PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

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

Pomocné látky so známym účinkom:
Sodík (4,6 mg v injekčnej liekovke s objemom 3 ml), polysorbát 80 (1,5 mg v jednej injekčnej liekovke)

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), polysorbát 80 (5,5 mg v jednej injekčnej liekovke)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)

Priehľadný, číry až žltkastý roztok, pH 7,4 a osmolalita približne 250 – 350 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Paroxyzmálna nočná hemoglobinúria (*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 sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Inštrukcie na začatie liečby ravulizumabom

Populácia	Na hmotnosti závislá nasycovacia dávka ravulizumabu	Čas prvej udržiavacej na hmotnosti závislej dávky ravulizumabu
V súčasnosti bez liečby ravulizumabom alebo ekulizumabom	Na začiatku liečby	2 týždne po nasycovacej dávke ravulizumabu
V súčasnosti na liečbe ekulizumabom	V čase ďalšej plánovanej dávky ekulizumabu	2 týždne po nasycovacej dávke ravulizumabu

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 nižšou 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 ošetrujúci 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

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 účinnosti 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 intravenóznu infúziu.
Tento liek sa musí podávať cez 0,2 µm filter a nesmie sa podávať vo forme rýchlej intravenóznej injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie. Po podaní Ultomirisu prepláchnite celú infúznu linku 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného.

Koncentrát na infúzny roztok Ultomiris je dostupný v injekčných liekovkách s objemom 3 ml a 11 ml a na výslednú koncentráciu 50 mg/ml sa musí zriediť. Po zriedení sa Ultomiris podáva vo forme intravenóznej infúzie injekčnou pumpou alebo infúznou pumpou počas minimálne 0,17 až 1,3 hodiny (10 až 75 minút), v závislosti od telesnej hmotnosti (pozri tabuľku 5 a tabuľku 6 nižšie).

Tabuľka 5: Rýchlosť podávania dávok Ultomirisu

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 6: Rýchlosť podávania doplnkových dávok Ultomirisu

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.

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti s nevyliečenou 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 všetkým dostupným séroskupinám vrátane A, C, Y, W135 a B. Pacienti

musia byť očkovaní a 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 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 opuzdrenými 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, hemoglobinúria, 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 štúdii 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 2 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)

alebo

- 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

Po nariedení 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.

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 1,5 mg polysorbátu 80 v každej 3 ml injekčnej liekovke a 5,5 mg polysorbátu 80 v každej 11 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,53 mg/kg alebo menej pri maximálnej dávke pre dospelých pacientov a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou viac ako 10 kg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

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.

Dlhodobá liečba intravenózne podávaným ľudským imunoglobulínom (IVIg) môže zasahovať do mechanizmu recyklácie endozomálneho neonatálneho Fc receptora (FcRn) monoklonálnych protilátok ako je ravulizumab, a tak znižovať sérové koncentrácie ravulizumabu.

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 počas 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 imunoglobulíny G (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 zvážiť.

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 počas 8 mesiacov po liečbe prerušiť.

Fertilita

Žiadna špecifická, predklinická štúdia fertility s ravulizumabom sa nevykonala.
Predklinické 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 Ovplyvnenie 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 sú bolesť hlavy (30,6 %), infekcia horných dýchacích ciest (21,6 %), nazofaryngitída (20,4 %), hnačka (18,7 %), pyrexia (17,7 %), nauzea (15 %), artralgia (14,4 %), bolesť chrbta (13,6 %), únava (13,3 %), bolesť brucha (12,3 %), závrat (10,7 %) a infekcia močových ciest (10,7 %). Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami sú meningokoková infekcia (0,7 %), ktorá zahŕňa meningokokovú sepsu, meningokokovú meningitídu, meningokokovú encefalitídu, meningokokovú infekciu (pozri časť 4.4) a diseminovaná gonokoková infekcia (0,2 %), ktorá zahŕňa diseminovanú gonokokovú infekciu a gonokokovú infekciu.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

V tabuľke 7 sú uvedené nežiaduce reakcie, ktoré sa pozorovali v klinických skúšaniach a v období po uvedení lieku na trh.
Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC, *system organ class*) MedDRA a frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥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 7: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní a z obdobia po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov MedDRA	**Veľmi časté (≥ 1/10)**	**Časté (≥ 1/100 až < 1/10)**	**Menej časté (≥1/1 000 až < 1/100)**
Infekcie a nákazy	infekcia močových ciest[a], infekcia horných dýchacích ciest, nazofaryngitída		meningokoková infekcia[b], diseminovaná gonokoková infekcia[c]
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita[e]	anafylaktická reakcia[d]
Poruchy nervového systému	závrat, bolesť hlavy		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, bolesť brucha	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	ochorenie podobné chrípke, zimnica, asténia	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		reakcie spojené s infúziou	

[a] Infekcia močových ciest je skupinový termín, ktorý zahŕňa preferované termíny: infekcia močových ciest, bakteriálna infekcia močových ciest, enterokoková infekcia močových ciest a infekcia močových ciest spôsobená baktériou *Escherichia*
[b] Meningokoková infekcia zahŕňa preferované termíny meningokoková infekcia, meningokoková sepsa, meningokoková meningitída a meningokoková encefalitída
[c] Diseminovaná gonokoková infekcia zahŕňa preferované termíny diseminovaná gonokoková infekcia a gonokoková infekcia
[d] Odhadované zo skúseností po uvedení lieku na trh
[e] 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 skúšaniach 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 skúšaniach 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, precitlivenosť (alergickú reakciu), dysgeúziu (nepríjemnú chuť) a ospalosť. Tieto reakcie neviedli k potrebe ukončenia liečby ravulizumabom.

Imunogenicita
V štúdiách s dospelými pacientmi s PNH (n = 475), v štúdii s pediatrickými pacientmi s PNH (n = 13), v štúdiách s aHUS (n = 89), v štúdii s gMG (n = 86) a v štúdii 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 (n = 13, 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, nauzea, nazofaryngitída a bolesť hlavy, ktoré sa vyskytli u 3 pacientov (23,1 %).

Atypický hemolyticko-uremický syndróm (aHUS)
U pediatrických pacientov s preukázaným aHUS (n = 34, vo veku od 10 mesiacov do menej ako 18 rokov) zaradených v štúdii 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. Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 20 %) hlásenými u pediatrických pacientov boli pyrexia, vracanie, hnačka, bolesť hlavy, nazofaryngitída, infekcia horných dýchacích ciest a bolesť brucha.

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, inhibítory komplementu, ATC kód: L04A J02

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 hemoglobinúria (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 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 štúdii 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 a potom nasledovalo dlhodobé obdobie predĺženia, počas ktorého bol všetkým pacientom podávaný ravulizumab. Spôsobilosť pacientov na vstup do tohto skúšania boli dôkaz vysokej aktivity ochorenia, definovaný hladinou LDH ≥ 1,5 × horná hranica normy (ULN, *upper limit of normal*) počas skríningového vyšetrenia, spolu s prítomnosťou 1 alebo viacerých z nasledovných prejavov alebo príznakov súvisiacich s PNH v priebehu 3 mesiacov skríningového vyšetrenia: únava, hemoglobinúria, bolesť brucha, dýchavičnosť (dyspnoe), anémia (hladina hemoglobínu < 10 g/dl), závažná nežiaduca cievna udalosť v anamnéze (vrátane trombózy), dysfágia alebo erektilná dysfunkcia, alebo transfúzie koncentrátu 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 štúdii bez predchádzajúcej liečby inhibítorom komplementu bola pri vstupe prítomná výrazná hemolýza; 86,2 % zaradených pacientov malo zvýšené hladiny LDH ≥ 3 × ULN, čo je priamym meradlom intravaskulárnej hemolýzy pri PNH.

V tabuľke 8 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 8: Vstupná charakteristika v štúdii 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 štúdii	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

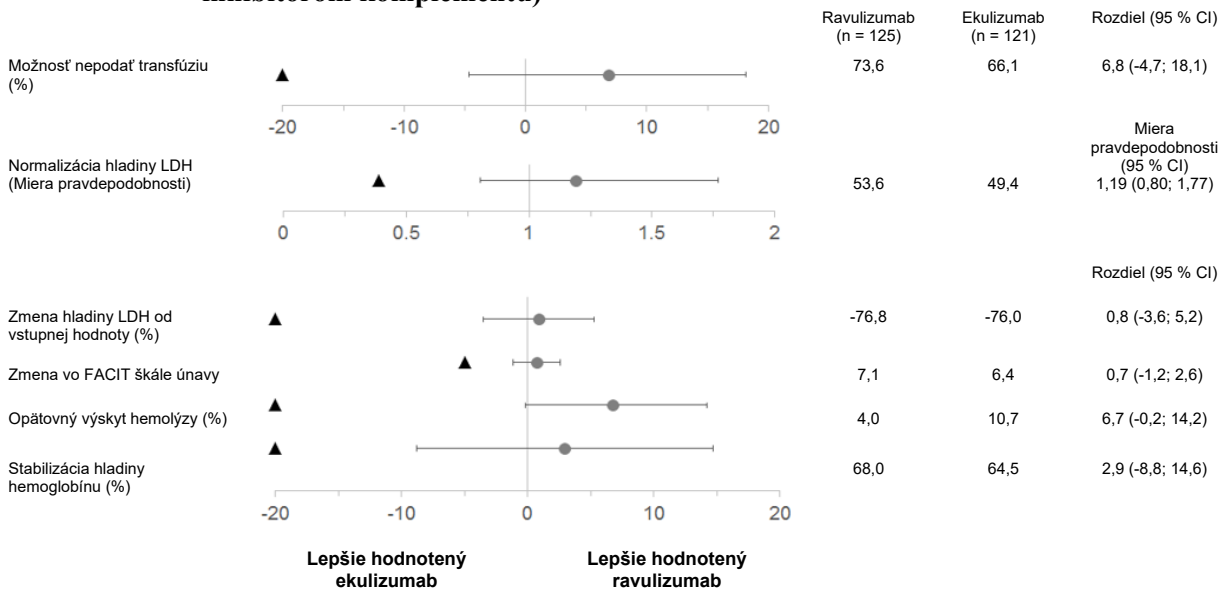
Parameter	Štatistiky	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
Pacienti s akýmkoľvek prejavom[a] PNH pred podpísaním informovaného súhlasu	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anémia		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematúria alebo hemoglobinúria		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastická anémia		41 (32,8)	38 (31,4)
Zlyhanie obličiek		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 ≤ 1 × 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 (štúdia 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.

Záverečná analýza účinnosti štúdie zahŕňala všetkých pacientov, ktorí boli niekedy liečení ravulizumabom (n = 244) a medián trvania liečby bol 1 423 dní. Záverečná analýza potvrdila, že odpovede na liečbu ravulizumabom pozorované počas primárneho hodnotiaceho obdobia sa udržali počas celého trvania štúdie.

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

Štúdia s pacientmi predtým liečenými ekulizumabom bola multicentrická, otvorená, randomizovaná, aktívne kontrolovaná štúdia 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 ≤ 1,5 × ULN) a potom nasledovalo dlhodobé obdobie predĺženia, počas ktorého bol všetkým pacientom podávaný ravulizumab.

Anamnéza PNH bola v skupinách liečených ravulizumabom a ekulizumabom podobná. Anamnéza transfúzií počas12 mesiacov bola v skupinách liečených ravulizumabom 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 9 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 9: Vstupné charakteristiky v štúdii s pacientmi predtým liečenými ekulizumabom

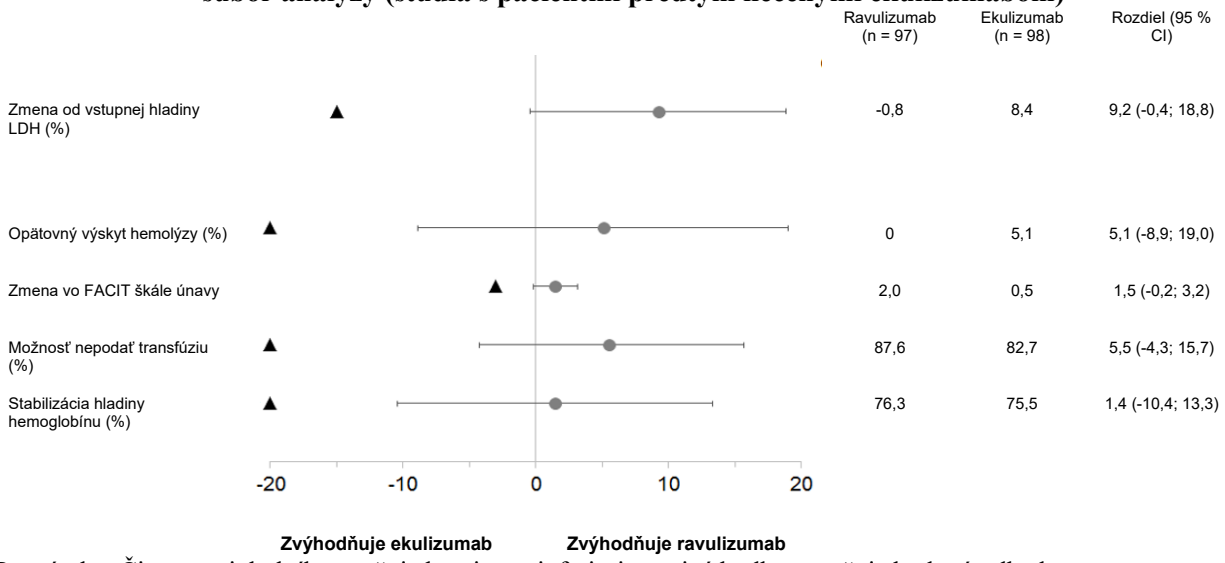
Parameter	**Štatistiky**	**Ravulizumab (n = 97)**	**Ekulizumab (n = 98)**
Vek (v rokoch) v čase diagnózy PNH	Priemer (SD) Medián Min., max.	34,1 (14,41) 32,0 6; 73	36,8 (14,14) 35,0 11; 74
Vek (v rokoch) v čase prvej infúzie v štúdii	Priemer (SD) Medián Min., max.	46,6 (14,41) 45,0 18; 79	48,8 (13,97) 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 akýmikoľvek prejavmi PNH [a] pred podpísaním informovaného súhlasu	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anémia		64 (66,0)	67 (68,4)
Hematúria alebo hemoglobinúria		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

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 deficitu dezintegrínu a metaloproteinázy s motívom trombospondínu typu 1 – člen 13 (ADAMTS13), hemolyticko-uremickým syndrómom súvisiacim so shiga-toxínom *Escherichie coli* (*Shiga toxin Escherichia coli related haemolytic uremic syndrome*, STEC HUS) a genetickou poruchou metabolizmu kobalamínu C. Dvaja pacienti boli vylúčení zo súboru celkovej analýzy z dôvodu potvrdenej diagnózy STEC HUS. Deväťdesiattri percent pacientov malo extrarenálne prejavy (kardiovaskulárne, pľúcne, z centrálneho nervového systému, gastrointestinálne, kožné, kostrovosvalové) alebo príznaky aHUS pri vstupe do štúdie.

Tabuľka 10 poskytuje demografické a vstupné charakteristiky 56 dospelých pacientov zaradených do štúdie ALXN1210-aHUS-311, z ktorých sa vytvoril súbor celkovej analýzy.

Tabuľka 10: Vstupné charakteristiky v štúdii 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] Ázijská Kaukazská Neznáma/iná	n (%)	 15 (26,8) 29 (51,8) 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 ≥ 150 × 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 11.

Tabuľka 11: Kompletná odpoveď TMA a zložky analýzy kompletnej odpovede TMA pre 26-týždňové obdobie 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 Normalizácia LDH Zlepšenie kreatinínu v sére o ≥ 25 % od východiskovej hodnoty	 56 56 56	 47 43 33	 0,839 (0,734; 0,944) 0,768 (0,648; 0,887) 0,589 (0,452; 0,727)
Hematologická normalizácia	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

[a] 95% interval spoľahlivosti (CI) pre podiel bol založený na metóde asymptotickej Gaussovskej aproximácie s korekciou kontinuity.
Skratky: CI = interval spoľahlivosti; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatia.

Kompletná odpoveď TMA sa zaznamenala u ďalších šiestich pacientov počas obdobia predĺženia na 169., 302., 401., 407., 1 247. a 1 359. deň s výsledkom kompletnej odpovede TMA do konca štúdie celkovo u 36 z 56 pacientov (64,3 %; 95 % CI: 50,8 %, 77,7 %). Odpoveď v jednotlivých zložkách sa zvýšila na 48 pacientov (85,7 %; 95 % CI: 75,7 %, 95,8 %) v normalizácii počtu trombocytov, na 49 pacientov (87,5 %; 95 % CI: 77,9 %, 97,1 %) v normalizácii LDH a na 37 pacientov (66,1 %; 95 % CI: 52,8 %, 79,4 %) v zlepšenej funkcii obličiek.

Medián času do kompletnej odpovede TMA bol 86 dní (7 až 1 359 dní). Po začatí liečby ravulizumabom sa pozoroval rýchly vzostup priemerného počtu trombocytov, z východiskovej hodnoty 118,52 × 10^9/l na 243,54 × 10^9/l na 8. deň a so zotrvaním hodnoty nad 227 × 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 viac ako dvoch tretín populácie pacientov, ktorí mali na začiatku štúdie chronické ochorenie obličiek (*chronic kidney disease*, CKD) stupňa 4 alebo 5, sa stav CKD do 743. dňa zlepšil o 1 stupeň alebo viac. Zlepšenie funkcie obličiek na základe merania eGFR bolo až do konca štúdie stabilné. Počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia sa stav chronického obličkového ochorenia po dosiahnutí kompletnej odpovede TMA u mnohých pacientov (19/30) zlepšoval.

Z 27 pacientov, ktorí pri vstupe do štúdie nepotrebovali dialýzu, zostalo 19 pacientov bez dialýzy počas celého obdobia štúdie a 8 pacientov nastúpilo dialýzu počas štúdie, pričom 2 z týchto pacientov ukončili dialýzu počas štúdie. Jeden z pacientov, ktorý prerušil dialýzu počas obdobia predĺženia štúdie, potom znovu nastúpil dialýzu a pokračoval v nej až do konca štúdie.

Tabuľka 12: Sekundárne výsledky účinnosti pre 26-týždňové obdobie úvodného hodnotenia štúdie ALXN1210-aHUS-311

Parametre	Štúdia ALXN1210-aHUS-311 (n = 56)	
Hematologické parametre TMA, 183. deň	Pozorovaná hodnota (n = 48)	Zmena od východiskovej hodnoty (n = 48)
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		
n/m	40/56	
podiel (95 % CI)**	0,714 (0,587; 0,842)	
Posun stavu CKD od východiskovej hodnoty, 183. deň		
Zlepšené[a]		
n/m	32/47	
Podiel (95 % CI)*	0,681 (0,529; 0,809)	
Zhoršené[b]		
n/m	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. [a]Vylučuje tých, ktorí majú stav 1 CKD pri vstupe do štúdie, pretože sa nemôže zlepšiť. [b]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.

Záverečná analýza účinnosti štúdie u všetkých pacientov liečených ravulizumabom počas mediánu trvania liečby 130,36 týždňa potvrdila, že odpovede na liečbu ravulizumabom pozorované počas obdobia úvodného hodnotenia sa udržali počas celého trvania štúdie.

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 placeba (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. Východiskové charakteristiky pacientov sú uvedené v tabuľke 13. Väčšina (97 %) pacientov zaradených do štúdie sa v posledných dvoch rokoch pred zaradením do štúdie liečila aspoň jednou imunomodulačnou terapiou vrátane imunosupresívnej terapie, PE/PP alebo IVIg.

Tabuľka 13: Východiskové charakteristiky ochorenia v štúdii 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 vstupu 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
Východiskové 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
Východiskové 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
Východisková 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 východiskovej hodnoty do 26. týždňa.

Sekundárne koncové ukazovatele, ktoré hodnotili aj zmeny od východiskovej hodnoty do 26. týždňa, 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 14.

Tabuľka 14: 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 štúdii 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 reagujúci 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 reagujúci na liečbu v 26. týždni bol 30,0 % pri ravulizumabe v porovnaní s 11,3 % pri placebe (p-hodnota = 0,0052).

V tabuľke 15 je uvedený prehľad pacientov s klinickým zhoršením a pacientov, ktorých stav si vyžadoval záchrannú liečbu počas 26-týždňového randomizovaného kontrolovaného obdobia.

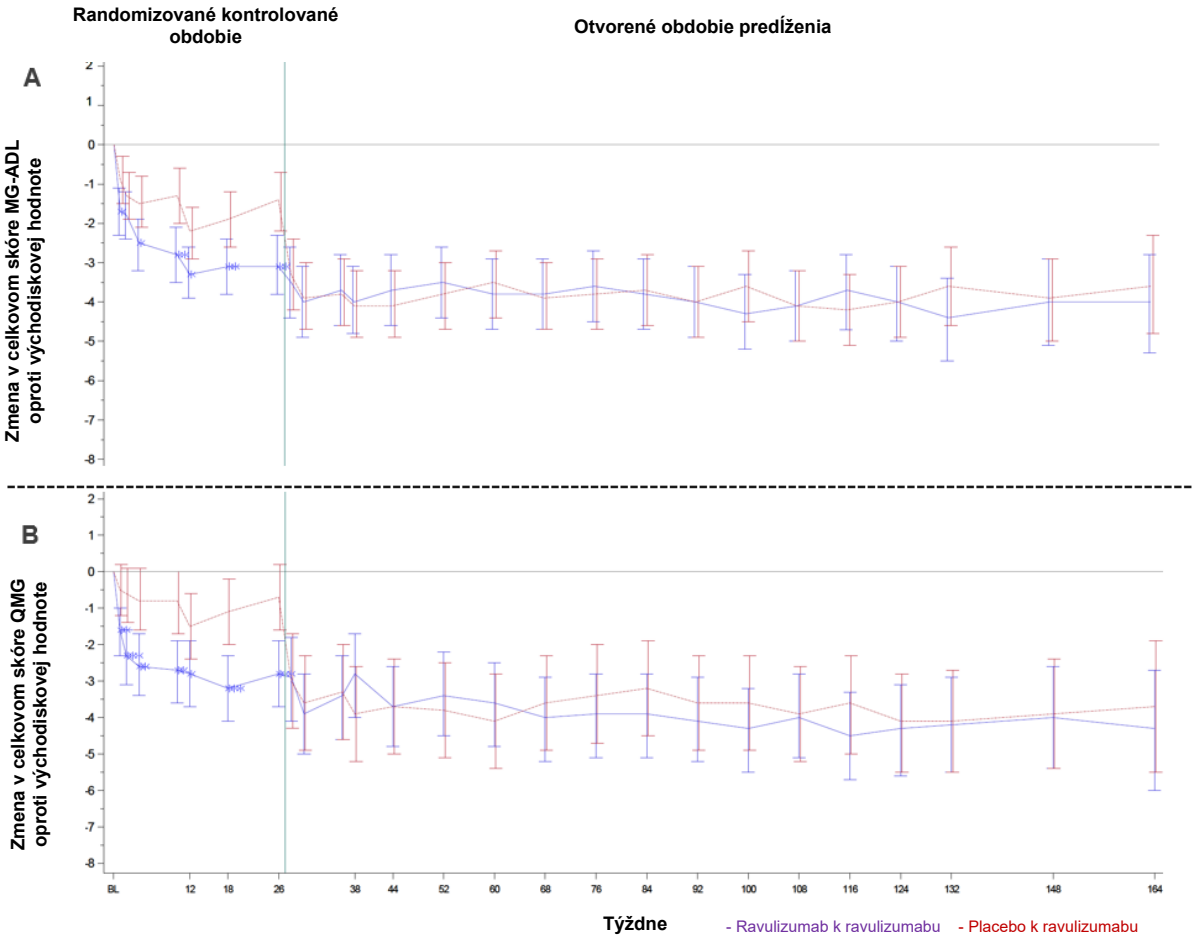
Tabuľka 15: Klinické zhoršenie a záchranná liečba

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.

U pacientov, ktorým sa pôvodne podával Ultomiris počas randomizovaného kontrolovaného obdobia a ktorým sa naďalej podával Ultomiris počas maximálne 164 týždňov otvoreného obdobia predĺženia, sa účinok liečby naďalej 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 počas mediánu trvania liečby približne 2 roky pozorovala rýchla a pretrvávajúca odpoveď na liečbu vo všetkých koncových ukazovateľoch vrátane MG-ADL a QMG (obrázok 3).

Obrázok 3: Zmena do 164. týždňa oproti východiskovej hodnote randomizovaného kontrolovaného obdobia v celkovom skóre MG-ADL (A) a celkovom skóre QMG (B) (priemer a 95 % CI)



Poznámka: Hodnoty pre randomizované kontrolované obdobie vychádzajú z údajov od 175 pacientov. Hodnoty pre otvorené obdobie predĺženia štúdie vychádzajú z údajov od 161 pacientov.
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. Na konci otvoreného obdobia predĺženia štúdie (medián trvania liečby Ultomirisom bol počas randomizovaného

kontrolovaného obdobia aj otvoreného obdobia predĺženia štúdie 759 dní) sa u 30,1 % pacientov znížila denná dávka kortikosteroidov a u 12,4 % pacientov sa liečba kortikosteroidmi ukončila. Najčastejším dôvodom zmeny liečby kortikosteroidmi bolo zlepšenie príznakov MG počas liečby ravulizumabom.

Spektrum ochorení neuromyelitis optica (NMOSD)

Štúdia s dospelými pacientmi s NMOSD

Účinnosť ravulizumabu sa hodnotila v celosvetovej, otvorenej klinickej štúdii 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 53,4 % 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 počiatočných klinických prejavov bol 42,5 rokov, v rozmedzí od 16 do 73 rokov. Vstupné charakteristiky ochorenia sú uvedené v tabuľke 16.

Tabuľka 16: Anamnéza ochorení u pacientov a vstupné charakteristiky v štúdii 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
Anamnéza ARR v priebehu 24 mesiacov pred skríningom	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
Akékoľvek použitie rituximabu v anamnéze	n (%)	21 (36,2)
Počet pacientov užívajúcich len stabilnú dávku kortikosteroidov pri vstupe do štúdie	n (%)	11 (19,0)
Počet pacientov neužívajúcich žiadnu IST pri vstupe do štúdie	n (%)	31 (53,4)

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

Primárny koncový ukazovateľ v štúdii 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.

Vo finálnej analýze účinnosti s mediánom sledovania 170,29 týždňov u pacientov liečených ravulizumabom sa až do konca štúdie nepotvrdili žiadne relapsy. Odpovede na liečbu ravulizumabom pozorované počas primárneho hodnotiaceho obdobia pretrvávali počas celého trvania štúdie. Okrem toho, z 27 pacientov liečených IST na začiatku štúdie, sa u 17 (63 %) počas liečby ravulizumabom znížila alebo ukončila aspoň jedna IST liečba.

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 17 je uvedená vstupná anamnéza ochorenia a charakteristiky pediatrických pacientov zaradených do štúdie ALXN1210-PHN-304.

Tabuľka 17: 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 akýmikoľvek prejavmi súvisiacimi s PNH pred podpísaním informovaného súhlasu, n (%) Anémia Hematúria alebo hemoglobinúria Aplastická anémia Zlyhanie obličiek Iné[a]	5 (100) 2 (40,0) 2 (40,0) 3 (60,0) 2 (40,0) 0	8 (100) 5 (62,5) 5 (62,5) 1 (12,5) 2 (25,0) 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 splenické 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 hemoglobinúria; 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 štúdii sa neobjavili žiadne opätovné udalosti hemolýzy a žiaden z pacientov nemal po ukončení liečby hladiny voľného C5 nad 0,5 µg/ml.

Priemerná percentuálna zmena LDH na 183. deň oproti začiatočnej 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 18 nižšie.

Tabuľka 18: 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 začiatočnej 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

Výsledky dlhodobej účinnosti do konca štúdie s mediánom trvania liečby 915 dní viedli k trvalej liečebnej odpovedi u pediatrických pacientov s PNH.

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)

Pediatrická štúdia bola multicentrická štúdia 3. fázy, s jednou skupinou s pediatrickými pacientmi s trvaním 26 týždňov, pričom pacienti mohli vstúpiť do obdobia predĺženia štúdie trvajúceho maximálne 4,5 roka.

Celkovo bolo zaradených 24 pacientov doposiaľ neliečených ekulizumabom s dokumentovanou diagnózou aHUS a dokázanou TMA, z nich bolo 20 zaradených do súboru celkovej analýzy. Na základe zaraďovacích kritérií boli vylúčení pacienti s prítomnou TMA v dôsledku deficitu dezintegrínu a metaloproteinázy s motívom trombospondínu typu 1 – člen 13 (ADAMTS13), STEC-HUS a genetickou poruchou metabolizmu kobalamínu C. Štyria pacienti dostali 1 dávku alebo 2 dávky, ale potom došlo k ukončeniu liečby a zo súboru celkovej analýzy boli vyradení, pretože sa spôsobilosť z hľadiska aHUS nepotvrdila. Celkovo bola priemerná telesná hmotnosť pri vstupe do štúdie 21,2 kg; väčšina pacientov bola pri vstupe v hmotnostnej kategórii ≥ 10 až < 20 kg. Väčšina pacientov (70,0 %) mala pred liečbou extrarenálne prejavy (kardiovaskulárne, pľúcne, prejavy z centrálneho nervového systému, gastrointestinálne, kožné, kostrovosvalové) alebo príznaky aHUS pri vstupe do štúdie. Pri vstupe malo 35,0 % (n = 7) 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 × ULN a počet trombocytov ≥ 150 000/µl a eGFR > 30 ml/min/1,73 m^2). Preto nie sú žiadne informácie o použití ravulizumabu u pacientov refraktérnych na ekulizumab.

V tabuľke 19 sú uvedené vstupné charakteristiky pediatrických pacientov zaradených do štúdie ALXN1210-aHUS-312.

Tabuľka 19: Demografické a vstupné charakteristiky v štúdii ALXN1210-aHUS-312

Parameter	**Štatistika**	**Ravulizumab (doposiaľ neliečení, n = 20)**	**Ravulizumab (po zmene liečby, n = 10)**
Veková kategória v čase prvej infúzie (roky)	n (%)		
Od narodenia do < 2 rokov		4 (20,0)	1 (10,0)
2 až < 6 rokov		9 (45,0)	1 (10,0)
6 až < 12 rokov		5 (25,0)	1 (10,0)
12 až < 18 rokov		2 (10,0)	7 (70,0)
Pohlavie	n (%)		
Mužské		8 (40,0)	9 (90,0)
Rasa[a]	n (%)		
Americký indián alebo pôvodný obyvateľ Aljašky		1 (5,0)	0 (0,0)
Ázijská		5 (25,0)	4 (40,0)
Afroamerická		3 (15,0)	1 (10,0)
Kaukazská		11 (55,0)	5 (50,0)
Neznáma		1 (5,0)	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 (%)	7 (35,0)	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 ≥ 150 × x 10^9/l a LDH ≤ 246 U/l) a ≥ 25 % zlepšením hladín kreatinínu v sére od východiskovej hodnoty u pacientov, ktorí neboli predtým liečení ekulizumabom. 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 15 z 20 predtým neliečených pacientov (75,0 %) počas 26-týždňového obdobia úvodného hodnotenia, ako je uvedené v tabuľke 20.

Tabuľka 20: 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	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Zložky kompletnej odpovede TMA			
Normalizácia počtu trombocytov	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalizácia LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
Zlepšenie kreatinínu v sére o ≥ 25 % od východiskovej hodnoty	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Hematologická normalizácia	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

[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 99 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 71,70 × 10^9/l na 302,41 × 10^9/l na 8. deň a zotrvaním hodnoty nad 304 × 10^9/l pri všetkých nasledujúcich návštevách po 22. dni v období úvodného hodnotenia (26 týždňov).

Počas obdobia predĺženia štúdie sa kompletná odpoveď TMA zaznamenala u ďalších troch pacientov (na 295. deň pre 2 pacientov a na 351. deň pre 1 pacienta); takže do konca štúdie sa kompletná odpoveď TMA dosiahla u 18 z 20 pediatrických pacientov (90 %; 95 % CI: 68,3 %; 98,8 %). Odpoveď v jednotlivých zložkách sa zvýšila na 19 z 20 pacientov (95,0 %; 95 % CI: 75,1 %, 99,9 %) v normalizácii počtu trombocytov, 19 z 20 pacientov (95,0 %; 95 % CI: 75,1 %, 99,9 %) v normalizácii LDH a 18 z 20 pacientov (90,0 %; 95 % CI: 68,3 %, 98,8 %) v zlepšení funkcie obličiek.

U všetkých 7 pacientov, ktorí potrebovali dialýzu pri vstupe do štúdie, bolo možné dialýzu ukončiť; u 6 sa tak stalo už na 36. deň. U žiadneho pacienta sa dialýza nezačala alebo znova nezačala počas štúdie. Zo 16 pacientov s dostupnými východiskovými údajmi a údajmi z 52. týždňa (351. deň) došlo u 16 pacientov k zlepšeniu stupňa chronického ochorenia obličiek (CKD) v porovnaní s východiskovým stavom. U pacientov s dostupnými údajmi až do konca štúdie naďalej dochádzalo k zlepšeniu alebo k žiadnym zmenám z hľadiska stupňa CKD. Zlepšenie funkcie obličiek na základe merania eGFR bolo až do konca štúdie stabilné. Tabuľka 21 sumarizuje sekundárne výsledky účinnosti štúdie ALXN1210-aHUS-312.

Tabuľka 21: Sekundárne výsledky účinnosti pre 26-týždňové obdobie úvodného hodnotenia štúdie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Štúdia ALXN1210-aHUS-312 (N=20)	
Hematologické parametre TMA, 183. deň	Pozorovaná hodnota (n=17)	Zmena od východiskovej hodnoty (n=17)
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		
n/m	17/20	
podiel (95 % CI)*	0,850 (0,621; 0,968)	
Posun stavu CKD od východiskovej hodnoty, 183. deň		
Zlepšené[a]		
n/m	15/17	
Podiel (95 % CI)*	0,882 (0,636; 0,985)	
Zhoršené[b]		
n/m	0/11	
Podiel (95 % CI)*	0,000 (0,000; 0,285)	
eGFR (ml/min/1,73 m^2), 183. deň	Pozorovaná hodnota (n=17)	Zmena od východiskovej hodnoty (n=17)
Priemer (SD)	108,5 (56,87)	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.
[a] Zlepšené 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. Záverečná analýza účinnosti štúdie u všetkých pediatrických pacientov liečených ravulizumabom počas mediánu trvania liečby 130,60 týždňov potvrdila, že odpovede na liečbu ravulizumabom pozorované počas obdobia primárneho hodnotenia sa udržali počas celého trvania štúdie.

Generalizovaná myasténia gravis (gMG)

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pretože cesta podávania je intravenózna infúzia a lieková forma je roztok, 100 % podanej dávky ravulizumabu 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 22.

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 klírensu 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 22.

Tabuľka 22: 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)
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 hemoglobinúria; 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 inhibítoru 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 karcinogénneho potenciálu ravulizumabu sa nevykonali.

Predklinické údaje u myší 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 (E 339)
dihydrogenfosforečnan sodný, monohydrát (E 339)
polysorbát 80 (E 433)
arginín
sacharóza
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

18 mesiacov.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C)
Neuchovávajte v mrazničke.
Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Podmienky na uchovávanie po nariedení 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 koncentrátu 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.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je určená len na jednorazové použitie.

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 uchovávania pri 2 °C – 8 °C umožnite, aby sa nariedený roztok pred podaním zohrial na izbovú teplotu. Nepodávajte vo forme rýchlej intravenóznej injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie. Minimálny čas podávania infúzie pozri tabuľku 5 a tabuľku 6. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter. Po podaní Ultomirisu prepláchnite celú infúznu linku 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného.
6. Ak sa liek nepodá okamžite po nariedení, čas uchovávania nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

Tabuľka 23: Referenčná tabuľka na podávanie nasycovacej dávky Ultomirisu

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 24: Referenčná tabuľka na podávanie udržiavacej dávky Ultomirisu

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 25: Referenčná tabuľka na podávanie doplnkovej dávky Ultomirisu

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.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 02. júla 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. apríla 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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**

Vzdelávací program je zameraný na poskytovanie vzdelávacích informácií zdravotníckym pracovníkom, ako sú definovaní v jednotlivých krajinách (predpisujúcim lekárom a ak je to relevantné, aj lekárnikom), o dôležitom identifikovanom riziku meningokokovej infekcie prostredníctvom zdôraznenia kľúčových bezpečnostných informácií uvedených v súhrne charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľa.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) zabezpečí, aby v každom členskom štáte, kde bude Ultomiris uvedený na trh, zdravotnícki pracovníci (predpisujúci lekári a lekárnici), ako je definované pre každú krajinu, u ktorých sa predpokladá predpisovanie/vydávanie Ultomirisu, dostali/mali prístup k nasledujúcim materiálom:
- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Písomná informácia pre používateľa
- Príručka pre zdravotníckych pracovníkov
- Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa
- Karta pacienta
- Pripomienka očkovania sa posiela predpisujúcim lekárom alebo lekárnikom, ktorí budú predpisovať/vydávať Ultomiris.

Edukačné materiály pre zdravotníckych pracovníkov majú zahŕňať:
- Súhrn charakteristických vlastností lieku
- Príručku pre zdravotníckych pracovníkov

Príručka pre zdravotníckych pracovníkov má obsahovať nasledovné kľúčové prvky:
- Liečba ravulizumabom zvyšuje riziko meningokokovej infekcie.
- Nevyhnutnosť očkovania pacientov proti *N. meningitidis* dva týždne pred prvým podaním ravulizumabu a/alebo nutnosť podávania antibiotickej profylaxie. Pacienti musia byť očkovaní a preočkovaní podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- Nevyhnutnosť predpisujúceho lekára poučiť pacientov/rodičov/opatrovateľov o riziku meningokokovej infekcie spojenej s liečbou ravulizumabom, informovať o znakoch a symptómoch a aké opatrenia treba podniknúť.
- Nevyhnutnosť predpisujúceho lekára monitorovať znaky a príznaky meningokokovej infekcie u všetkých pacientov.
- Nevyhnutnosť predpisujúceho lekára poučiť pacientov, aby so sebou nosili kartu pacienta a informovali každého zdravotníckeho pracovníka o ich liečbe ravulizumabom.

Edukačné materiály pre pacientov/rodičov/opatrovateľov majú obsahovať:
- Písomnú informáciu pre používateľa

- Príručku pre pacienta/rodiča/opatrovateľa
- Kartu pacienta

Príručka pre pacienta/rodiča/opatrovateľa má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy:
- Liečba ravulizumabom zvyšuje riziko meningokokovej infekcie.
- Dôležitosť očkovania pacientov proti meningokokom pred začiatkom liečby ravulizumabom a/alebo podávania antibiotickej profylaxie.
- Pacient musí byť očkovaný a preočkovaný podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- Informovanosť o prejavoch a príznakoch meningokokovej infekcie a nutnosť vyhľadať rýchlu lekársku starostlivosť.
- Dôležitosť karty pacienta a nutnosť nosiť ju stále so sebou a informovať každého ošetrujúceho zdravotníckeho pracovníka o liečbe ravulizumabom.
- 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 neissériou u pacientov liečených ravulizumabom.

Karta pacienta má obsahovať nasledovné kľúčové odkazy:
- Prehlásenie, že pacient dostáva ravulizumab a riziko meningokokovej infekcie.
- Prejavy a príznaky meningokokovej infekcie.
- Upozornenie na nutnosť vyhľadať okamžitú lekársku starostlivosť pri prítomnosti vyššie uvedeného.
- Prehlásenie, že pacient musí byť očkovaný alebo preočkovaný podľa aktuálnych národných smerníc pre očkovanie.
- Na karte pacienta má byť uvedený dátum očkovania a dátum preočkovania.
- Kontaktné údaje, na ktorých môže zdravotnícky pracovník získať ďalšie informácie.

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.*

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339), polysorbát 80 (E 433), 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 nariedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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/1/19/1371/003

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 3 ml obsahuje 300 mg ravulizumabu.
(100 mg/ml)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného (E 339), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339), polysorbát 80 (E 433), 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 nariedení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU 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/1/19/1371/002

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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 hemoglobinúria (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 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 (trombocytopénia 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 zlepší 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 centrálneho 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.

<u>Príznaky meningokokovej infekcie</u>

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 dospievajúci
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 počas 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 nariedení 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.

Ultomiris obsahuje polysorbát
Tento liek obsahuje 5,5 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,53 mg/kg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

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 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 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 (anémiu),
- 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 (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 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 svojím 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 svojím 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 neprejavia u každého.

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

<u>Závažné vedľajšie účinky</u>

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.

Ďalšie vedľajšie účinky

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

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

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)
- diseminovaná 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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Po nariedení 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 uchovávania 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 (E 339), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339), polysorbát 80 (E 433), arginín, sacharóza, voda na injekcie.

Tento liek obsahuje sodík a polysorbát 80 (pozri časť 2 „Ultomiris obsahuje sodík“ a „Ultomiris obsahuje polysorbát“).

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

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

Danmark
Alexion Pharma Nordics AB
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.U
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: 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

Malta
Alexion Europe SAS
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://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
Riedenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým s ohľadom na aseptické podmienky.

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.
- Narieďte 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.
- Pripravený roztok sa má podať okamžite po príprave. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter. Po podaní Ultomirisu prepláchnite celú infúznu linku 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného.
- Ak sa liek nepoužije okamžite po nariedení, čas uchovávania nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

3- Podávanie

- Nepodávajte Ultomiris vo forme rýchlej intravenóznej injekcie (push) alebo bolusovej injekcie.
- Ultomiris sa má podávať iba vo forme intravenóznej infúzie.
- Nariedený roztok Ultomirisu sa má podávať vo forme intravenóznej 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 exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum exspirácie 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

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 hemoglobinúria (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 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 (trombocytopénia 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 zlepší 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 centrálneho 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.

<u>Príznaky meningokokovej infekcie</u>

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 dospievajúci
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 počas 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 nariedení 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.

Ultomiris obsahuje polysorbát
Tento liek obsahuje 1,5 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,53 mg/kg. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

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 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 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 (anémiu),
- 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 (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 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 svojím 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 svojím 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 neprejavia u každého.

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

<u>Závažné vedľajšie účinky</u>

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.

Ďalšie vedľajšie účinky

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

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

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)
- diseminovaná 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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Po nariedení 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 uchovávania 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 (E 339), monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného (E 339), polysorbát 80 (E 433), arginín, sacharóza, voda na injekcie.

Tento liek obsahuje sodík a polysorbát 80 (pozri časť 2 „Ultomiris obsahuje sodík“ a „Ultomiris obsahuje polysorbát“).

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

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

Danmark
Alexion Pharma Nordics AB
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.U
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: 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

Malta
Alexion Europe SAS
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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky https://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
Riedenie sa má vykonávať v súlade s pravidlami správnej praxe, predovšetkým s ohľadom na aseptické podmienky.

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.
- Narieďte 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.
- Pripravený roztok sa má podať okamžite po príprave. Infúzia sa musí podávať cez 0,2 µm filter. Po podaní Ultomirisu prepláchnite celú infúznu linku 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného.
- Ak sa liek nepoužije okamžite po nariedení, čas uchovávania nesmie presiahnuť 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri izbovej teplote so zohľadnením predpokladaného času podávania infúzie.

3- Podávanie

- Nepodávajte Ultomiris vo forme rýchlej intravenóznej injekcie (*push*) alebo bolusovej injekcie.
- Ultomiris sa má podávať iba vo forme intravenóznej infúzie.
- Nariedený roztok Ultomirisu sa má podávať vo forme intravenóznej 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 exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

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