 13) a v štúdiách s aHUS (n = 89) sa pri liečbe intravenóznym ravulizumabom i.v. hlásili iba 2 (0,3 %) prípady rozvoja protilátok proti lieku vyvolané liečbou (1 dospelý pacient s PNH a 1 dospelý pacient s aHUS). Výskyt protilátok proti lieku bol prechodný, s nízkym títrom a nekoreloval s klinickou odpoveďou ani s nežiaducimi udalosťami.

V štúdiu so subkutánnym ravulizumabom pri PNH (n = 128) neboli pozorované žiadne protilátky proti lieku.

Reakcie v mieste podania injekcie

V klinických skúšaniach pri PNH so subkutánnym podaním ravulizumabu pomocou telového injektora boli hlásené lokálne reakcie v mieste injekcie u 25 % účastníkov. Reakcie v mieste injekcie zahŕňali

erytém, vyrážku, opuch, pruritus, ekchymózu, bolesť, hematóm, zatvrdnutie, podliatinu, urtikáriu a zápal v mieste injekcie. Tieto reakcie boli miernej závažnosti a prechodné a nevyžiadali si ukončenie liečby ravulizumabom.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť subkutánnej formy ravulizumabu neboli u detí mladších ako 18 rokov stanovené. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

U pacientov, u ktorých dôjde k predávkovaniu, sa má podávanie injekcie okamžite prerušiť a majú byť starostlivo sledovaní z hľadiska akýchkoľvek prejavov a príznakov nežiaducich reakcií a má sa začať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Selektívne imunosupresíva, ATC kód: L04AA43

Mechanizmus účinku

Ravulizumab je monoklonálna protilátka IgG_{2/4K}, ktorá sa špecificky viaže na proteín komplementu C5, čím inhibuje jeho štiepenie na C5a (prozápalový anafylatoxín) a C5b (iniciačná subjednotka membránolytického komplexu [MAC (membrane attack complex) alebo C5b-9]) a zabráňuje vzniku C5b-9. Ravulizumab zachováva počiatočné komponenty aktivácie komplementu, ktoré sú nutné pre opsonizáciu mikroorganizmov a klírens imunitných komplexov.

Farmakodynamické účinky

Po subkutánnej liečbe ravulizumabom sa u dospelých pacientov s PNH predtým liečených ekulizumabom, po prvej dávke pozorovala okamžitá a kompletná inhibícia terminálneho komplementu, ktorá pretrvávala počas 1-ročného obdobia liečby.

Farmakodynamické (PD) výsledky po subkutánnej liečbe ravulizumabom sú konzistentné s predchádzajúcimi výsledkami u pacientov s PNH a aHUS liečených intravenóznym ravulizumabom. Rozsah a trvanie farmakodynamickej odpovede u pacientov s PNH alebo aHUS boli po liečbe ravulizumabom závislé od expozície. Hladiny voľného C5 < 0,5 µg/ml korelovali s maximálnou kontrolou intravaskulárnej hemolýzy a kompletnou inhibíciou terminálneho komplementu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Subkutánná forma

Štúdia so subkutánnym podaním dospelým pacientom s PNH (ALXN1210-PNH-303)

Subkutánne podanie ravulizumabu sa hodnotilo v multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdií fázy 3, ktorá sa uskutočnila s klinicky stabilizovanými ($LDH \leq 1,5 \times ULN$), dospelými pacientmi s PNH, ktorí boli predtým liečení ekulizumabom počas najmenej troch mesiacov pred vstupom do štúdie. Do štúdie bolo zaradených 136 pacientov, z ktorých 129 bolo zahrnutých do analýz účinnosti a bezpečnosti. Hlavným koncovým ukazovateľom štúdie ALXN1210-PNH-303 bola neinferiorita C_{trough} ravulizumabu pri subkutánnom podaní (s.c.) pomocou telového injektora v porovnaní s intravenózne (i.v.) podávaným ravulizumabom. Dizajn štúdie bol navrhnutý tak, aby preklenula údaje o účinnosti a bezpečnosti z intravenózneho podania ravulizumabu na subkutánne podanie.

Pacienti, ktorí dokončili 10-týždňové obdobie randomizovanej liečby, boli sledovaní v dlhodobom predĺženom období počas až 172 týždňov. Počas obdobia randomizovanej liečby boli pacienti stratifikovaní do skupín podľa telesnej hmotnosti (≥ 40 kg až < 60 kg a ≥ 60 kg až < 100 kg) a randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie ravulizumabu v subkutánej alebo intravenózne forme. Všetci pacienti dostali v 1. deň nasycovaciu dávku intravenózneho ravulizumabu založenú na telesnej hmotnosti. Na 15. deň začali pacienti randomizovaní do skupiny so subkutánnou formou ravulizumabu dostávať jedenkrát týždenne udržiavacie subkutánne dávky (490 mg), zatiaľ čo pacienti randomizovaní do skupiny s intravenóznou formou ravulizumabu dostávali schválenú, od hmotnosti závislú, udržiavaciu intravenóznou dávku. Po období randomizovanej liečby (v 71. deň) sa u pacientov randomizovaných do skupiny s intravenóznou formou zmenila liečba na podávanie 490 mg subkutánej formy ravulizumabu jedenkrát týždenne až do konca predĺženého obdobia.

Pri vstupe bola priemerná veľkosť celkového PNH RBC klonu 48,35 %, s priemernou veľkosťou celkového klonu granulocytov 77,22 % a priemernou veľkosťou celkového klonu monocytov 80,18 %. U deväťdesiatdva percent pacientov bolo dokumentované ochorenie asociované s PNH, ktoré bolo diagnostikované pred podpisom informovaného súhlasu. Celkovo boli anamnestické údaje ochorenia a vstupné charakteristiky medzi dvoma liečebnými skupinami dobre vyrovnané. V tabuľke 4 sú uvedené vstupné charakteristiky pacientov s PNH, ktorí boli zaradení do štúdie ALXN1210-PNH-303.

Tabuľka 4: Vstupné charakteristiky (štúdia ALXN1210-PNH-303)

Premenná	Ravulizumab (i.v.) (n = 45)	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)	Celkovo (n = 129)
Pohlavie, n (%)			
Muži	20 (44,4)	40 (47,6)	60 (46,5)
Ženy	25 (55,6)	44 (52,4)	69 (53,5)
Rasa, n (%)			
Biela	29 (64,4)	63 (75,0)	92 (71,3)
Neuvedená	6 (13,3)	13 (15,5)	19 (14,7)
Černošská alebo Afro-americká	4 (8,9)	3 (3,6)	7 (5,4)
Ázijská	2 (4,4)	0	2 (1,6)
Neznáma alebo iná	3 (6,7)	5 (6,0)	8 (6,2)
Americký Indián alebo pôvodný obyvateľ Aljašky	1 (2,2)	0	1 (0,8)
Vek (roky) v čase informovaného súhlasu			
Priemer (SD)	46,4 (13,22)	45,3 (14,47)	45,7 (14,00)
Medián	44,0	42,5	44,0
Min, Max	24, 77	18, 79	18, 79

Premenná	Ravulizumab (i.v.) (n = 45)	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)	Celkovo (n = 129)
Kategória veku (roky) v čase informovaného súhlasu, n (%)			
>65	4 (8,9)	9 (10,7)	13 (10,1)
Telesná hmotnosť pri vstupe (kg)			
Priemer (SD)	73,68 (12,655)	72,52 (12,611)	72,92 (12,589)
Medián	73,00	72,15	72,30
Min, Max	52,0; 98,4	43,5; 98,0	43,5; 98,4
Kategória telesnej hmotnosti (kg) v čase Informovaného súhlasu, n (%)			
≥ 40 až < 60	8 (17,8)	13 (15,5)	21 (16,3)
≥ 60 až < 100	37 (82,2)	71 (84,5)	108 (83,7)
LDH pri vstupe (U/l)			
Priemer (SD)	267,4 (83,47)	270,0 (174,53)	269,1 (148,83)
Medián	253,0	236,0	240,0
Min, Max	90, 519	125, 1260	90, 1260

Percentá sú odvodené od celkového počtu pacientov. Pacienti môžu byť započítaní vo viacerých kategóriách prerasu. Celkovo 7 pacientov bolo vyradených z analýzy z dôvodu odchýlok v zdrojovej dokumentácii.

V štúdiu ALXN1210-PNH-303 bola dosiahnutá PK neinferiorita liečby subkutánnou formou ravulizumabu v porovnaní s liečbou intravenóznou formou pri sérovej C_{trough} ravulizumabu v 71. deň, pri geometrickom pomere priemeru najmenších štvorcov 1,257 (90 % CI: 1,160; 1,361). Koncentrácie voľného C5 v sére sa u všetkých pacientov udržali pod cieľovou hraničnou hodnotou (< 0,5 µg/ml).

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti po 10 týždňoch (71. deň) obdobia randomizovanej liečby a počas 1 roka liečby subkutánnou formou ravulizumabu

Výsledky účinnosti po 10 týždňoch obdobia randomizovanej liečby			
Koncové ukazovatele	Štatistika	Ravulizumab (i.v.) (n = 45)	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)
LDH – percentuálna zmena od vstupu	Priemer (SD) Rozsah	(n = 43) 5,73% (29,716) -42,6; 174,1	(n = 82) 2,57% (33,883) -82,6; 179,5
Opätovný výskyt hemolýzy ^a	n (%) 95 % CI	1 (2,2) 0,06; 11,77	1 (1,2) 0,03; 6,46
Nepodanie infúzie	n (%) 95 % CI	39 (86,7) 73,21; 94,95	79 (94,0) 86,65; 98,04
Stabilizácia hladiny hemoglobínu	n (%) 95 % CI	(n = 44) 36 (81,8) 67,29; 91,81	(n = 78) 73 (93,6) 85,67; 97,89
FACIT-Únava – zmena od vstupnej hodnoty	Priemer (SD) Rozsah	(n = 44) -0,83 (7,378) -26,0; 15,4	(n = 80) 1,21 (7,882) -32,0; 33,0
Výsledky účinnosti počas 1 roka liečby subkutánnou formou ravulizumabu			
Ciele	Celkové n	Štatistika	Ravulizumab (s.c.)
LDH – percentuálna zmena od vstupnej hodnoty	107	Priemer (SD) 95 % CI	0,92 (20,49) -3,004; 4,85
Opätovný výskyt hemolýzy ^a	128	n (%) 95 % CI	5 (3,9) 1,28; 8,88
Nepodanie infúzie	128	n (%)	107 (83,6)

Výsledky účinnosti po 10 týždňoch obdobia randomizovanej liečby			
Koncové ukazovatele	Štatistika		Ravulizumab (i.v.) (n = 45)
		95 % CI	Ravulizumab (s.c.) (n = 84)
			76,02; 89,55
Stabilizácia hladiny hemoglobínu	123	n (%) 95 % CI	98 (79,7) 71,48; 86,39
FACIT-Únava – zmena od vstupnej hodnoty	70	Priemer (SD) 95 % CI	2,6 (7,18) 0,86; 4,28

^a Opätovný výskyt hemolýzy (*breakthrough haemolysis*, BTH) je definovaná ako najmenej 1 nový príznak alebo prejav alebo zhoršenie príznaku alebo prejavu intravaskulárnej hemolýzy (únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť [dyspnoe], anémia [hemoglobín < 10 g/dl], MAVE vyvolávajúce trombózu, dysfágia alebo erektilná dysfunkcia) v prítomnosti zvýšenej LDH $\geq 2 \times$ ULN posúdenej centrálnym laboratóriom. U jedného pacienta v i.v. skupine sa vyskytla BTH v 57. deň. U tohto pacienta nebola získaná vzorka voľného C5 v deň návštevy na 57. deň; ale v čase ostatných časových bodov kontrol boli kontroly C5 kompletne. Skratky: CI = interval spoľahlivosti; LDH = laktátdehydrogenáza; FACIT= funkčné hodnotenie liečby chronického ochorenia; s.c. = subkutánny; i.v. = intravenózný

Vo všeobecnosti bola účinnosť subkutánnej formy ravulizumabu podobná účinnosti intravenózne formy ravulizumabu počas obdobia primárneho hodnotenia. Všetci pacienti v skupine s intravenóznou formou v 71. deň prešli na zvyšok štúdie na subkutánne podanie. Účinnosť sa udržala počas 1 roka liečby a medzi ramenami so subkutánnou formou ravulizumabu a intravenóznou formou ravulizumabu neboli žiadne významné rozdiely v bezpečnosti okrem reakcií v mieste podania injekcie, ktoré boli spojené so subkutánnym spôsobom podania (pozri časť 4.8).

Výsledky z Dotazníka spokojnosti s podaním liečby (*Treatment Administration Satisfaction Questionnaire*, TASQ), dotazníka pacientom hlásených výsledkov, ktorý hodnotí skóre spokojnosti podania liečby, poukázali na to, že pacienti liečení subkutánnou formou ravulizumabu dosiahli vyššiu spokojnosť so subkutánnym spôsobom podania než s intravenóznym spôsobom podania pri ekulizumabe.

Intravenózna forma

Paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH)

Bezpečnosť a účinnosť ravulizumabu u dospelých pacientov s PNH sa hodnotili v dvoch otvorených, randomizovaných, aktívne kontrolovaných skúšaniach 3. fázy:

- štúdia s dospelými pacientmi s PNH, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom komplementu (štúdia ALXN1210-PNH-301).
- štúdia s pacientmi s PNH predtým liečenými ekulizumabom, ktorí boli v klinicky stabilizovanom stave po liečbe ekulizumabom počas minimálne predchádzajúcich 6 mesiacov (štúdia ALXN1210-PNH-302).

Ravulizumab sa podával podľa odporúčaného dávkovania opísaného v schválenom dávkovacom režime Ultomirisu (4 infúzie ravulizumabu počas 26 týždňov), zatiaľ čo ekulizumab sa podával podľa schváleného dávkovacieho režimu 600 mg ekulizumabu každý týždeň počas prvých 4 týždňov a 900 mg každé 2 týždne (15 infúzií počas 26 týždňov).

Pacienti boli očkovaní proti meningokokovej infekcii pred alebo v čase začatia liečby ravulizumabom alebo ekulizumabom, alebo dostávali profylaktickú liečbu vhodnými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní.

V žiadnej štúdií 3. fázy sa nevyskytli významné rozdiely v demografickej alebo vstupnej charakteristike medzi skupinami liečenými ravulizumabom a ekulizumabom. Anamnéza transfúzií počas 12 mesiacov bola v štúdiách 3. fázy podobná v skupinách s liečbou ravulizumabom a ekulizumabom.

Štúdia s dospelými pacientmi s PNH, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom komplementu (ALXN1210-PNH-301)

Štúdia s pacientmi, ktorí sa predtým neliečili inhibítorom komplementu bola multicentrická, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia 3. fázy, s dĺžkou trvania 26 týždňov a zahŕňala 246 pacientov, ktorí sa pred vstupom do štúdie neliečili inhibítorom komplementu. Spôsobilosť pacientov na vstup do tohto skúšania boli dôkaz vysokej aktivity ochorenia, definovaný hladinou LDH $\geq 1,5 \times$ horná hranica normy (ULN, *upper limit of normal*,) počas skriningového vyšetrenia, spolu s prítomnosťou 1 alebo viacerých z nasledovných prejavov alebo príznakov súvisiacich s PNH v priebehu 3 mesiacov skriningového vyšetrenia: únava, hemoglobínúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), anémia (hladina hemoglobínu < 10 g/dl), závažná nežiaduca cievna udalosť v anamnéze (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia, alebo transfúzie koncentráту červených krviniek (pRBC, *packed red-blood cell*) v anamnéze z dôvodu PNH.

U viac ako 80 % pacientov v oboch liečených skupinách bola anamnéza transfúzie v období 12 mesiacov pred vstupom do štúdie. U väčšiny populácie v štúdiu bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu bola pri vstupe prítomná výrazná hemolýza; 86,2 % zaradených pacientov malo zvýšené hladiny LDH $\geq 3 \times$ ULN, čo je priamym meradlom intravaskulárnej hemolýzy pri PNH.

V tabuľke 6 sú uvedené vstupné charakteristiky pacientov s PNH zaradených do štúdie bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu, pričom medzi liečebnými skupinami sa nepozorovali žiadne klinicky významné rozdiely.

Tabuľka 6: Vstupná charakteristika v štúdiu bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu

Parameter	Štatistiky	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
Vek (v rokoch) v čase diagnózy PNH	Priemer (SD) Medián Min., max.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Vek (v rokoch) v čase prvej infúzie v štúdiu	Priemer (SD) Medián Min., max.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Pohlavie (n, %)	Muži Ženy	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Hladiny LDH pred liečbou	Priemer (SD) Medián	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Počet pacientov s transfúziou koncentrátu červených krviniek (pRBC) v období 12 mesiacov pred prvou dávkou	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Jednotky transfúzií pRBC v období 12 mesiacov pred prvou dávkou	Celkovo Priemer (SD) Medián	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Celková veľkosť PNH klonov RBC	Medián	33,6	34,2
Celková veľkosť PNH klonov granulocytov	Medián	93,8	92,4

Parameter	Štatistiky	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
Pacienti s akýmkoľvek prejavom ^a PNH pred podpísaním informovaného súhlasu	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anémia		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematúria alebo hemoglobínúria		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastická anémia		41 (32,8)	38 (31,4)
Zlyhanie obličiek		19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplastický syndróm		7 (5,6)	6 (5,0)
Komplikácie v gravidite		3 (2,4)	4 (3,3)
Iné ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

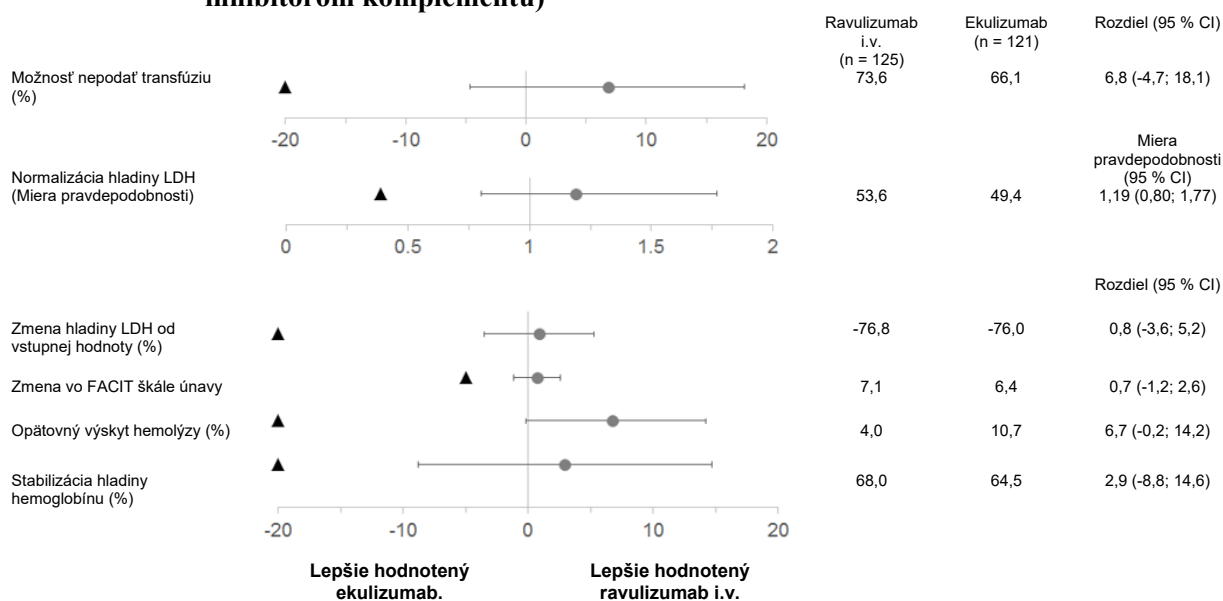
^a Na základe anamnézy

^b „Iné“, ktoré boli špecifikované vo formulári hlásenia prípadu zahŕňajúce trombocytopéniu, chronické ochorenie obličiek a pancytopéniu, ako aj mnoho ďalších ochorení.

Spoločnými primárnymi koncovými ukazovateľmi boli možnosť nepodania transfúzie a hemolýza stanovená priamo ako normalizácia hladín LDH (hladiny LDH $\leq 1 \times$ ULN; ULN pre LDH je 246 U/l). Kľúčové sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali percentuálnu zmenu od vstupných hladín LDH, zmenu kvality života (FACIT škála únavy), podiel pacientov s opätovným výskytom hemolýzy a podiel pacientov so stabilizovanou hladinou hemoglobínu.

Ravulizumab bol neinferiorný v porovnaní s ekulizumabom v oboch spoločných primárnych koncových ukazovateľoch, možnosti nepodania transfúzie pRBC podľa pravidiel špecifikovaných protokolom, a normalizácii hladiny LDH v období od 29. dňa do 183. dňa, a vo všetkých 4 kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch (Obrázok 1).

Obrázok 1: Analýza spoločných primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov - kompletný súbor analýzy (štúdiá bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu)



Poznámka: Čierny trojuholník označuje hranicu neinferiority a sivá bodka označuje bodový odhad.

Poznámka: LDH = laktátdehydrogenáza, CI = interval spoľahlivosti; FACIT = funkčné hodnotenie liečby chronického ochorenia.

Štúdiá s dospelými pacientmi s PNH predtým liečenými ekulizumabom (ALXN1210-PNH-302)

Štúdiá s pacientmi predtým liečenými ekulizumabom bola multicentrická, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdiá 3. fázy, s dĺžkou trvania 26 týždňov a zahŕňala 195 pacientov s PNH, ktorí

boli po liečbe ekulizumabom minimálne 6 mesiacov v klinicky stabilizovanom stave (LDH $\leq 1,5 \times$ ULN).

Anamnéza PNH bola v skupinách liečených ravulizumabom i.v. a ekulizumabom podobná. Anamnéza transfúzií počas 12 mesiacov bola v skupinách liečených ravulizumabom i.v. a ekulizumabom podobná a viac ako 87 % pacientov v oboch liečených skupinách nedostalo transfúziu počas 12 mesiacov po vstupe do štúdie. Priemerná veľkosť PNH klonov RBC bola 60,05 %, priemerná veľkosť PNH klonov granulocytov bola 83,30 % a celková priemerná veľkosť PNH klonov monocytov bola 85,86 %.

V tabuľke 7 sú zobrazené vstupné charakteristiky pacientov s PNH predtým liečených ekulizumabom zaradených do štúdie, pričom medzi liečebnými skupinami sa nepozorovali žiadne evidentné klinicky významné rozdiely.

Tabuľka 7: Vstupné charakteristiky v štúdiu s pacientmi predtým liečenými ekulizumabom

Parameter	Štatistiky	Ravulizumab (n = 97)	Ekulizumab (n = 98)
Vek (v rokoch) v čase diagnózy PNH	Priemer (SD)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Medián	32,0	35,0
	Min., max.	6; 73	11; 74
Vek (v rokoch) v čase prvej infúzie v štúdiu	Priemer (SD)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Medián	45,0	49,0
	Min., max.	18; 79	23; 77
Pohlavie (n, %)	Muži	50 (51,5)	48 (49,0)
	Ženy	47 (48,5)	50 (51,0)
Hladiny LDH pred liečbou	Priemer (SD)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Medián	224,0	234,0
Počet pacientov s transfúziou pRBC/kompletnej krvi v priebehu 12 mesiacov pred prvou dávkou	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Jednotky transfúzií pRBC /kompletnej krvi v priebehu 12 mesiacov pred prvou dávkou	Celkovo	103	50
	Priemer (SD)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Medián	4,0	2,5
Pacienti s akýmkoľvek prejavmi PNH ^a pred podpísaním informovaného súhlasu	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
	Anémia	64 (66,0)	67 (68,4)
	Hematúria alebo hemoglobínúria	47 (48,5)	48 (49,0)
	Aplastická anémia	34 (35,1)	39 (39,8)
	Zlyhanie obličiek	11 (11,3)	7 (7,1)
	Myelodysplastický syndróm	3 (3,1)	6 (6,1)
	Komplikácie v gravidite	4 (4,1)	9 (9,2)
	Iné ^b	14 (14,4)	14 (14,3)

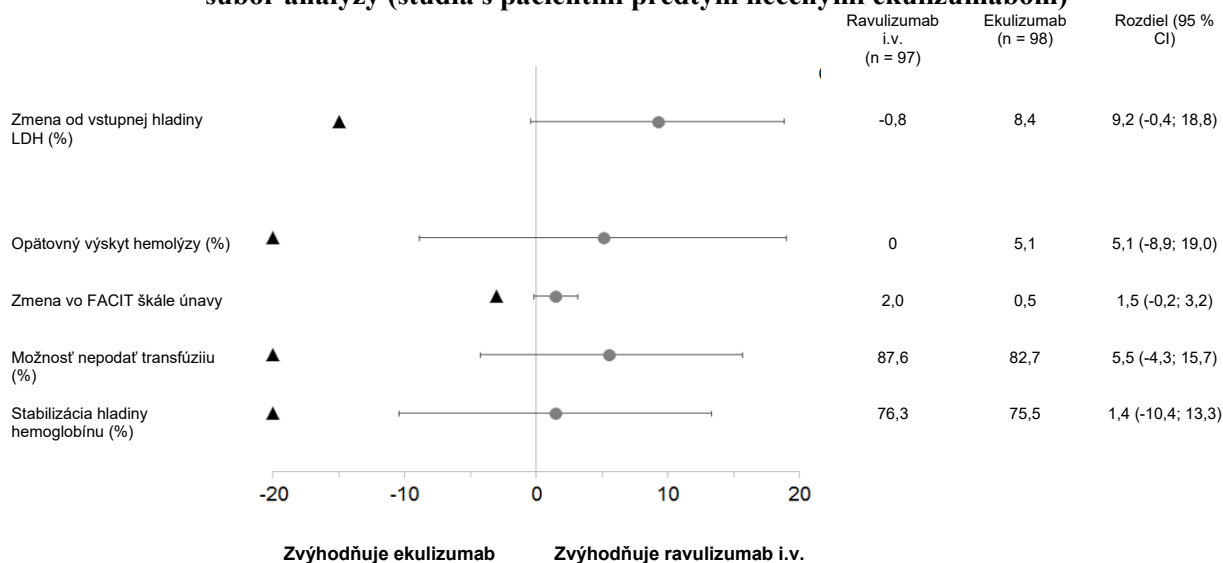
^a Na základe anamnézy

^b Kategória „Iné“ zahŕňala neutropéniu, dysfunkciu obličiek a trombocytopéniu, ako aj mnoho ďalších ochorení.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola hemolýza, hodnotená ako percentuálna zmena od vstupnej hladiny LDH. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov s opätovným výskytom hemolýzy, zmenu kvality života (FACIT škála únavy), možnosť nepodať transfúziu (TA, *transfusion avoidance*) a podiel pacientov so stabilizovanou hladinou hemoglobínu.

Ravulizumab bol neinferiórny v porovnaní s ekulizumabom pre primárny koncový ukazovateľ, percentuálnu zmenu od vstupnej hladiny LDH do 183. dňa, vo všetkých 4 kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch (Obrázok 2).

Obrázok 2: Analýza primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov - kompletný súbor analýzy (štúdia s pacientmi predtým liečenými ekulizumabom)



Poznámka: Čierny trojuholník označuje hranicu neinferiority a sivá bodka označuje bodový odhad.
Poznámka: LDH = laktátdehydrogenáza, CI = interval spoľahlivosti

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS)

Štúdia s dospelými pacientmi s aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Štúdia s dospelými pacientmi bola multicentrická štúdia 3. fázy s jednou skupinou, vykonaná s pacientmi s dokumentovaným aHUS, ktorí sa pred vstupom do štúdie neliečili inhibítorom komplementu a mali preukázanú TMA. Štúdia pozostávala z obdobia úvodného hodnotenia v trvaní 26 týždňov a pacientom potom bolo umožnené vstúpiť do predĺženého obdobia až do 4,5 rokov. Celkovo bolo zaradených 58 pacientov s dokumentovaným aHUS. Na základe vylučovacích kritérií neboli zaradení pacienti s prítomným TMA v dôsledku trombotickej trombocytopenickej purpury (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) alebo s hemolyticko-uremickým syndrómom súvisiacim so shiga-toxínom *Escherichie coli* (*Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome*, STEC HUS). Dvaja pacienti boli vylúčení zo súboru celkovej analýzy z dôvodu potvrdenej diagnózy STEC HUS. Deväťdesiattri percent pacientov malo extrarenálne prejavy (kardiovaskulárne, pľúcne, z centrálného nervového systému, gastrointestinálne, kožné, kostrovosvalové) alebo príznaky aHUS pri vstupe do štúdie.

Tabuľka 8 poskytuje demografické a vstupné charakteristiky 56 dospelých pacientov zaradených do štúdie ALXN1210-aHUS-311, z ktorých sa vytvoril súbor celkovej analýzy.

Tabuľka 8: Vstupné charakteristiky v štúdiu s dospelými

Parameter	Štatistika	Ravulizumab (n = 56)
Vek (roky) v čase prvej infúzie	Priemer (SD) Min, max	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Pohlavie	n (%)	19 (33,9)
Mužské	n (%)	15 (26,8)
Rasa ^a	n (%)	29 (51,8)
Ázijská		12 (21,4)
Kaukazská		
Iná		
Transplantácia v anamnéze	n (%)	8 (14,3)
Trombocyty (10 ⁹ /l) v krvi	n Medián (min, max)	56 95,25 (18; 473)
Hemoglobín (g/l) v krvi	n Medián (min, max)	56 85,00 (60,5; 140)

LDH (U/l) v sére	n Medián (min, max)	56 508,00 (229,5; 3 249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Medián (min, max)	55 10,00 (4; 80)
Dialyzovaní pacienti	N (%)	29 (51,8)
Pacientky po pôrode	N (%)	8 (14,3)

Poznámka: Percentá sú založené na celkovom počte pacientov

Skratky: eGFR = odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie; LDH = laktátdehydrogenáza; max = maximum; min = minimum.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola kompletná odpoveď TMA počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia, preukázaná normalizáciou hematologických parametrov (počet trombocytov $\geq 150 \times 10^9/l$ a LDH ≤ 246 U/l) a ≥ 25 % zlepšením hladiny kreatinínu v sére oproti východiskovej hodnote. Kritéria kompletnej odpovede TMA sa museli u pacientov dosiahnuť v 2 oddelených hodnoteniach, s odstupom najmenej 4 týždňov (28 dní) a v akomkoľvek meraní medzitým.

Kompletná odpoveď TMA sa pozorovala u 30 z 56 pacientov (53,6 %) počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia, ako je uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Kompletná odpoveď TMA a zložky analýzy kompletnej odpovede TMA počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia (ALXN1210-aHUS-311)

	Celkovo	Odpovedajúci na liečbu	
		n	Podiel (95 % CI) ^a
Kompletná odpoveď TMA	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Zložky kompletnej odpovede TMA			
Normalizácia počtu trombocytov	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizácia LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
Zlepšenie kreatinínu v sére o ≥ 25 % od východiskovej hodnoty	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Hematologická normalizácia	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a 95 % interval spoľahlivosti (CIs) pre podiel bol založený na metóde asymptotickej Gaussovskej aproximácie s korekciou kontinuity.

Skratky: CI = interval spoľahlivosti; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatia.

Ďalší štyria pacienti dosiahli kompletnú odpoveď TMA, čo bolo potvrdené po 26-týždňovom období úvodného hodnotenia (s výskytom kompletnej odpovede TMA na 169., 302., 401. a 407. deň), s výsledkom kompletnej odpovede TMA celkovo u 34 z 56 pacientov (60,7 %; 95 % CI: 47,0 %, 74,4 %). Odpoveď v jednotlivých zložkách sa zvýšila na 48 pacientov (85,7 %; 95 % CI: 75,7 %, 95,8 %) v normalizácii počtu trombocytov, na 47 pacientov (83,9 %; 95 % CI: 73,4 %, 94,4 %) v normalizácii LDH a na 35 pacientov (62,5 %; 95 % CI: 48,9 %, 76,1 %) v zlepšenej funkcii obličiek.

Kompletná odpoveď TMA sa dosiahla v mediáne času 86 dní (7 až 169 dní). Po začatí liečby ravulizumabom sa pozoroval rýchly vzostup priemerného počtu trombocytov, z východiskovej hodnoty $118,52 \times 10^9/l$ na $240,34 \times 10^9/l$ na 8. deň a so zotrvaním hodnoty nad $227 \times 10^9/l$ pri všetkých nasledujúcich návštevách obdobia úvodného hodnotenia (26 týždňov). Podobne od východiskovej hodnoty klesla počas prvých 2 mesiacov liečby priemerná hodnota LDH a udržiavala sa počas trvania obdobia úvodného hodnotenia (26 týždňov).

U 67,6 % (23/34) pacientov s prítomným chronickým ochorením obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) stupňa 5 sa preukázalo zlepšenie stavu CKD o 1 stupeň alebo viac. Počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia sa stav chronického obličkového ochorenia po dosiahnutí kompletnej odpovede TMA u mnohých pacientov (19/30) zlepšoval. U 17 z 29 pacientov, ktorí potrebovali dialýzu pri vstupe do štúdie, bolo možné ukončiť dialýzu na konci povoleného obdobia sledovania, zatiaľ čo u 6 z 27 pacientov bez dialýzy pri vstupe do štúdie bolo potrebná dialýza pri poslednom povolenom sledovaní. Tabuľka 10 sumarizuje sekundárne výsledky účinnosti štúdie ALXN1210aHUS-aHUS-311.

Tabuľka 10: Sekundárne výsledky účinnosti zo štúdie ALXN1210-aHUS-311

Parametre	Štúdia ALXN1210-aHUS-311 (n = 56)	
	Pozorovaná hodnota (n = 48)	Zmena od východiskovej hodnoty (n = 48)
Hematologické parametre TMA, 183. deň		
Trombocyty(10 ⁹ /l) v krvi	237,96 (73, 528)	114,79 (105, 568)
Priemer (SD)	232,00	125,00
Medián		
LDH (U/l) sérum	194,6 (58, 099)	-519,83 (572, 467)
Priemer (SD)	176,50	-310,75
Medián		
Vzostup hemoglobínu o ≥ 20 g/l od východiskovej hodnoty, s výsledkom potvrdeným počas obdobia úvodného hodnotenia		
m/n		40/56
podiel (95 % CI)**		0,714 (0,587; 0,842)
Posun stavu CKD od východiskovej hodnoty, 183. deň		
Zlepšené ^a		
m/n		32/47
Podiel (95 % CI)*		0,681 (0,529; 0,809)
Zhoršené ^b		
m/n		2/13
Podiel (95 % CI)*		0,154 (0,019; 0,454)
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. deň	Pozorovaná hodnota (n = 48)	Zmena od východiskovej hodnoty (n = 47)
Priemer (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Medián	40,00	29,00

Poznámka: n: počet pacientov s dostupnými údajmi na špecifické hodnotenie pri návšteve na 183. deň. m: počet pacientov spĺňajúcich špecifické kritérium. Stav chronického obličkového ochorenia (*chronic kidney disease*, CKD) je klasifikovaný na základe stavu chronického obličkového ochorenia Národnej obličkovej nadácie. Stav 5 sa považuje za najhoršiu kategóriu, zatiaľ čo stav 1 sa považuje za najlepšiu kategóriu. Východisková hodnota je odvodená na základe posledného dostupného eGFR pred začatím liečby.

Zlepšené/Zhoršené: porovnanie s východiskovým stavom CKD. *95 % interval spoľahlivosti (95 % CIs) je na základe presných limitov spoľahlivosti s použitím metódy Clopper-Pearson. ^aVylučuje tých, ktorí majú stav 1 CKD pri vstupe do štúdie, pretože sa nemôže zlepšiť. ^bVylučuje pacientov so stavom 5 pri vstupe do štúdie, pretože nemôže dôjsť k zhoršeniu.

Skratky: eGFR = odhadovaná miera glomerulárnej filtrácie; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatia.

Pediatrická populácia

Subkutánny ravulizumab nebol u pediatrických pacientov hodnotený.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Odhadovaná biologická dostupnosť subkutánnej formy ravulizumabu je u dospelých pacientov s PNH približne 79 %. Terapeutické koncentrácie lieku sa dosahujú okamžite po prvej dávke liečby ravulizumabom.

Distribúcia

Priemerný (smerodajná odchýlka, [*standard deviation*, SD]) distribučný objem v rovnovážnom stave u pacientov liečených intravenóznym ravulizumabom (t.j. pacientov s PNH; dospelých a pediatrických

pacientov s aHUS a u pacientov liečených subkutánnym ravulizumabom (t.j. dospelých pacientov s PNH) sú uvedené v tabuľke 11.

Biotransformácia a eliminácia

Predpokladá sa, že ravulizumab ako monoklonálna protilátka imunoglobulín gama (IgG), sa metabolizuje rovnakým spôsobom, ako akýkoľvek endogénny IgG (rozkladá sa na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických ciest) a eliminuje sa podobným spôsobom. Ravulizumab obsahuje iba prirodzene sa vyskytujúce aminokyseliny a nemá žiadne známe aktívne metabolity. Priemerný (SD) terminálny polčas eliminácie a klirensu ravulizumabu u pacientov liečených intravenóznym ravulizumabom (t.j. dospelí pacienti s PNH, dospelí a pediatrickí pacienti s aHUS) a pacientov liečených subkutánnym ravulizumabom (t.j. dospelí pacienti s PNH) sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11: Parametre distribúcie, biotransformácie a eliminácie po liečbe ravulizumabom

	Dospelí pacienti s PNH (i.v.)	Dospelí pacienti s PNH (s.c.)	Dospelí a pediatrickí pacienti s aHUS (i.v.)
Distribučný objem v rovnovážnom stave (litre) Priemer (SD)	5,35 (0,92)	5,30 (0,95)	5,22 (1,85)
Terminálny polčas eliminácie (dni) Priemer (SD)	49,7 (9,0)	52,4 (9,72)	51,8 (16,2)
Klirens (litre/deň) Priemer (SD)	0,08 (0,022)	0,07 (0,02)	0,08 (0,04)

Linearita/nelinearita

V rozmedzí skúmaných dávok a režimov sa u ravulizumabu preukázali úmernosť dávky a časovo lineárna farmakokinetika (PK).

Špeciálne populácie

Telesná hmotnosť

Telesná hmotnosť je významná kovarianta farmakokinetiky (PK) ravulizumabu u pacientov s PNH a aHUS.

Neuskutočnilo sa žiadne formálne skúšanie vplyvu pohlavia, rasy, veku (geriatrickí pacienti), poruchy funkcií pečene alebo obličiek na farmakokinetiku ravulizumabu. Na základe hodnotenia populačnej farmakokinetiky sa však nezistil žiaden vplyv pohlavia, veku, rasy a poruchy funkcie pečene alebo obličiek na farmakokinetiku ravulizumabu u pacientov s PNH alebo aHUS, z čoho vyplýva, že sa nepovažuje za potrebnú žiadna úprava dávky.

Farmakokinetika ravulizumabu i.v. sa skúmala u pacientov s aHUS s rôznym rozsahom poruchy funkcie obličiek a v rôznom veku, vrátane dialyzovaných pacientov. Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetických parametroch zaznamenaných v týchto subpopuláciách vrátane pacientov s proteinúriou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie reprodukčnej toxicity zvierat sa s ravulizumabom nevykonali, ale na myšiach sa vykonali štúdie s myšacou náhradnou protilátkou inhibítora komplementu, BB5.1. V reprodukčných toxikologických štúdiách na myšiach s náhradnou myšacou protilátkou sa žiadne jednoznačné vplyvy alebo nežiaduce účinky súvisiace s liečbou nepozorovali. Ak bol materský organizmus vystavený protilátke počas organogenézy, u 230 narodených potomkov matiek vystavených vyšším dávkam protilátky (približne 4-násobku maximálnej odporúčanej ľudskej dávky ravulizumabu, podľa telesnej hmotnosti) sa

pozorovali dva prípady dysplázie retiny a jeden prípad umbilikálnej hernie; expozícia však nezvýšila fetálne straty ani novorodeneckú úmrtnosť.

Štúdie u zvierat s cieľom zhodnotenia genotoxického a karcinogenného potenciálu ravulizumabu sa nevykonali

Predklinické údaje u myši získané na základe predklinických štúdií s využitím myšacej náhradnej molekuly BB5.1 neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan sodný, heptahydrát
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát
polysorbát 80
arginín
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčným roztokom v naplnenom zásobníku sa nesmie triasť a nesmie spadnúť.

Naplnený zásobník uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí z chladničky sa môže Ultomiris uchovávať v pôvodnej papierovej škatuľke pri izbovej teplote medzi 20 °C – 25 °C najviac 3 dni. Nevracajte ho do chladničky. V prípade, že nebol použitý, zlikvidujte ho po 3 dňoch.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Balenie obsahuje v jednej papierovej škatuľke jeden naplnený zásobník a jeden telový injektor.

3,5 ml sterilného roztoku v jednorazovom naplnenom zásobníku (cyklický alkénový polymér so septom z elastoméru a s piestom) s živicovým viečkom. Naplnený zásobník je vložený v teleskopickú šróbovacej súprave.

Súprava s naplneným zásobníkom je pribalená k telovému injektoru. Telový injektor je určený len na použitie s poskytnutou 3,5 ml súpravou s naplneným zásobníkom.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1371/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. júla 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
SPOJENÉ ŠTÁTY AMERICKÉ

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

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
VEĽKÁ BRITÁNIA

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Pred uvedením Ultomirisu na trh/jeho použitím v každom členskom štáte musí držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH, *Marketing Authorisation Holder*) dohodnúť s národným kompetentným úradom obsah a formu vzdelávacieho a kontrolovaného distribučného programu, vrátane komunikačných médií, foriem distribúcie a akýchkoľvek ďalších aspektov programu.

Vzdelávacie a kontrolované distribučné program majú za cieľ vzdelávanie a inštruktáž zdravotníckych pracovníkov/pacientov o rozpoznávaní, starostlivom sledovaní a/alebo správnom zvládaní vybraných bezpečnostných problémov spojených s Ultomirisom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde bude Ultomiris uvedený na trh, všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých sa predpokladá predpisovanie, vydávanie alebo používanie Ultomirisu dostali nasledovný vzdelávací balíček, ktorý sa bude rozdávať cez odborné pracoviská:

- Edukačný materiál pre lekára
- Balíček s informáciami pre pacienta

Edukačný materiál pre lekára má obsahovať:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov

- **Príručka pre zdravotníckych pracovníkov** má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:

- Poukázanie na riziká meningokokovej infekcie, závažnej hemolýzy po prerušení podávania lieku u pacientov s PNH, závažné komplikácie TMA u pacientov s aHUS po ukončení liečby ravulizumabom, imunogenicity, závažných infekcií, malignít a hematologických abnormalít u pacientov s PNH, použitia u tehotných a dojčiacich žien.
- Liečba ravulizumabom zvyšuje riziko infekcií vyvolaných baktériou *N. meningitidis*.
- U všetkých pacientov je potrebné sledovať prejavy meningitídy.

- Nutnosť očkovania pacientov proti *N. meningitidis* dva týždne pred podávaním ravulizumabu a/alebo nutnosť podávania antibiotickej profylaxie.
- Riziko imunogenicity a rada na sledovanie po podaní infúzie.
- Riziko tvorby protilátok proti ravulizumabu.
- Nie sú dostupné žiadne klinické údaje o expozícii u gravidných žien. Ravulizumab sa má u gravidných žien podať len ak je to jednoznačne potrebné. Nutnosť použitia účinnej antikoncepcie u žien vo fertilnom veku počas liečby a v priebehu až ôsmich mesiacov po liečbe. Pacienti mužského pohlavia nesmú po dobu ôsmich mesiacov po liečbe splodiť dieťa alebo darovať spermie. Dojčenie sa má počas liečby a v priebehu až ôsmich mesiacov po liečbe prerušiť.
- Riziko závažnej hemolýzy po ukončení liečby ravulizumabom a po odklade jeho podania, jeho kritériá, vyžadované sledovanie po liečbe a navrhnutý manažment (len pri PNH).
- Riziko závažných komplikácií TMA po ukončení liečby ravulizumabom a oneskorení podania, ich prejavy, príznaky, sledovanie a manažment (len pri aHUS).
- Nutnosť vysvetliť a uistiť sa, že pacient porozumel:
 - riziku liečby ravulizumabom (vrátane potenciálnych rizík malignít a hematologických abnormalít u pacientov s PNH a závažných infekcií)
 - prejavom a príznakom meningokokovej infekcie a tomu, ako postupovať
 - informačnej príručke pre pacienta/rodiča a jej obsahu
 - potrebe mať pri sebe kartu pacienta a informovať každého zdravotníckeho pracovníka o liečbe ravulizumabom
 - požiadavke vakcinácie/ antibiotickej profylaxie pred liečbou
 - zaradeniu do registrov PNH a aHUS
- Podrobnosti o PNH registri, aHUS registri a o tom, ako zapísať pacientov

Balíček s informáciami pre pacienta/rodiča má obsahovať:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Informačnú príručku pre pacienta
- Informačnú príručku pre rodiča
- Kartu pacienta
- **Informačná príručka pre pacienta** má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy:
 - Poukázať na riziká meningokokovej infekcie, závažnej hemolýzy po prerušení podávania lieku u pacientov s PNH, závažné komplikácie TMA u pacientov s aHUS po ukončení liečby ravulizumabom, imunogenicity, závažných infekcií, malignít a hematologických abnormalít u pacientov s PNH, použitia u tehotných a dojčiacich žien.
 - Liečba ravulizumabom zvyšuje riziko infekcií vyvolaných baktériou *N. meningitidis*.
 - Prejavy a príznaky meningokokovej infekcie a nutnosť vyhľadať rýchlu lekársku starostlivosť.
 - Karta pre pacienta, nutnosť nosiť ju stále so sebou a informovať každého ošetrojúceho zdravotníckeho pracovníka o liečbe ravulizumabom.
 - Dôležitosť zaočkovania proti meningokokovej infekcii a/alebo antibiotickej profylaxie.
 - Riziko imunogenicity pri ravulizumabe, vrátane vzniku anafylaxie a nutnosti klinického sledovania po infúzii.
 - Nutnosť použitia účinnej antikoncepcie u žien vo fertilnom veku počas liečby a v priebehu až ôsmich mesiacov po liečbe a potreba prerušenia dojčenie počas liečby a v priebehu až ôsmich mesiacov po liečbe. Pacienti mužského pohlavia nesmú po dobu ôsmich mesiacov po liečbe splodiť dieťa alebo darovať spermie.
 - Riziko závažnej hemolýzy po ukončení/oddialení podávania ravulizumabu, jej prejavoch a príznakoch a odporúčanie obrátiť sa na predpisujúceho lekára pred ukončením/oddialením podávania ravulizumabu (len pri PNH).
 - Riziko závažných komplikácií TMA po ukončení liečby ravulizumabom a oneskorení podania, ich prejavy a príznaky a odporúčanie kontaktovať predpisujúceho lekára pred ukončením liečby/oneskorením podania (len pri aHUS).
 - Potenciálne riziká závažných infekcií spôsobených inými baktériami ako neisseriou a malignity a hematologické abnormality u pacientov s PNH liečených ravulizumabom.
 - Zaradenie do registrov PNH a aHUS.

- **Informačná príručka pre rodiča** (poskytnutá spolu s informačnou príručkou pre pacienta, len pre intravenóznou formu) má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy:
 - Poukázať na riziká meningokokovej infekcie a ťažkých infekcií u dojčiat a detí.
- **Karta pacienta** má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy:
 - Prejavy a príznaky meningokokovej infekcie
 - Upozornenie na nutnosť vyhľadať okamžitú lekársku starostlivosť pri prítomnosti vyššie uvedeného
 - Prehlásenie, že tento pacient užíva ravulizumab
 - Kontaktné údaje, na ktorých môže zdravotnícky pracovník dostať ďalšie informácie
 - kartu pacienta je potrebné si uchovať 8 mesiacov po poslednej dávke ravulizumabu

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) pošle predpisujúcemu lekárovi alebo lekárnikovi, ktorý predpísal/vydal ravulizumab, raz ročne pripomienku, aby predpisujúci lekár/lekárnik skontroloval, či je potrebná (re-)vakcinácia jeho pacientov liečených ravulizumabom proti *Neisseria meningitidis*.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) zabezpečí, že v každom členskom štáte, kde je Ultomiris uvedený na trh, je zavedený systém kontrolovanej distribúcie Ultomirisu, nad rámec bežných opatrení na minimalizáciu rizík. Pred výdajom lieku je potrebné zabezpečiť nasledovné požiadavky:

- Podanie písomného potvrdenia o očkovaní pacienta proti všetkým dostupným sérotypom meningokokovej infekcie *N. meningitidis* a/alebo profylaktickej antibiotickej liečbe podľa národnej smernice pre očkovanie.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Štítok na škatuľke 300 mg/30 ml

1. NÁZOV LIEKU

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok
ravulizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s objemom 30 ml obsahuje 300 mg ravulizumabu.
(10 mg/ml)

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je výsledná koncentrácia roztoku
5 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid
sodný, polysorbát 80 a voda na injekcie.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po nariadení.

Nemiesajte s Ultomirisom 1 100 mg/11 ml (100 mg/ml) alebo Ultomirisom 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1371/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Jednorazová injekčná liekovka zo skla typu I, 300 mg/30 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ultomiris 300 mg/30 ml sterilný koncentrát
ravulizumab
(10 mg/ml)
i.v. po nariedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Štítok na škatuľke 1 100 mg/11 ml

1. NÁZOV LIEKU

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát na infúzny roztok
ravulizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s objemom 11 ml obsahuje 1 100 mg ravulizumabu.
(100 mg/ml)

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je výsledná koncentrácia roztoku
50 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
polysorbát 80, arginín, sacharóza a voda na injekcie.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok
1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie po nariadení.
Nemiešajte s Ultomirisom 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1371/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Jednorazová injekčná liekovka zo skla typu I, 1 100 mg/11 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ultomiris 1 100 mg/11 ml sterilný koncentrát
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. po nariedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Štítok na škatuľke 300 mg/3 ml

1. NÁZOV LIEKU

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát na infúzny roztok
ravulizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka s objemom 30 ml obsahuje 300 mg ravulizumabu.
(100 mg/ml)

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) je výsledná koncentrácia roztoku 50 mg/ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodého, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginín, sacharóza a voda na injekcie.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie po nariadení.

Nemiešajte s Ultomirisom 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1371/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

Jednorazová injekčná liekovka zo skla typu I, 300 mg/3 ml

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ultomiris 300 mg/3 ml sterilný koncentrát
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. po nariedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA NA TELOVÝ SYSTÉM NA PODANIE

1. NÁZOV LIEKU

Ultomiris 245 mg injekčný roztok v zásobníku
ravulizumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden naplnený zásobník s objemom 3,5 ml obsahuje 245 mg ravulizumabu.
(70 mg/ml)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného,
polysorbát 80, arginín, sacharóza a voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Táto škatuľka obsahuje: 1 zásobník a 1 telový injektor na jednorazové použitie.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Len na subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Len na jednorazové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnej škatulke na ochranu pred svetlom.

Netraste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1371/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ultomiris 245 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA ZÁSOBNÍKU**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ultomiris 245 mg injekcia
ravulizumab
Len na subkutánne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát na infúzny roztok ravulizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris
3. Ako používať Ultomiris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ultomiris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa

Čo je Ultomiris

Ultomiris je liek, ktorý obsahuje liečivo ravulizumab a patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele. Ravulizumab bol vyvinutý tak, aby sa pripájal k bielkovine komplementu C5, ktorá je súčasťou obranného systému tela nazývaného „komplementový systém“.

Na čo sa Ultomiris používa

Ultomiris sa používa na liečbu dospelých a detských pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg a vyššou s ochorením nazývaným paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom posledných aspoň 6 mesiacov. U pacientov s PNH je komplementový systém nadmerne aktívny a napáda červené krvinky, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek v krvi (anémia), únave, problémom s výkonnosťou, bolesťou, bolesťou brucha, tmavému moču, dýchavičnosťou, problémom s prehĺtaním, erektilnej dysfunkcií a tvorbe krvných zrazenín. Napojením na bielkovinu komplementu C5 a jej blokovaním môže tento liek zabrániť bielkovinám komplementu, aby napadali červené krvinky a tak zmierniť príznaky ochorenia.

Ultomiris sa tiež používa na liečbu dospelých a detských pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg a vyššou, s ochorením, ktoré postihuje krvný systém a obličky nazývaným atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom aspoň 3 mesiace. U pacientov s aHUS môže dôjsť k zápalu obličiek a krvných ciev vrátane krvných doštičiek, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek (trombocytopenia a anémia), zníženej funkcii alebo k strate funkcie obličiek, krvným zrazeninám, únave a zníženej kvalite života. Ultomiris môže blokovať zápalovú odpoveď tela, a tým jeho schopnosť útočiť na zraniteľné krvné cievy a poškodzovať ich a tak kontrolovať príznaky ochorenia vrátane poškodenia obličiek.

Ultomiris sa používa aj na liečbu dospelých pacientov s určitým typom ochorenia postihujúceho svaly, ktoré sa nazýva generalizovaná myasténia gravis (gMG). U pacientov s gMG môže imunitný systém napadnúť a poškodiť ich svaly, čo môže viesť k silnej svalovej slabosti, zhoršeniu zraku a pohyblivosti, dýchavičnosti, extrémnej únave, riziku aspirácie a výraznému zhoršeniu každodenných činností. Ultomiris môže blokovať zápalovú reakciu tela a jeho schopnosť napadnúť a zničiť vlastné svaly. Tým sa zlepši svalová kontrakcia, čo zmierni príznaky ochorenia a vplyv ochorenia na každodenné činnosti. Ultomiris je špeciálne určený pre pacientov, u ktorých pretrvávajú príznaky ochorenia napriek liečbe inými terapiami.

Ultomiris sa tiež používa na liečbu dospelých pacientov s ochorením centrálného nervového systému, ktoré prevažne postihuje optické (očné) nervy a miechu nazývané spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD). U pacientov s NMOSD sú očné nervy a miecha napádané a poškodzované nesprávne pracujúcim imunitným systémom, čo môže viesť k slepote jedného alebo oboch očí, slabosti alebo ochrnutiu nôh alebo rúk, bolestivým kŕčom, strate citlivosti, problémom s funkciou močového mechúra a čriev a výrazným zhoršením aktivít denného života. Ultomiris môže blokovať neprimeranú imunitnú odpoveď tela a jej schopnosť napadnúť a poškodiť vlastné očné nervy a miechu, čím znižuje riziko návratu alebo ataku NMOSD.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris

Nepoužívajte Ultomiris

- Ak ste alergický na ravulizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii.
- Ak máte meningokokovú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ultomiris, obráťte sa na svojho lekára.

Príznaky meningokokovej infekcie alebo inej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria*.

Keďže tento liek blokuje komplementový systém, ktorý je súčasťou obranného systému tela proti infekciám, používanie Ultomirisu zvyšuje riziko meningokokovej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria meningitidis*. Ide o závažné infekcie postihujúce mozgové blany, ktoré môže spôsobiť zápal mozgu (encefalitídu) a šíriť sa krvným obehom do celého tela (sepsa).

Pred použitím Ultomirisu sa poraďte s lekárom a uistite sa, že ste boli minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby zaočkovaný proti baktérii *Neisseria meningitidis*. Ak nemôžete byť očkovaný s predstihom 2 týždňov, lekár vám predpíše antibiotiká na zníženie rizika infekcie počas 2 týždňov po očkovaní. Uistite sa, že vaše súčasné očkovanie proti meningokokovej infekcii je ešte účinné. Buďte si tiež vedomý toho, že očkovanie nemusí vždy zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár môže v súlade s národnými odporúčaniami dospieť k záveru, že sú u vás potrebné ďalšie opatrenia na prevenciu infekcie.

Príznaky meningokokovej infekcie

Kvôli dôležitosti rýchlej identifikácie a liečby meningokokovej infekcie u pacientov liečených Ultomirisom vám bude poskytnutá karta pacienta, ktorú budete nosiť vždy so sebou, na ktorej budú vymenované dôležité prejavy a príznaky meningokokovej infekcie/sepsy/encefalitídy.

Ak sa u vás objaví akýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite informujte svojho lekára:

- bolesť hlavy s pocitom na vracanie alebo vracaním
- bolesť hlavy a horúčka
- bolesť hlavy so stuhnutou šijou alebo stuhnutým chrbtom
- horúčka
- horúčka a vyrážka
- zmätenosť
- bolesť svalov s príznakmi podobnými chrípke

- citlivosť očí na svetlo

Liečba meningokokovej infekcie počas cestovania

Ak cestujete do oblasti, kde nie ste schopný kontaktovať svojho lekára alebo kde dočasne nemôžete získať lekársku starostlivosť, lekár vám môže predpísať antibiotiká na liečbu infekcie baktériou *Neisseria meningitidis*, ktoré si vezmete so sebou. Ak sa u vás objaví akýkoľvek z príznakov opísaných vyššie, máte užiť cyklus antibiotika tak, ako vám bol predpísaný. Zapamätajte si, že máte každopádne čo najskôr vyhľadať lekára, dokonca aj ak sa po užití antibiotík cítite lepšie.

Infekcie

Ak máte akékoľvek infekcie, informujte o tom svojho lekára pred začiatkom liečby Ultomirisom.

Reakcie spojené s infúziou

Pri podávaní Ultomirisu sa u vás môžu vyskytnúť reakcie na infúziu, ako je bolesť hlavy, bolesť dolnej časti chrbta a bolesť spôsobená infúziou. U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže spôsobiť problémy s dýchaním alebo závrat).

Deti a dospelí

Pacienti vo veku do 18 rokov musia byť očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám.

Staršie osoby

Pri liečbe pacientov vo veku od 65 rokov a starších nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia, hoci skúsenosti s Ultomirisom u starších pacientov s PNH, aHUS alebo NMOSD v klinických štúdiách sú obmedzené.

Iné lieky a Ultomiris

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ženy v plodnom veku

Účinky lieku na nenarodené dieťa nie sú známe. Preto majú ženy, ktoré môžu otehotnieť, používať účinnú antikoncepciu v priebehu liečby a až do 8 mesiacov po liečbe.

Tehotenstvo/dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ultomiris sa neodporúča počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a neužívajú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ultomiris obsahuje sodík

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) tento liek obsahuje pri maximálnej dávke 2,65 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 720 ml. To sa rovná 133 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Zohľadnite to v prípade, že máte diétu s nízkym obsahom sodíka.

3. Ako používať Ultomiris

Najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom vám lekár podá vakcínu proti meningokokovým infekciám, ak vám nebola podaná predtým, alebo ak už očkovanie nie je účinné. Ak nemôžete byť zaočkovaný minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom, váš lekár vám predpíše antibiotiká, aby sa znížilo riziko infekcie počas 2 týždňov po očkovaní.

Ak má vaše dieťa menej ako 18 rokov, lekár mu podá vakcínu (ak ešte nebola podaná) proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám podľa národných odporúčaní na očkovanie pre každú vekovú skupinu.

Pokyny na správne použitie

Vašu dávku Ultomirisu vypočíta váš lekár na základe vašej telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 1. Prvá dávka sa nazýva nasycovacia dávka. Dva týždne po podaní nasycovacej dávky dostanete udržiavaciu dávku Ultomirisu a tá sa bude u pacientov s hmotnosťou nad 20 kg podávať opakovane každých 8 týždňov a u pacientov s hmotnosťou menej ako 20 kg každé 4 týždne.

Ak ste v minulosti dostávali Ultomiris podkožne (podávaním pod kožu pomocou telového injektora), nie je nasycovacia dávka potrebná. Udržiavacia dávka intravenózneho Ultomirisu sa má podať 1 týždeň po poslednej dávke Ultomirisu v podkožnej forme.

Ak ste predtým dostávali iný liek na liečbu PNH, aHUS, gMG alebo NMOSED nazývaný ekulizumab, nasycovacia dávka sa má podať 2 týždne po poslednej dávke infúzie ekulizumabu.

Tabuľka 1: Dávkovací režim Ultomirisu v závislosti od telesnej hmotnosti

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg)	Nasycovacia dávka (mg)	Udržiavacia dávka (mg)
10 až menej ako 20 ^a	600	600
20 až menej ako 30 ^a	900	2 100
30 až menej ako 40 ^a	1 200	2 700
40 až menej ako 60	2 400	3 000
60 až menej ako 100	2 700	3 300
viac ako 100	3 000	3 600

^a Len pre pacientov s PNH a aHUS.

Ultomiris sa podáva infúziou (po kvapkách) do žily. Infúzia bude trvať približne 2 hodiny.

Ak vám podajú viac Ultomirisu, ako majú

Ak máte podozrenie, že vám bola náhodne podaná vyššia ako predpísaná dávka Ultomirisu, poraďte sa so svojím lekárom.

Ak zabudnete na termín podania Ultomirisu

Ak zabudnete prísť na stretnutie, kde vám mali podať Ultomiris, okamžite sa poraďte so svojim lekárom a pozrite si nasledovnú časť „Ak prestanete používať Ultomiris“.

Ak prestanete používať Ultomiris pri PNH

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže vyvolať návrat príznakov PNH s väčšou závažnosťou. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať aspoň počas 16 týždňov.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú zvýšený rozpad červených krviniek, ktorý môže spôsobiť:

- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- závažný pokles počtu červených krviniek (anémia),
- tmavý moč,
- únavu,
- bolesť brucha,

- dýchavičnosť,
- sťažené prehĺtanie,
- erektilnú dysfunkciu (impotenciu),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- bolesť na hrudí alebo *anginu pectoris*,
- zvýšenú hladinu sérového kreatinínu (problémy s obličkami) alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Ultomiris pri aHUS

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že sa príznaky aHUS vrátia. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú väčšie poškodenie malých krvných ciev, ktoré môže spôsobiť:

- závažný pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopéniu),
- závažné zvýšenie rozpadu červených krviniek,
- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- pokles vylučovania moču (problémy s obličkami),
- zvýšenie hladiny kreatinínu v sére (problémy s obličkami),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- poruchy zraku,
- bolesť na hrudí alebo *anginu pectoris*,
- dýchavičnosť,
- bolesť brucha, hnačku alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Ultomiris pri gMG

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že sa u vás objavia príznaky gMG. Pred ukončením liečby Ultomirisom sa poraďte so svojim lekárom. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Lekár vás bude chcieť aj pozorne sledovať.

Ak prestanete používať Ultomiris na NMOSD

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že NMOSD sa vráti. Pred ukončením liečby Ultomirisom sa porozprávajte so svojim lekárom. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Lekár vás bude chcieť aj pozorne sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Lekár s vami pred liečbou prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká a prínosy Ultomirisu pred začatím liečby.

Najzávažnejším vedľajším účinkom je meningokoková infekcia vrátane meningokokovej sepsy a meningokokovej encefalitídy.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z príznakov meningokokovej infekcie (pozri časť 2 Príznaky meningokokovej infekcie), okamžite informujte svojho lekára.

Ak si nie ste istý, čo nižšie uvedené vedľajšie účinky sú, požiadajte svojho lekára, aby vám ich vysvetlil.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- hnačka, nauzea, bolesť brucha
- horúčka (pyrexia), pocit únavy (vyčerpanie)
- infekcia horných dýchacích ciest
- prechladnutie (nazofaryngitída)
- bolesť chrbta, bolesť kĺbov (artralgia)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závrat
- vracanie, žalúdočné ťažkosti po jedle (dyspepsia)
- žihľavka, vyrážka, svrbenie kože (pruritus)
- bolesť svalov (myalgia) a svalové kŕče
- ochorenie podobné chrípke, zimnica, slabosť (asténia)
- reakcia spojená s infúziou
- alergická reakcia (precitlivosť)
- infekcie močových ciest

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- meningokoková infekcia
- závažná alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť problémy s dýchaním alebo závrat (anafylaktická reakcia)
- gonokoková infekcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ultomiris

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po nariadení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa má liek použiť okamžite alebo do 24 hodín v prípade, že bol v chladničke, alebo do 6 hodín v prípade uchovávaní pri izbovej teplote.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ultomiris obsahuje

- Liečivo je ravulizumab. Jedna injekčná liekovka roztoku obsahuje 300 mg ravulizumabu.
- Ďalšie zložky sú: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, voda na injekcie.

Tento liek obsahuje sodík (pozri časť 2 „Ultomiris obsahuje sodík”).

Ako vyzerá Ultomiris a obsah balenia

Ultomiris sa dodáva ako koncentrát na infúzny roztok (30 ml v injekčnej liekovke – vo veľkosti balenia po 1).

Ultomiris je číry až priehľadný roztok, jemne belavej farby, prakticky bez viditeľných častíc.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

Österreich

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Pokyny na použitie pre zdravotníckych pracovníkov
Zaobchádzanie s koncentrátom na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/30 ml**

1- Ako sa Ultomiris dodáva?

Jedna injekčná liekovka Ultomirisu obsahuje 300 mg liečiva v 30 ml roztoku.

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

2- Pred podaním

Riedenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým s ohľadom na aseptické podmienky.

Z dôvodu absencie štúdií kompatibility sa koncentrát na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/30 ml nesmie miešať s koncentrátmi na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/3 ml alebo Ultomiris 1 100 mg/11 ml.

Ultomiris má na podanie pripravovať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník, s dodržaním aseptického postupu.

- Roztok Ultomirisu pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a nezmenil farbu.
- Natiahnite požadované množstvo Ultomirisu z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) pomocou sterilnej injekčnej striekačky.
- Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.
- Nariedte Ultomiris na výslednú koncentráciu 5 mg/ml (vstupná koncentrácia vydelená 2) pridaním príslušného množstva injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do infúzie podľa pokynov v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Referenčná tabuľka na podávanie nasycovacej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Nasycovacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 až < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 až < 40 ^c	1 200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 až < 60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 až < 100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

^c Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 2: Referenčná tabuľka na podávanie udržiavacej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 až < 30 ^c	2 100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 až < 40 ^c	2 700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 až < 60	3 000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 až < 100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

^c Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 3: Referenčná tabuľka na podávanie doplnkovej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 40 až < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1 200	120	120	240	60 (1,0)
	1 500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 až < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

- Infúzny vak obsahujúci nariadený roztok Ultomirisu jemne premiešajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku a riediaceho roztoku. Ultomirisom sa nesmie triasť.
- Umožnite, aby sa nariadený roztok pred podaním ohrial na izbovú teplotu (18 °C – 25 °C) vystavením okolitému vzduchu počas približne 30 minút.
- Nariadený roztok sa nesmie zohrievať v mikrovlnnej rúre, ani žiadnym iným zdrojom tepla, než ako je vystavenie bežnej izbovej teplote.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke, pretože liek neobsahuje žiadne konzervačné látky.
- Pripravený roztok sa má podať okamžite po príprave. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter.
- Ak sa liek nepoužije okamžite po nariadení, čas uchovávanía nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 6 hodín pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

3- Podávanie

- Nepodávajújte Ultomiris vo forme rýchlej intravenózneho injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie.
- Ultomiris sa má podávať iba vo forme intravenózneho infúzie.
- Nariadený roztok Ultomirisu sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie približne počas 2 hodín injekčnou pumpou alebo infúznou pumpou. Počas podávania pacientovi nie je nutné nariadený roztok Ultomirisu chrániť pred svetlom.

Pacient má byť sledovaný 1 hodinu po podaní infúzie. Ak sa vyskytne vedľajšia udalosť v priebehu podávania Ultomirisu, infúzia sa má podľa zväzenia lekára spomaliť alebo zastaviť.

4- Zvláštne zaobchádzanie a uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát na infúzny roztok ravulizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris
3. Ako používať Ultomiris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ultomiris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa

Čo je Ultomiris

Ultomiris je liek, ktorý obsahuje liečivo ravulizumab a patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele. Ravulizumab bol vyvinutý tak, aby sa pripájal k bielkovine komplementu C5, ktorá je súčasťou obranného systému tela nazývaného „komplementový systém“.

Na čo sa Ultomiris používa

Ultomiris sa používa na liečbu dospelých a detských pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg a vyššou s ochorením nazývaným paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH), vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom posledných aspoň 6 mesiacov. U pacientov s PNH je komplementový systém nadmerne aktívny a napáda červené krvinky, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek v krvi (anémia), únave, problémom s výkonnosťou, bolesťou, bolesťou brucha, tmavému moču, dýchavičnosťou, problémom s prehĺtaním, erektilnej dysfunkcii a tvorbe krvných zrazenín. Napojením na bielkovinu komplementu C5 a jej blokovaním môže tento liek zabrániť bielkovinám komplementu, aby napadali červené krvinky a tak zmierniť príznaky ochorenia.

Ultomiris sa tiež používa na liečbu dospelých a detských pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg a vyššou, s ochorením, ktoré postihuje krvný systém a obličky nazývaným atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom aspoň 3 mesiace. U pacientov s aHUS môže dôjsť k zápalu obličiek a krvných ciev vrátane krvných doštičiek, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek (trombocytopenia a anémia), zníženej funkcii alebo k strate funkcie obličiek, krvným zrazeninám, únave a zníženej kvalite života. Ultomiris môže blokovať zápalovú odpoveď tela, a tým jeho schopnosť útočiť na zraniteľné krvné cievy a poškodzovať ich a tak kontrolovať príznaky ochorenia vrátane poškodenia obličiek.

Ultomiris sa používa aj na liečbu dospelých pacientov s určitým typom ochorenia postihujúceho svaly, ktoré sa nazýva generalizovaná myasténia gravis (gMG). U pacientov s gMG môže imunitný systém napadnúť a poškodiť ich svaly, čo môže viesť k silnej svalovej slabosti, zhoršeniu zraku a pohyblivosti, dýchavičnosti, extrémnej únave, riziku aspirácie a výraznému zhoršeniu každodenných činností. Ultomiris môže blokovat' zápalovú reakciu tela a jeho schopnosť napadnúť a zničiť vlastné svaly. Tým sa zlepši svalová kontrakcia, čo zmierni príznaky ochorenia a vplyv ochorenia na každodenné činnosti. Ultomiris je špeciálne určený pre pacientov, u ktorých pretrvávajú príznaky ochorenia napriek liečbe inými terapiami.

Ultomiris sa tiež používa na liečbu dospelých pacientov s ochorením centrálného nervového systému, ktoré prevažne postihuje optické (očné) nervy a miechu nazývané spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD). U pacientov s NMOSD sú očné nervy a miecha napádané a poškodzované nesprávne pracujúcim imunitným systémom, čo môže viesť k slepote jedného alebo oboch očí, slabosti alebo ochrnutiu nôh alebo rúk, bolestivým kŕčom, strate citlivosti, problémom s funkciou močového mechúra a čriev a výrazným zhoršením aktivít denného života. Ultomiris môže blokovat' neprimeranú imunitnú odpoveď tela a jej schopnosť napadnúť a poškodiť vlastné očné nervy a miechu, čím znižuje riziko návratu alebo ataku NMOSD.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris

Nepoužívajte Ultomiris

- Ak ste alergický na ravulizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii.
- Ak máte meningokokovú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ultomiris, obráťte sa na svojho lekára.

Príznaky meningokokovej infekcie alebo inej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria*.

Keďže tento liek blokuje komplementový systém, ktorý je súčasťou obranného systému tela proti infekciám, používanie Ultomirisu zvyšuje riziko meningokokovej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria meningitidis*. Ide o závažné infekcie postihujúce mozgové blany, ktoré môže spôsobiť zápal mozgu (encefalitídu) a šíriť sa krvným obehom do celého tela (sepsa).

Pred použitím Ultomirisu sa poraďte s lekárom a uistite sa, že ste boli minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby zaočkovaný proti baktérii *Neisseria meningitidis*. Ak nemôžete byť očkovaný s predstihom 2 týždňov, lekár vám predpíše antibiotiká na zníženie rizika infekcie počas 2 týždňov po očkovaní. Uistite sa, že vaše súčasné očkovanie proti meningokokovej infekcii je ešte účinné. Buďte si tiež vedomý toho, že očkovanie nemusí vždy zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár môže v súlade s národnými odporúčaniami dospieť k záveru, že sú u vás potrebné ďalšie opatrenia na prevenciu infekcie.

Príznaky meningokokovej infekcie

Kvôli dôležitosti rýchlej identifikácie a liečby meningokokovej infekcie u pacientov liečených Ultomirisom vám bude poskytnutá karta pacienta, ktorú budete nosiť vždy so sebou, na ktorej budú vymenované dôležité prejavy a príznaky meningokokovej infekcie/sepsy/encefalitídy.

Ak sa u vás objaví akýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite informujte svojho lekára:

- bolesť hlavy s pocitom na vracanie alebo vracaním
- bolesť hlavy a horúčka
- bolesť hlavy so stuhnutou šijou alebo stuhnutým chrbtom
- horúčka
- horúčka a vyrážka
- zmätenosť
- bolesť svalov s príznakmi podobnými chrípke

- citlivosť očí na svetlo

Liečba meningokokovej infekcie počas cestovania

Ak cestujete do oblasti, kde nie ste schopný kontaktovať svojho lekára alebo kde dočasne nemôžete získať lekársku starostlivosť, lekár vám môže predpísať antibiotiká na liečbu infekcie baktériou *Neisseria meningitidis*, ktoré si vezmete so sebou. Ak sa u vás objaví akýkoľvek z príznakov opísaných vyššie, máte užiť cyklus antibiotika tak, ako vám bol predpísaný. Zapamätajte si, že máte každopádne čo najskôr vyhľadať lekára, dokonca aj ak sa po užití antibiotík cítite lepšie.

Infekcie

Ak máte akékoľvek infekcie, informujte o tom svojho lekára pred začiatkom liečby Ultomirisom.

Reakcie spojené s infúziou

Pri podávaní Ultomirisu sa u vás môžu vyskytnúť reakcie na infúziu, ako je bolesť hlavy, bolesť dolnej časti chrbta a bolesť spôsobená infúziou. U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže spôsobiť problémy s dýchaním alebo závrat).

Deti a dospelí

Pacienti vo veku do 18 rokov musia byť očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám.

Staršie osoby

Pri liečbe pacientov vo veku 65 rokov a starších nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia, hoci skúsenosti s Ultomirisom u starších pacientov s PNH, aHUS alebo NMOSD v klinických štúdiách sú obmedzené.

Iné lieky a Ultomiris

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ženy v plodnom veku

Účinky lieku na nenarodené dieťa nie sú známe. Preto majú ženy, ktoré môžu otehotnieť, používať účinnú antikoncepciu v priebehu liečby a až do 8 mesiacov po liečbe.

Tehotenstvo/dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ultomiris sa neodporúča počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a neužívajú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ultomiris obsahuje sodík

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) tento liek obsahuje pri maximálnej dávke 0,18 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 72 ml. To sa rovná 9,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Zohľadnite to v prípade, že máte diétu s nízkym obsahom sodíka.

3. Ako používať Ultomiris

Najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom vám lekár podá vakcínu proti meningokokovým infekciám, ak vám nebola podaná predtým, alebo ak už očkovanie nie je účinné. Ak nemôžete byť zaočkovaný minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom, váš lekár vám predpíše antibiotiká, aby sa znížilo riziko infekcie počas 2 týždňov po očkovaní.

Ak má vaše dieťa menej ako 18 rokov, lekár mu podá vakcínu (ak ešte nebola podaná) proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám podľa národných odporúčaní na očkovanie pre každú vekovú skupinu.

Pokyny na správne použitie

Vašu dávku Ultomirisu váš lekár vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 1. Prvá dávka sa nazýva nasycovacia dávka. Dva týždne po podaní nasycovacej dávky dostanete udržiavaciu dávku Ultomirisu a tá sa bude u pacientov s hmotnosťou nad 20 kg podávať opakovane každých 8 týždňov a u pacientov s hmotnosťou menej ako 20 kg každé 4 týždne.

Ak ste v minulosti dostávali Ultomiris podkožne (podávaním pod kožu pomocou telového injektora), nie je nasycovacia dávka potrebná. Udržiavacia dávka intravenózneho Ultomirisu sa má podať 1 týždeň po poslednej dávke Ultomirisu v podkožnej forme.

Ak ste predtým dostávali iný liek na liečbu PNH, aHUS, gMG alebo NMOSD nazývaný ekulizumab, nasycovacia dávka sa má podať 2 týždne po poslednej dávke infúzie ekulizumabu.

Tabuľka 1: Dávkovací režim Ultomirisu v závislosti od telesnej hmotnosti

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg)	Nasycovacia dávka (mg)	Udržiavacia dávka (mg)
10 až menej ako 20 ^a	600	600
20 až menej ako 30 ^a	900	2 100
30 až menej ako 40 ^a	1 200	2 700
40 až menej ako 60	2 400	3 000
60 až menej ako 100	2 700	3 300
viac ako 100	3 000	3 600

^a Len pre pacientov s PNH a aHUS.

Ultomiris sa podáva infúziou (po kvapkách) do žily. Infúzia bude trvať približne 45 minút.

Ak vám podajú viac Ultomirisu, ako majú

Ak máte podozrenie, že vám bola náhodne podaná vyššia ako predpísaná dávka Ultomirisu, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete na termín podania Ultomirisu

Ak zabudnete prísť na stretnutie, kde vám mali podať Ultomiris, okamžite sa poraďte so svojim lekárom a pozrite si nasledovnú časť „Ak prestanete používať Ultomiris“.

Ak prestanete používať Ultomiris pri PNH

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže vyvolať návrat príznakov PNH s väčšou závažnosťou. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať aspoň počas 16 týždňov.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú zvýšený rozpad červených krviniek, ktorý môže spôsobiť:

- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- závažný pokles počtu červených krviniek (anémiu),
- tmavý moč,
- únavu,
- bolesť brucha,

- dýchavičnosť,
- sťažené prehltanie,
- erektilnú dysfunkciu (impotenciu),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- bolesť na hrudi alebo *anginu pectoris*,
- zvýšenú hladinu sérového kreatinínu (problémy s obličkami) alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Ultomiris pri aHUS

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že sa príznaky aHUS vrátia. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú väčšie poškodenie malých krvných ciev, ktoré môže spôsobiť:

- závažný pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- závažné zvýšenie rozpadu červených krviniek,
- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- pokles vylučovania moču (problémy s obličkami),
- zvýšenie hladiny kreatinínu v sére (problémy s obličkami),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- poruchy zraku,
- bolesť na hrudi alebo *anginu pectoris*,
- dýchavičnosť,
- bolesť brucha, hnačku alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Ultomiris pri gMG

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že sa u vás objavia príznaky gMG. Pred ukončením liečby Ultomirisom sa poraďte so svojim lekárom. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Lekár vás bude chcieť aj pozorne sledovať.

Ak prestanete používať Ultomiris na NMOSD

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že NMOSD sa vráti. Pred ukončením liečby Ultomirisom sa porozprávajte so svojim lekárom. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Lekár vás bude chcieť aj pozorne sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Lekár s vami pred liečbou prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká a prínosy Ultomirisu pred začatím liečby.

Najzávažnejším vedľajším účinkom je meningokoková infekcia vrátane meningokokovej sepsy a meningokokovej encefalitídy.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z príznakov meningokokovej infekcie (pozri časť 2 Príznaky meningokokovej infekcie), okamžite informujte svojho lekára.

Ak si nie ste istý, čo nižšie uvedené vedľajšie účinky sú, požiadajte svojho lekára, aby vám ich vysvetlil.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha
- horúčka (pyrexia), pocit únavy (vyčerpanie)
- infekcia horných dýchacích ciest
- prechladnutie (nazofaryngitída)
- bolesť chrbta, bolesť kĺbov (artralgia)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závrat
- vracanie, žalúdočné ťažkosti po jedle (dyspepsia)
- žihľavka, vyrážka, svrbenie kože (pruritus)
- bolesť svalov (myalgia) a svalové kŕče
- ochorenie podobné chrípke, zimnica, slabosť (asténia)
- reakcia spojená s infúziou
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- infekcie močových ciest

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- meningokoková infekcia
- závažná alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť problémy s dýchaním alebo závrat (anafylaktická reakcia)
- gonokoková infekcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ultomiris

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po nariadení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa má liek použiť okamžite alebo do 24 hodín v prípade, že bol v chladničke, alebo do 4 hodín v prípade uchovávaní pri izbovej teplote.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ultomiris obsahuje

- Liečivo je ravulizumab. Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 100 mg ravulizumabu.
- Ďalšie zložky sú: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginín, sacharóza, voda na injekcie.

Tento liek obsahuje sodík (pozri časť 2 „Ultomiris obsahuje sodík”).

Ako vyzerá Ultomiris a obsah balenia

Ultomiris sa dodáva ako koncentrát na infúzny roztok (11 ml v injekčnej liekovke – vo veľkosti balenia po 1).

Ultomiris je priehľadný, číry až žltkastý roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS

Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>.

<----->
Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na použitie pre zdravotníckych pracovníkov
Zaobchádzanie s koncentrátom na infúzny roztok Ultomiris 1 100 mg/11 ml

1- Ako sa Ultomiris dodáva?

Jedna injekčná liekovka Ultomirisu obsahuje 1 100 mg liečiva v 11 ml roztoku.

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

2- Pred podaním

Riešenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým s ohľadom na aseptické podmienky.

Z dôvodu absencie štúdií kompatibility sa koncentrát na infúzny roztok Ultomiris 1 100 mg/11 ml nesmie miešať s koncentrátom na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/30 ml.

Ultomiris má na podanie pripravovať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník, s dodržaním aseptického postupu.

- Roztok Ultomirisu pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a nezmenil farbu.
- Natiahnite požadované množstvo Ultomirisu z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) pomocou sterilnej injekčnej striekačky.
- Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.
- Nariedte Ultomiris na výslednú koncentráciu 50 mg/ml (vstupná koncentrácia vydelená 2) pridaním príslušného množstva injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do infúzie podľa pokynov v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Referenčná tabuľka na podávanie nasycovacej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Nasycovacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 až < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 až < 40 ^c	1 200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 až < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 až < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

^c Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 2: Referenčná tabuľka na podávanie udržiavacej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 až < 30 ^c	2 100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 až < 40 ^c	2 700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 až < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 až < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

^c Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 3: Referenčná tabuľka na podávanie doplnkovej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 40 až < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 až < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

- Infúzny vak obsahujúci nariedený roztok Ultomirisu jemne premiešajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku a riediaceho roztoku. Ultomirisom sa nesmie triasť.
- Umožnite, aby sa nariedený roztok pred podaním ohrial na izbovú teplotu (18 °C – 25 °C) vystavením okolitému vzduchu počas približne 30 minút.
- Nariedený roztok sa nesmie zohrievať v mikrovlnnej rúre, ani žiadnym iným zdrojom tepla, než ako je vystavenie bežnej izbovej teplote.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke, pretože liek neobsahuje žiadne konzervačné látky.
- Pripravený roztok sa má podať okamžite po príprave. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter.
- Ak sa liek nepoužije okamžite po nariedení, čas uchovávania nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodín pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

3- Podávanie

- Nepodávajte Ultomiris vo forme rýchlej intravenózneho injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie.
- Ultomiris sa má podávať iba vo forme intravenózneho infúzie.
- Nariedený roztok Ultomirisu sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie približne počas 45 minút injekčnou pumpou alebo infúznou pumpou. Počas podávania pacientovi nie je nutné nariedený roztok Ultomirisu chrániť pred svetlom.

Pacient má byť sledovaný 1 hodinu po podaní infúzie. Ak sa vyskytne vedľajšia udalosť v priebehu podávania Ultomirisu, infúzia sa má podľa zváženia lekára spomaliť alebo zastaviť.

4- Zvláštne zaobchádzanie a uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát na infúzny roztok ravulizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris
3. Ako používať Ultomiris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ultomiris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa

Čo je Ultomiris

Ultomiris je liek, ktorý obsahuje liečivo ravulizumab a patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele. Ravulizumab bol vyvinutý tak, aby sa pripájal k bielkovine komplementu C5, ktorá je súčasťou obranného systému tela nazývaného „komplementový systém“.

Na čo sa Ultomiris používa

Ultomiris sa používa na liečbu dospelých a detských pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg a vyššou s ochorením nazývaným paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH), vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom posledných aspoň 6 mesiacov. U pacientov s PNH je komplementový systém nadmerne aktívny a napáda červené krvinky, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek v krvi (anémia), únave, problémom s výkonnosťou, bolesťou, bolesťou brucha, tmavému moču, dýchavičnosťou, problémom s prehĺtaním, erektilnej dysfunkcii a tvorbe krvných zrazenín. Napojením na bielkovinu komplementu C5 a jej blokovaním môže tento liek zabrániť bielkovinám komplementu, aby napadali červené krvinky a tak zmierniť príznaky ochorenia.

Ultomiris sa tiež používa na liečbu dospelých a detských pacientov s telesnou hmotnosťou 10 kg a vyššou, s ochorením, ktoré postihuje krvný systém a obličky nazývaným atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom aspoň 3 mesiace. U pacientov s aHUS môže dôjsť k zápalu obličiek a krvných ciev vrátane krvných doštičiek, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek (trombocytopenia a anémia), zníženej funkcii alebo k strate funkcie obličiek, krvným zrazeninám, únave a zníženej kvalite života. Ultomiris môže blokovať zápalovú odpoveď tela, a tým jeho schopnosť útočiť na zraniteľné krvné cievy a poškodzovať ich a tak kontrolovať príznaky ochorenia vrátane poškodenia obličiek.

Ultomiris sa používa aj na liečbu dospelých pacientov s určitým typom ochorenia postihujúceho svaly, ktoré sa nazýva generalizovaná myasténia gravis (gMG). U pacientov s gMG môže imunitný systém napadnúť a poškodiť ich svaly, čo môže viesť k silnej svalovej slabosti, zhoršeniu zraku a pohyblivosti, dýchavičnosti, extrémnej únave, riziku aspirácie a výraznému zhoršeniu každodenných činností. Ultomiris môže blokovať zápalovú reakciu tela a jeho schopnosť napadnúť a zničiť vlastné svaly. Tým sa zlepši svalová kontrakcia, čo zmierni príznaky ochorenia a vplyv ochorenia na každodenné činnosti. Ultomiris je špeciálne určený pre pacientov, u ktorých pretrvávajú príznaky ochorenia napriek liečbe inými terapiami.

Ultomiris sa tiež používa na liečbu dospelých pacientov s ochorením centrálného nervového systému, ktoré prevažne postihuje optické (očné) nervy a miechu nazývané spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD). U pacientov s NMOSD sú očné nervy a miecha napádané a poškodzované nesprávne pracujúcim imunitným systémom, čo môže viesť k slepote jedného alebo oboch očí, slabosti alebo ochrnutiu nôh alebo rúk, bolestivým kŕčom, strate citlivosti, problémom s funkciou močového mechúra a čriev a výrazným zhoršením aktivít denného života. Ultomiris môže blokovať neprimeranú imunitnú odpoveď tela a jej schopnosť napadnúť a poškodiť vlastné očné nervy a miechu, čím znižuje riziko návratu alebo ataku NMOSD.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris

Nepoužívajte Ultomiris

- Ak ste alergický na ravulizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii.
- Ak máte meningokokovú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ultomiris, obráťte sa na svojho lekára.

Príznaky meningokokovej infekcie alebo inej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria*.

Keďže tento liek blokuje komplementový systém, ktorý je súčasťou obranného systému tela proti infekciám, používanie Ultomirisu zvyšuje riziko meningokokovej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria meningitidis*. Ide o závažné infekcie postihujúce mozgové blany, ktoré môže spôsobiť zápal mozgu (encefalitídu) a šíriť sa krvným obehom do celého tela (sepsa).

Pred použitím Ultomirisu sa poraďte s lekárom a uistite sa, že ste boli minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby zaočkovaný proti baktérii *Neisseria meningitidis*. Ak nemôžete byť očkovaný s predstihom 2 týždňov, lekár vám predpíše antibiotiká na zníženie rizika infekcie počas 2 týždňov po očkovaní. Uistite sa, že vaše súčasné očkovanie proti meningokokovej infekcii je ešte účinné. Buďte si tiež vedomý toho, že očkovanie nemusí vždy zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár môže v súlade s národnými odporúčaniami dospieť k záveru, že sú u vás potrebné ďalšie opatrenia na prevenciu infekcie.

Príznaky meningokokovej infekcie

Kvôli dôležitosti rýchlej identifikácie a liečby meningokokovej infekcie u pacientov liečených Ultomirisom vám bude poskytnutá karta pacienta, ktorú budete nosiť vždy so sebou, na ktorej budú vymenované dôležité prejavy a príznaky meningokokovej infekcie/sepsy/encefalitídy.

Ak sa u vás objaví akýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite informujte svojho lekára:

- bolesť hlavy s pocitom na vracanie alebo vracaním
- bolesť hlavy a horúčka
- bolesť hlavy so stuhnutou šijou alebo stuhnutým chrbtom
- horúčka
- horúčka a vyrážka
- zmätenosť
- bolesť svalov s príznakmi podobnými chrípke

- citlivosť očí na svetlo

Liečba meningokokovej infekcie počas cestovania

Ak cestujete do oblasti, kde nie ste schopný kontaktovať svojho lekára alebo kde dočasne nemôžete získať lekársku starostlivosť, lekár vám môže predpísať antibiotiká na liečbu infekcie baktériou *Neisseria meningitidis*, ktoré si vezmete so sebou. Ak sa u vás objaví akýkoľvek z príznakov opísaných vyššie, máte užiť cyklus antibiotika tak, ako vám bol predpísaný. Zapamätajte si, že máte každopádne čo najskôr vyhľadať lekára, dokonca aj ak sa po užití antibiotík cítite lepšie.

Infekcie

Ak máte akékoľvek infekcie, informujte o tom svojho lekára pred začiatkom liečby Ultomirisom.

Reakcie súvisiace s infúziou

Pri podávaní Ultomirisu sa u vás môžu vyskytnúť reakcie na infúziu, ako je bolesť hlavy, bolesť dolnej časti chrbta a bolesť spôsobená infúziou. U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti (vrátane anafylaxie, závažnej alergickej reakcie, ktorá môže spôsobiť problémy s dýchaním alebo závrat).

Deti a dospelí

Pacienti vo veku do 18 rokov musia byť očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám.

Staršie osoby

Pri liečbe pacientov vo veku 65 rokov a starších nie sú potrebné žiadne osobitné opatrenia, hoci skúsenosti s Ultomirisom u starších pacientov s PNH, aHUS alebo NMOSD v klinických štúdiách sú obmedzené.

Iné lieky a Ultomiris

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ženy v plodnom veku

Účinky lieku na nenarodené dieťa nie sú známe. Preto majú ženy, ktoré môžu otehotnieť, používať účinnú antikoncepciu v priebehu liečby a až do 8 mesiacov po liečbe.

Tehotenstvo/dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ultomiris sa neodporúča počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a neužívajú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Ultomiris obsahuje sodík

Po nariadení injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) tento liek obsahuje pri maximálnej dávke 0,18 g sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v 72 ml. To sa rovná 9,1 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Zohľadnite to v prípade, že máte diétu s nízkym obsahom sodíka.

3. Ako používať Ultomiris

Najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom vám lekár podá vakcínu proti meningokokovým infekciám, ak vám nebola podaná predtým, alebo ak už očkovanie nie je účinné. Ak nemôžete byť zaočkovaný minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom, váš lekár vám predpíše antibiotiká, aby sa znížilo riziko infekcie počas 2 týždňov po očkovaní.

Ak má vaše dieťa menej ako 18 rokov, lekár mu podá vakcínu (ak ešte nebola podaná) proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekciám podľa národných odporúčaní na očkovanie pre každú vekovú skupinu.

Pokyny na správne použitie

Vašu dávku Ultomirisu váš lekár vypočíta na základe vašej telesnej hmotnosti, ako sa uvádza v tabuľke 1. Prvá dávka sa nazýva nasycovacia dávka. Dva týždne po podaní nasycovacej dávky dostanete udržiavaciu dávku Ultomirisu a tá sa bude u pacientov s hmotnosťou nad 20 kg podávať opakovane každých 8 týždňov a u pacientov s hmotnosťou menej ako 20 kg každé 4 týždne.

Ak ste v minulosti dostávali Ultomiris podkožne (podávaním pod kožu pomocou telového injektora), nie je nasycovacia dávka potrebná. Udržiavacia dávka intravenózneho Ultomirisu sa má podať 1 týždeň po poslednej dávke Ultomirisu v podkožnej forme.

Ak ste predtým dostávali iný liek na liečbu PNH, aHUS, gMG alebo NMOSD nazývaný ekulizumab, nasycovacia dávka sa má podať 2 týždne po poslednej dávke infúzie ekulizumabu.

Tabuľka 1: Dávkovací režim Ultomirisu v závislosti od telesnej hmotnosti

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg)	Nasycovacia dávka (mg)	Udržiavacia dávka (mg)
10 až menej ako 20 ^a	600	600
20 až menej ako 30 ^a	900	2 100
30 až menej ako 40 ^a	1 200	2 700
40 až menej ako 60	2 400	3 000
60 až menej ako 100	2 700	3 300
viac ako 100	3 000	3 600

^a Len pre pacientov s PNH a aHUS.

Ultomiris sa podáva infúziou (po kvapkách) do žily. Infúzia bude trvať približne 45 minút.

Ak vám podajú viac Ultomirisu, ako majú

Ak máte podozrenie, že vám bola náhodne podaná vyššia ako predpísaná dávka Ultomirisu, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete na termín podania Ultomirisu

Ak zabudnete prísť na stretnutie, kde vám mali podať Ultomiris, okamžite sa poraďte so svojim lekárom a pozrite si nasledovnú časť „Ak prestanete používať Ultomiris“.

Ak prestanete používať Ultomiris pri PNH

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže vyvolať návrat príznakov PNH s väčšou závažnosťou. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať aspoň počas 16 týždňov.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú zvýšený rozpad červených krviniek, ktorý môže spôsobiť:

- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- závažný pokles počtu červených krviniek (anémiu),
- tmavý moč,
- únavu,
- bolesť brucha,

- dýchavičnosť,
- sťažené prehltanie,
- erektilnú dysfunkciu (impotenciu),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- bolesť na hrudi alebo *anginu pectoris*,
- zvýšenú hladinu sérového kreatinínu (problémy s obličkami) alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Ultomiris pri aHUS

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že sa príznaky aHUS vrátia. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú väčšie poškodenie malých krvných ciev, ktoré môže spôsobiť:

- závažný pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- závažné zvýšenie rozpadu červených krviniek,
- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- pokles vylučovania moču (problémy s obličkami),
- zvýšenie hladiny kreatinínu v sére (problémy s obličkami),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- poruchy zraku,
- bolesť na hrudi alebo *anginu pectoris*,
- dýchavičnosť,
- bolesť brucha, hnačku alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Ultomiris pri gMG

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že sa u vás objavia príznaky gMG. Pred ukončením liečby Ultomirisom sa poraďte so svojim lekárom. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Lekár vás bude chcieť aj pozorne sledovať.

Ak prestanete používať Ultomiris na NMOSD

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že NMOSD sa vráti. Pred ukončením liečby Ultomirisom sa porozprávajte so svojim lekárom. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a riziká. Lekár vás bude chcieť aj pozorne sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Lekár s vami pred liečbou prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká a prínosy Ultomirisu pred začatím liečby.

Najzávažnejším vedľajším účinkom je meningokoková infekcia vrátane meningokokovej sepsy a meningokokovej encefalitídy.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z príznakov meningokokovej infekcie (pozri časť 2 Príznaky meningokokovej infekcie), okamžite informujte svojho lekára.

Ak si nie ste istý, čo nižšie uvedené vedľajšie účinky sú, požiadajte svojho lekára, aby vám ich vysvetlil.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha
- horúčka (pyrexia), pocit únavy (vyčerpanie)
- infekcia horných dýchacích ciest
- prechladnutie (nazofaryngitída)
- bolesť chrbta, bolesť kĺbov (artralgia)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- závrat
- vracanie, žalúdočné ťažkosti po jedle (dyspepsia)
- žihľavka, vyrážka, svrbenie kože (pruritus)
- bolesť svalov (myalgia) a svalové kŕče
- ochorenie podobné chrípke, zimnica, slabosť (asténia)
- reakcia spojená s infúziou
- alergická reakcia (precitlivenosť)
- infekcia močových ciest

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- meningokoková infekcia
- závažná alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť problémy s dýchaním alebo závrat (anafylaktická reakcia)
- gonokoková infekcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ultomiris

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Po nariadení s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa má liek použiť okamžite alebo do 24 hodín v prípade, že bol v chladničke, alebo do 4 hodín v prípade uchovávaní pri izbovej teplote.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ultomiris obsahuje

- Liečivo je ravulizumab. Jedna injekčná liekovka roztoku obsahuje 300 mg ravulizumabu.
- Ďalšie zložky sú: heptahydrát hydrogenfosforečnan sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginín, sacharóza, voda na injekcie.

Tento liek obsahuje sodík (pozri časť 2 „Ultomiris obsahuje sodík”).

Ako vyzerá Ultomiris a obsah balenia

Ultomiris sa dodáva ako koncentrát na infúzny roztok (3 ml v injekčnej liekovke – vo veľkosti balenia po 1).

Ultomiris je priehľadný, číry až žltkastý roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Veľká Británia

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

Alexion Pharma Nordics AB

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS

Tlf: +46 0 8 557 727 50

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Pokyny na použitie pre zdravotníckych pracovníkov
Zaobchádzanie s koncentrátom na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/3 ml**

1- Ako sa Ultomiris dodáva?

Jedna injekčná liekovka Ultomirisu obsahuje 300 mg liečiva v 3 ml roztoku.

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

2- Pred podaním

Riadenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým s ohľadom na aseptické podmienky.

Z dôvodu absencie štúdií kompatibility sa koncentrát na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/3 ml nesmie miešať s koncentrátom na infúzny roztok Ultomiris 300 mg/30 ml.

Ultomiris má na podanie pripravovať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník, s dodržaním aseptického postupu.

- Roztok Ultomirisu pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje častice a nezmenil farbu.
- Natiahnite požadované množstvo Ultomirisu z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) pomocou sterilnej injekčnej striekačky.
- Preneste odporúčanú dávku do infúzneho vaku.
- Nariedte Ultomiris na výslednú koncentráciu 50 mg/ml (vstupná koncentrácia vydelená 2) pridaním príslušného množstva injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) do infúzie podľa pokynov v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: Referenčná tabuľka na podávanie nasycovacej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Nasycovacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 až < 30 ^c	900	9	9	18	35 (0,6)
≥ 30 až < 40 ^c	1 200	12	12	24	31 (0,5)
≥ 40 až < 60	2 400	24	24	48	45 (0,8)
≥ 60 až < 100	2 700	27	27	54	35 (0,6)
≥ 100	3 000	30	30	60	25 (0,4)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby.

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

^c Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 2: Referenčná tabuľka na podávanie udržiavacej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	6	6	12	45 (0,8)
≥ 20 až < 30 ^c	2 100	21	21	42	75 (1,3)
≥ 30 až < 40 ^c	2 700	27	27	54	65 (1,1)
≥ 40 až < 60	3 000	30	30	60	55 (0,9)
≥ 60 až < 100	3 300	33	33	66	40 (0,7)
≥ 100	3 600	36	36	72	30 (0,5)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

^c Len pre indikácie PNH a aHUS.

Tabuľka 3: Referenčná tabuľka na podávanie doplnkovej dávky

Rozmedzie telesnej hmotnosti (kg) ^a	Udržiavacia dávka (mg)	Objem Ultomirisu (ml)	Objem riedidla NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimálny čas trvania infúzie minúty (hodiny)
≥ 40 až < 60	600	6	6	12	15 (0,25)
	1 200	12	12	24	25 (0,42)
	1 500	15	15	30	30 (0,5)
≥ 60 až < 100	600	6	6	12	12 (0,20)
	1 500	15	15	30	22 (0,36)
	1 800	18	18	36	25 (0,42)
≥ 100	600	6	6	12	10 (0,17)
	1 500	15	15	30	15 (0,25)
	1 800	18	18	36	17 (0,28)

^a Telesná hmotnosť v čase liečby

^b Ultomiris sa má riediť iba s injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

- Infúzny vak obsahujúci nariedený roztok Ultomirisu jemne premiešajte, aby ste zaručili dôkladné zmiešanie lieku a riediaceho roztoku. Ultomirisom sa nesmie triasť.
- Umožnite, aby sa nariedený roztok pred podaním ohrial na izbovú teplotu (18 °C – 25 °C) vystavením okolitému vzduchu počas približne 30 minút.
- Nariedený roztok sa nesmie zohrievať v mikrovlnnej rúre, ani žiadnym iným zdrojom tepla, než ako je vystavenie bežnej izbovej teplote.
- Zlikvidujte všetok nepoužitý liek, ktorý zostal v injekčnej liekovke, pretože liek neobsahuje žiadne konzervačné látky.
- Pripravený roztok sa má podať okamžite po príprave. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter.
- Ak sa liek nepoužije okamžite po nariedení, čas uchovávania nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodín pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

3- Podávanie

- Nepodávajte Ultomiris vo forme rýchlej intravenózneho injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie.
- Ultomiris sa má podávať iba vo forme intravenózneho infúzie.
- Nariedený roztok Ultomirisu sa má podávať vo forme intravenózneho infúzie približne počas 45 minút injekčnou pumpou alebo infúznou pumpou. Počas podávania pacientovi nie je nutné nariedený roztok Ultomirisu chrániť pred svetlom.

Pacient má byť sledovaný 1 hodinu po podaní infúzie. Ak sa vyskytne vedľajšia udalosť v priebehu podávania Ultomirisu, infúzia sa má podľa zváženia lekára spomaliť alebo zastaviť.

4- Zvláštne zaobchádzanie a uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Ultomiris 245 mg injekčný roztok v zásobníku ravulizumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris
3. Ako používať Ultomiris
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ultomiris
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ultomiris a na čo sa používa

Čo je Ultomiris

Ultomiris je liek, ktorý obsahuje liečivo ravulizumab a patrí do skupiny liekov nazývaných monoklonálne protilátky, ktoré sa viažu na špecifický cieľ v tele. Ravulizumab bol vyvinutý tak, aby sa pripájal k bielkovine komplementu C5, ktorá je súčasťou obranného systému tela nazývaného „komplementový systém“.

Ultomiris si má, po zaškolení kvalifikovaným zdravotníckym pracovníkom, podávať pacient sám alebo má byť podávaný opatrovateľom.

Na čo sa Ultomiris používa

Ultomiris sa používa na liečbu dospelých pacientov s ochorením nazývaným paroxyzmálna nočná hemoglobínúria (PNH) vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom posledných aspoň 6 mesiacov.

U pacientov s PNH je komplementový systém nadmerne aktívny a napáda červené krvinky, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek v krvi (anémia), únave, problémom s výkonnosťou, bolesti, bolesti brucha, tmavému moču, dýchavičnosti, problémom s prehĺtaním, erektilnej dysfunkcii a tvorbe krvných zrazenín. Napojením na bielkovinu komplementu C5 a jej blokovaním môže tento liek zabrániť bielkovinám komplementu, aby napadali červené krvinky a tak zmierniť príznaky ochorenia.

Ultomiris sa tiež používa na liečbu dospelých pacientov s ochorením, ktoré postihuje krvný systém a obličky nazývaným atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS) vrátane pacientov neliečených inhibítorom komplementu a pacientov, ktorí boli liečení ekulizumabom aspoň 3 mesiace. U pacientov s aHUS môže dôjsť k zápalu obličiek a krvných ciev vrátane krvných doštičiek, čo môže viesť k nízkym počtom krviniek (trombocytopenia a anémia), zníženej funkcii alebo k strate funkcie obličiek, krvným zrazeninám, únave a zníženej kvalite života. Ravulizumab môže blokovať zápalovú odpoveď tela, a tým jeho schopnosť útočiť na zraniteľné krvné cievy a poškodzovať ich a tak kontrolovať príznaky ochorenia vrátane poškodenia obličiek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ultomiris

Nepoužívajte Ultomiris

- Ak ste alergický na ravulizumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak ste neboli zaočkovaný proti meningokokovej infekcii.
- Ak máte meningokokovú infekciu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Ultomiris, obráťte sa na svojho lekára.

Príznaky meningokokovej infekcie alebo inej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria*.

Keďže tento liek blokuje komplementový systém, ktorý je súčasťou obranného systému tela proti infekciám, používanie Ultomirisu zvyšuje riziko meningokokovej infekcie spôsobenej baktériou *Neisseria meningitidis*. Ide o závažné infekcie postihujúce mozgovú blanú, ktoré sa môžu šíriť krvným obehom do celého tela (sepsa).

Pred použitím Ultomirisu sa poraďte s lekárom a uistite sa, že ste boli minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby zaočkovaný proti baktérii *Neisseria meningitidis*. Ak nemôžete byť očkovaný s predstihom 2 týždňov, lekár vám predpíše antibiotiká na zníženie rizika infekcie počas 2 týždňov po očkovaní. Uistite sa, že vaše súčasné očkovanie proti meningokokovej infekcii je ešte účinné. Buďte si tiež vedomý toho, že očkovanie nemusí vždy zabrániť tomuto typu infekcie. Váš lekár môže v súlade s národnými odporúčaniami dospieť k záveru, že sú u vás potrebné ďalšie opatrenia na prevenciu infekcie.

Príznaky meningokokovej infekcie

Kvôli dôležitosti rýchlej identifikácie a liečby meningokokovej infekcie u pacientov liečených Ultomirisom vám bude alebo vám už bola poskytnutá karta pacienta, ktorú budete nosiť vždy so sebou, na ktorej budú vymenované dôležité prejavy a príznaky meningokokovej infekcie/sepsy. Ak sa u vás objaví akýkoľvek z nasledovných príznakov, okamžite informujte svojho lekára:

- bolesť hlavy s pocitom na vracanie alebo vracaním
- bolesť hlavy a horúčka
- bolesť hlavy so stuhnutou šíjou alebo stuhnutým chrbtom
- horúčka
- horúčka a vyrážka
- zmätenosť
- bolesť svalov s príznakmi podobnými chrípke
- citlivosť očí na svetlo

Liečba meningokokovej infekcie počas cestovania

Ak cestujete do oblasti, kde nie ste schopný kontaktovať svojho lekára alebo kde dočasne nemôžete získať lekársku starostlivosť, lekár vám môže predpísať antibiotiká na liečbu infekcie baktériou *Neisseria meningitidis*, ktoré si vezmete so sebou. Ak sa u vás objaví akýkoľvek z príznakov opísaných vyššie, máte užiť cyklus antibiotika tak, ako vám bol predpísaný. Zapamätajte si, že máte každopádne čo najskôr vyhľadať lekára, dokonca aj ak sa po užití antibiotík cítite lepšie.

Infekcie

Ak máte akékoľvek infekcie, informujte o tom svojho lekára pred začiatkom liečby Ultomirisom.

Reakcie na injekciu

Pri podávaní Ultomirisu sa u vás môžu vyskytnúť reakcie na injekciu, ako je bolesť hlavy, bolesť dolnej časti chrbta a bolesť v mieste podania injekcie.

Alergie na lepidlá telového injektora (on-body injector)

V telovom injektore Ultomirisu sa používajú akrylátové lepidlá, ktoré môžu spôsobiť alergickú reakciu. Ak máte alergiu na akrylátové lepidlá, informujte o tom svojho lekára pred začiatkom používania Ultomirisu.

Ak u vás počas podania Ultomirisu vznikne alergická reakcia, odoberte telový injektor a hneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Iné lieky a Ultomiris

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ženy v plodnom veku

Účinky lieku na nenarodené dieťa nie sú známe. Preto majú ženy, ktoré môžu otehotnieť, používať účinnú antikoncepciu v priebehu liečby a až do 8 mesiacov po liečbe.

Tehotenstvo/dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ultomiris sa neodporúča počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a neužívajú antikoncepciu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednotke dávky, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Ultomiris

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná udržiavacia dávka injekčného roztoku Ultomirisu je 490 mg jedenkrát týždenne u dospelých pacientov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo vyššou. Pokyny na uchovávanie, prípravu a použitie svojho telového systému na podanie pozri v podrobných „Pokynoch na použitie“ uvedených v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Najmenej 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom vám lekár podá vakcínu proti meningokokovým infekciám, ak vám nebola podaná predtým, alebo ak už očkovanie nie je účinné. Ak nemôžete byť zaočkovaný minimálne 2 týždne pred začiatkom liečby Ultomirisom, váš lekár vám predpíše antibiotiká, aby sa znížilo riziko infekcie počas 2 týždňov po očkovaní.

Pokyny na správne použitie

Ak váš lekár rozhodne, že vy sám alebo váš opatrovateľ vám môže podávať injekciu Ultomirisu (podávaním pod kožu pomocou telového injektora), budete vy alebo váš opatrovateľ zaškolení do správnej prípravy a podaní injekcie Ultomirisu.

Na podanie plnej dávky budete potrebovať 2 telové systémy na podanie (každý obsahuje 1 telový injektor a 1 naplnený zásobník) a podanie každej injekcie bude trvať približne 10 minút. Vy alebo váš opatrovateľ alebo zdravotnícky pracovník môžete/môžu podať injekcie naraz alebo jednu po druhej do brucha, stehna alebo ramena.

Podľa toho, či ste predtým dostávali intravenózne Ultomiris alebo iný liek na liečbu PNH a aHUS nazývaný ekulizumab, váš lekár určí, kedy sa môže vaša liečba začať. Pokyny na začatie liečby sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Začatie liečby subkutánnou formou Ultomirisu

Populácia	Od hmotnosti závislá nasycovacia dávka intravenózneho Ultomirisu (mg)	Čas prvej udržiavacej subkutánnej dávky 490 mg
V súčasnosti bez liečby Ultomirisom alebo ekulizumabom	Na začiatku liečby	2 týždne po nasycovacej dávke intravenózneho Ultomirisu
V súčasnosti na liečbe ekulizumabom	V čase ďalšej plánovanej dávky ekulizumabu	2 týždne po nasycovacej dávke intravenózneho Ultomirisu
V súčasnosti na liečbe intravenóznou formou Ultomirisu	Neuplatňuje sa	8 týždňov po poslednej udržiavacej dávke intravenózneho Ultomirisu

Podrobné pokyny na podanie:

1. Z chladničky vyberte dve škatuľky Ultomirisu na subkutánne podanie. Na podanie plnej dávky sú potrebné dva telové injektory a dva zásobníky.
2. Balenie skontrolujte. Ak telové injektory alebo zásobníky spadli alebo sa zdajú byť poškodené alebo zničené, nemajú sa použiť.
3. Počkajte najmenej 45 minút, kým telové injektory a naplnené zásobníky v škatuľkách dosiahnu prirodzeným spôsobom izbovú teplotu. Nevracajte ich do chladničky. Po 3 dňoch pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) ich zlikvidujte.
4. Roztok pred použitím skontrolujte zrakom. Roztok sa nemá podať, ak obsahuje vločky alebo častice alebo je zakalený alebo má zmenenú farbu.
5. Najprv vložte čistý zásobník do prvého telového injektora a pred uzavretím dvierok pre zásobník na injektore ho zaistíte na mieste. Zásobník nevkladajte skôr ako 5 minút pred podaním injekcie, aby nedošlo k vyschnutiu roztoku.
6. Odlepte lepiacu zadnú časť prvého telového injektora a priložte ho na čistú, suchú kožu na vybratom mieste (miestach) pre injekciu (stehno, brucho alebo rameno).
7. Injekciu začnete pevným stlačením a uvoľnením modrého tlačidla pre štart.
8. Opakujte s druhým telovým injektorom.
9. Injektor neodstraňujte skôr než je injekcia dokončená (čo signalizuje zelené kontrolné svetlo, 3 zapípania a vyplnenie okna pre liek bielym piestom).

Ak ste v súčasnosti bez liečby intravenóznym Ultomirisom alebo ekulizumabom

Ak ste v súčasnosti bez liečby intravenóznym Ultomirisom alebo ekulizumabom, lekár začne vašu liečbu nasycovacou dávkou intravenózneho Ultomirisu.

Ak ste v súčasnosti liečení ekulizumabom

Ak ste v súčasnosti liečení ekulizumabom, lekár začne vašu liečbu v čase nasledujúcej plánovanej dávky ekulizumabu nasycovacou dávkou intravenózneho Ultomirisu. Dva týždne po nasycovacej intravenózne dávke Ultomirisu začne lekár liečbu Ultomirisom (podávaním pod kožu pomocou telového injektora).

Ak ste v súčasnosti liečení intravenóznym Ultomirisom

Ak ste v súčasnosti liečení intravenózne Ultomirisom, nebudete potrebovať nasycovaciu dávku Ultomirisu. Lekár začne vašu liečbu subkutánnou formou Ultomirisu 8 týždňov po poslednej udržiavacej dávke intravenózneho Ultomirisu.

Ak vám podajú viac Ultomirisu, ako majú

Ak máte podozrenie, že vám náhodne podali alebo ste si podali vyššiu ako predpísanú dávku Ultomirisu, poraďte sa so svojim lekárom.

Ak zabudnete použiť Ultomiris

Ak zabudnete na váš termín dávky Ultomirisu, príležitostne máte možnosť upraviť deň plánovaného podania o ± 1 deň. Potom si následnú dávku aplikujte podľa pôvodného plánu.

Ak zabudnete na vašu dávku viac ako o jeden deň oproti plánovanému rozvrhu a nie ste si istí, kedy si podať injekciu Ultomirisu, poraďte sa so svojim lekárom a pozrite si nasledovnú časť „Ak prestanete používať Ultomiris“.

Ak prestanete používať Ultomiris pri PNH

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže vyvolať návrat príznakov PNH s väčšou závažnosťou. Váš lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať aspoň počas 16 týždňov.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú zvýšený rozpad červených krviniek, ktorý môže spôsobiť:

- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- závažný pokles počtu červených krviniek (anémia),
- tmavý moč,
- únavu,
- bolesť brucha,
- dýchavičnosť,
- sťažené prehĺtanie,
- erektilnú dysfunkciu (impotenciu),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- bolesť na hrudi alebo *anginu pectoris*,
- zvýšenú hladinu sérového kreatinínu (problémy s obličkami) alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak prestanete používať Ultomiris pri aHUS

Prerušenie alebo ukončenie liečby Ultomirisom môže spôsobiť, že sa príznaky aHUS vrátia. Lekár s vami prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká. Lekár vás bude chcieť dôkladne sledovať.

Riziká ukončenia liečby Ultomirisom zahŕňajú väčšie poškodenie malých krvných ciev, ktoré môže spôsobiť:

- závažný pokles počtu krvných doštičiek (trombocytopénia),
- závažné zvýšenie rozpadu červených krviniek,
- zvýšenie hladín laktátdehydrogenázy (LDH), laboratórneho ukazovateľa rozpadu červených krviniek,
- pokles vylučovania moču (problémy s obličkami),
- zvýšenie hladiny kreatinínu v sére (problémy s obličkami),
- zmätenosť alebo zmenu bdelosti,
- poruchy zraku,
- bolesť na hrudi alebo *anginu pectoris*,
- dýchavičnosť,
- bolesť brucha, hnačku alebo
- trombózu (zrážanie krvi).

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, kontaktujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Lekár s vami pred liečbou prediskutuje možné vedľajšie účinky a vysvetlí vám riziká a prínosy Ultomirisu pred začatím liečby.

Najzávažnejším vedľajším účinkom je meningokoková infekcia/sepsa.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z príznakov meningokokovej infekcie (pozri časť 2 Príznaky meningokokovej infekcie), okamžite informujte svojho lekára.

Ak si nie ste istý, čo nižšie uvedené vedľajšie účinky sú, požiadajte svojho lekára, aby vám ich vysvetlil.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- reakcia v mieste podania injekcie
- prechladnutie (nazofaryngitída), infekcia horných dýchacích ciest
- horúčka (pyrexia), pocit únavy (vyčerpanie)
- hnačka, nevoľnosť, bolesť brucha
- bolesť kĺbov (artralgia), bolesť chrbta

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- slabosť (asténia)
- bolesť svalov (myalgia) a svalové kŕče
- vracanie, žalúdočné ťažkosti po jedle (dyspepsia)
- závrat
- ochorenie podobné chrípke, zimnica
- žihľavka, vyrážka, svrbenie kože (pruritus)
- reakcia spojená s infúziou
- alergická reakcia (precitlivenosť)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- meningokoková infekcia
- závažná alergická reakcia, ktorá môže spôsobiť problémy s dýchaním alebo závrat (anafylaktická reakcia)
- gonokoková infekcia

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ultomiris

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú v mrazničke.

Ultomiris sa môže uchovávať v pôvodnej papierovej škatuľke pri izbovej teplote 20 °C – 25 °C počas až 3 dní. Nevracajte ho do chladničky. V prípade, že nebol použitý, zlikvidujte ho po 3 dňoch.

Naplnený zásobník a telový injektor uchovávajú vo vonkajšej škatulke na ochranu pred svetlom a fyzikálnym poškodením. Nepripustite, aby sa telový injektor zamočil vodou alebo inými tekutinami.

Liekom (naplneným zásobníkom a telovým injektorom) sa nesmie triasť alebo nesmie spadnúť.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ultomiris obsahuje

- Liečivo je ravulizumab. Jeden naplnený zásobník obsahuje 245 mg ravulizumabu (70 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú: monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginín, sacharóza, voda na injekcie.

Ako vyzerá Ultomiris a obsah balenia

Každé balenie obsahuje jeden naplnený zásobník a jeden telový injektor.

Ultomiris je priehľadný, číry až žltkastý roztok, prakticky bez viditeľných častíc.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Alexion Europe SAS
Tel: +44 (0) 800 028 4394

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.