

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát pro infuzní roztok
Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát pro infuzní roztok
Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Přípravek Ultomiris obsahuje ravulizumab, produkovaný technologií rekombinantní DNA na buněčné kultuře z vaječnicků křečička čínského (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg (100 mg/ml) ravulizumabu.
Po naředění je výsledná koncentrace roztoku připraveného k infuzi 50 mg/ml.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem:

Sodík (4,6 mg v jedné injekční lahvičce o objemu 3 ml)

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg (100 mg/ml) ravulizumabu.
Po naředění je výsledná koncentrace roztoku připraveného k infuzi 50 mg/ml.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem:

Sodík (16,8 mg v jedné injekční lahvičce o objemu 11 ml)

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje 300 mg (10 mg/ml) ravulizumabu.
Po naředění je výsledná koncentrace roztoku připraveného k infuzi 5 mg/ml.

Pomocná látka / pomocné látky se známým účinkem:

Sodík (115 mg v jedné injekční lahvičce o objemu 30 ml)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát)

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok

Průhledný, čirý až nažloutlý roztok, pH 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý až průhledný roztok, mírně bělavé barvy, pH 7,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paroxysmální noční hemoglobinurie (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria, PNH)

Přípravek Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 10 kg nebo vyšší s PNH:

- u pacientů s hemolýzou s klinickým příznakem (klinickými příznaky) svědčícím (svědčícími) o vysoké aktivitě onemocnění.
- u pacientů, kteří jsou klinicky stabilní nejméně po dobu posledních 6 měsíců léčby ekulizumabem.

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

Přípravek Ultomiris je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností 10 kg nebo vyšší s aHUS, kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo jim byl podáván ekulizumab nejméně po dobu 3 měsíců a byla u nich prokázána odpověď na ekulizumab.

Generalizovaná myasthenia gravis (generalized myasthenia gravis, gMG)

Přípravek Ultomiris je, jako přídatná terapie ke standardní terapii, indikován k léčbě dospělých pacientů s gMG, kteří vykazují pozitivitu na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR).

Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD)

Přípravek Ultomiris je indikován k léčbě dospělých pacientů s NMOSD, kteří jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti akvaporinu-4 (AQP4) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Ravulizumab musí být podáván zdravotnickým pracovníkem a pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou pacientů s hematologickými poruchami, poruchami ledvin, neuromuskulárními nebo zánětlivými neurologickými poruchami.

Dávkování

Dospělí pacienti s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD

Doporučený režim dávkování sestává z nasycovací dávky a následných udržovacích dávek, podávaných intravenózní infuzí. Velikost podávaných dávek vychází z tělesné hmotnosti pacienta, jak je uvedeno v tabulce 1. U dospělých pacientů (ve věku ≥ 18 let) se mají udržovací dávky podávat jednou za 8 týdnů, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky.

Toleruje se příležitostná změna schématu dávkování o ± 7 dní od plánovaného dne infuze (s výjimkou první udržovací dávky ravulizumabu), ale následná dávka se má podat podle původního schématu.

Tabulka 1: Režim dávkování ravulizumabu založený na tělesné hmotnosti pro dospělé pacienty s tělesnou hmotností 40 kg a vyšší

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)	Nasycovací dávka (mg)	Udržovací dávka (mg)*	Interval dávkování
≥ 40 až < 60	2 400	3 000	každých 8 týdnů
≥ 60 až < 100	2 700	3 300	každých 8 týdnů
≥ 100	3 000	3 600	každých 8 týdnů

*První udržovací dávka se podává 2 týdny po podání nasycovací dávky.

Pokyny pro zahájení léčby u pacientů, kteří doposud nebyli léčeni inhibitory komplementu nebo kteří přecházejí z léčby ekulizumabem, jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2: Pokyny pro zahájení léčby ravulizumabem

Populace	Nasycovací dávka podávaného ravulizumabu založená na tělesné hmotnosti	Čas podání první udržovací dávky podávaného ravulizumabu založené na tělesné hmotnosti
Aktuálně bez léčby ravulizumabem nebo ekulizumabem	Na začátku léčby	2 týdny po podání nasycovací dávky ravulizumabu
Aktuálně probíhá léčba ekulizumabem	V čase další plánované dávky ekulizumabu	2 týdny po podání nasycovací dávky ravulizumabu

Pediatrickí pacienti s PNH nebo aHUS

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností ≥ 40 kg

Tito pacienti mají být léčeni v souladu s doporučeným dávkováním pro dospělé pacienty (viz tabulka 1).

Pediatrickí pacienti s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 40 kg

Dávkování založené na tělesné hmotnosti a intervaly dávkování u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností ≥ 10 kg až < 40 kg jsou uvedeny v tabulce 3.

U pacientů přecházejících z ekulizumabu na ravulizumab má být nasycovací dávka ravulizumabu podána 2 týdny po poslední infuzi ekulizumabu a poté se podávají udržovací dávky podle dávkovacího režimu založeného na tělesné hmotnosti uvedeného v tabulce 3, počínaje 2 týdny po podání nasycovací dávky.

Tabulka 3: Režim dávkování ravulizumabu založený na tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty s PNH nebo aHUS s tělesnou hmotností nižší než 40 kg

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)	Nasycovací dávka (mg)	Udržovací dávka (mg)*	Interval dávkování
≥ 10 až < 20	600	600	každé 4 týdny
≥ 20 až < 30	900	2 100	každých 8 týdnů
≥ 30 až < 40	1 200	2 700	každých 8 týdnů

*První udržovací dávka se podává 2 týdny po podání nasycovací dávky.

Ravulizumab nebyl studován u pediatrických pacientů s PNH s tělesnou hmotností nižší než 30 kg. Dávkování ravulizumabu u těchto pacientů je založeno na dávkování použitém u pediatrických pacientů s aHUS na základě farmakokinetických/farmakodynamických (FK/FD) údajů dostupných u pacientů s aHUS a PNH léčených ravulizumabem.

PNH je chronické onemocnění a v léčbě ravulizumabem se doporučuje pokračovat po celou dobu života pacienta, pokud není ukončení léčby ravulizumabem klinicky indikováno (viz bod 4.4).

V případě aHUS se léčba ravulizumabem za účelem vyřešení projevů trombotické mikroangiopatie (*thrombotic microangiopathy*, TMA) provádí po dobu minimálně 6 měsíců, po jejímž uplynutí je nutné zvážit délku léčby u každého pacienta zvlášť. Stav pacientů, u nichž je vyšší riziko recidivy TMA, jak je stanoveno poskytovatelem zdravotní péče (nebo jak je klinicky indikováno), může vyžadovat dlouhodobou terapii (viz bod 4.4).

U dospělých pacientů s gMG nebo NMOSD byla léčba ravulizumabem zkoumána pouze v režimu dlouhodobého podávání (viz bod 4.4).

Ravulizumab nebyl zkoumán u pacientů s gMG třídy V podle klasifikace MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*).

Doplňkové podávání po léčbě výměnou plazmy (PE), plazmaferézou (PP) nebo intravenózně podávaným imunoglobulinem (IVIg)

Bylo prokázáno, že výměna plazmy (PE), plazmaferéza (PP) a intravenózně podávaný imunoglobulin (IVIg) snižují sérové hladiny ravulizumabu. V případě PE, PP nebo IVIg je nutné podat doplňkovou dávku ravulizumabu (tabulka 4).

Tabulka 4: Doplnková dávka ravulizumabu po PP, PE nebo IVIg

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)	Poslední dávka ravulizumabu (mg)	Doplňková dávka (mg) po každé intervenci PE nebo PP	Doplňková dávka (mg) po dokončení 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	
Načasování doplňkové dávky ravulizumabu		Během 4 hodin po každé intervenci PE nebo PP	Během 4 hodin po dokončení cyklu IVIg

Zkratky: IVIg = intravenózně podávaný imunoglobulin, kg = kilogram, PE = výměna plazmy, PP = plazmaferéza

Zvláštní populace

Starší osoby

U pacientů s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD ve věku 65 let a starších není nutná úprava dávky. Neexistují žádné důkazy, které by naznačovaly, že jsou pro léčbu geriatrické populace nutná jakákoli zvláštní opatření, ačkoli jsou u starších pacientů s PNH, aHUS nebo NMOSD v klinických studiích zkušenosti s ravulizumabem omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost ravulizumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány; nicméně farmakokinetické údaje naznačují, že u pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ravulizumabu u dětí s PNH nebo aHUS s tělesnou hmotností nižší než 10 kg nebyly stanoveny. Momentálně dostupné údaje jsou popsány v bodě 4.8, avšak ohledně dávkování nelze poskytnout žádné doporučení.

Bezpečnost a účinnost ravulizumabu u dětí s gMG nebo NMOSD nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze k intravenózní infuzi.

Tento léčivý přípravek musí být podáván přes 0,2µm filtr a nesmí se podávat formou intravenózní tlakové infuze (*push*) nebo bolusové injekce.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok nesmí být mísen s Ultomiris 300 mg/3 ml ani

1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok.

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok

Ultomiris koncentrát pro infuzní roztok je ve formě injekčních lahviček 3 ml a 11 ml (100 mg/ml) a musí být před podáním naředěn na výslednou koncentraci 50 mg/ml. Po naředění se přípravek Ultomiris podává intravenózní infuzí pomocí injekční pumpy nebo infuzní pumpy po minimální dobu 0,17 až 1,3 hodiny (10 až 75 minut) v závislosti na tělesné hmotnosti (viz tabulka 5 a tabulka 6 níže).

Tabulka 5: Rychlost podávání dávky Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentrátů pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Nasycovací dávka (mg)	Minimální doba podávání infuze v minutách (hodinách)	Udržovací dávka (mg)	Minimální doba podávání infuze v minutách (hodinách)
≥ 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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Pouze pro indikace PNH a aHUS

Tabulka 6: Rychlost podávání doplňkových dávek Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentrátů pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Doplňková dávka ^b (mg)	Minimální doba podávání infuze v minutách (hodinách)
≥ 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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Příslušnou doplňkovou dávku ravulizumabu vyberte v tabulce 4

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

Přípravek Ultomiris koncentrát pro infuzní roztok je ve formě injekční lahvičky 30 ml (10 mg/ml) a musí být před podáním naředěn na výslednou koncentraci 5 mg/ml. Po naředění se přípravek Ultomiris podává intravenózní infuzí pomocí injekční pumpy nebo infuzní pumpy po minimální dobu 0,4 až 3,3 hodiny (22 až 194 minut) v závislosti na tělesné hmotnosti (viz tabulka 7 a tabulka 8 níže).

Tabulka 7: Rychlost podávání dávky Ultomiris 300 mg/30 ml koncentráту pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Nasycovací dávka (mg)	Minimální doba podávání infuze v minutách (hodinách)	Udržovací dávka (mg)	Minimální doba podávání infuze v minutách (hodinách)
≥ 10 až < 20 ^b	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 až < 30 ^b	900	86 (1,5)	2 100	194 (3,3)
≥ 30 až < 40 ^b	1 200	77 (1,3)	2 700	167 (2,8)
≥ 40 až < 60	2 400	114 (1,9)	3 000	140 (2,3)
≥ 60 až < 100	2 700	102 (1,7)	3 300	120 (2,0)
≥ 100	3 000	108 (1,8)	3 600	132 (2,2)

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Pouze pro indikace PNH a aHUS

Tabulka 8: Rychlost podávání doplňkových dávek Ultomiris 300 mg/30 ml koncentráту pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Doplňková dávka ^b (mg)	Minimální doba podávání infuze v minutách (hodinách)
≥ 40 až < 60	600	30 (0,5)
	1 200	60 (1,0)
	1 500	72 (1,2)
≥ 60 až < 100	600	23 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1 500	60 (1,0)
	1 800	65 (1,1)

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Příslušnou doplňkovou dávku ravulizumabu vyberte v tabulce 4

Návod k nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Pacienti s nevyлечenou infekcí *Neisseria meningitidis* v době zahájení léčby (viz bod 4.4).
- Pacienti, kteří nemají platné očkování proti *Neisseria meningitidis*, pokud nepodstoupí profylaktickou léčbu vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Závažná meningokoková infekce

Na základě mechanismu účinku ravulizumabu zvyšuje jeho použití náchylnost pacienta k meningokokové infekci/sepsi (*Neisseria meningitidis*). Může se objevit meningokokové onemocnění vyvolané jakoukoli séro skupinou (viz bod 4.8). Aby se snížilo riziko infekce, musí být všichni pacienti očkováni proti meningokokovým infekcím nejméně 2 týdny před zahájením léčby ravulizumabem, pokud riziko oddálení léčby ravulizumabem nepřevyšuje riziko rozvoje meningokokové infekce. Pacienti, kteří zahájí léčbu ravulizumabem dříve než za 2 týdny po podání meningokokové vakcíny, musí být léčeni vhodnými profylaktickými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování. Pro účely ochrany proti běžným patogenním meningokokovým séro skupinám se doporučují vakcíny proti séro skupinám A, C, Y, W135 a B, pokud jsou k dispozici. Pacienti musí být očkováni nebo

přeočkování podle platných národních pokynů pro použití vakcíny. Pokud je pacient převeden z léčby ekulizumabem, musí lékaři ověřit, zda je očkování proti meningokokům aktuální podle platných národních pokynů pro vakcinaci.

Očkování nemusí dostatečně chránit před meningokokovou infekcí. Je nutné vzít v úvahu oficiální pokyny pro náležité použití antibakteriálních látek. U pacientů léčených ravulizumabem a u pacientů léčených jinými inhibitory terminálního komplexu komplementu byly hlášeny případy závažných nebo fatálních meningokokových infekcí/sepsí. Všichni pacienti musí být sledováni s ohledem na časné známky meningokokové infekce a sepse. Pokud je podezření na infekci, musí být pacienti okamžitě vyšetřeni a léčeni vhodnými antibiotiky. Pacienti musí být na tyto známky a příznaky upozorněni a je nezbytné přijmout opatření vedoucí k zajištění okamžité lékařské péče. Lékaři musí pacientům poskytnout informační brožuru pro pacienty a kartu pacienta.

Imunizace

Před zahájením léčby ravulizumabem se doporučuje, aby byla u pacientů zahájena imunizace podle současných pokynů pro očkování.

Očkování může dále aktivovat komplement. V důsledku toho se mohou u pacientů s onemocněními zprostředkovanými komplementem vyskytovat ve zvýšené míře známky a příznaky základního onemocnění. Proto se u pacientů musí po doporučeném očkování pečlivě sledovat příznaky onemocnění.

Pacienti mladší 18 let musí být očkováni proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím a musí přísně dodržovat národní pokyny pro vakcinaci u každé věkové skupiny.

Další systémové infekce

U pacientů s aktivními systémovými infekcemi je nutné ravulizumab podávat s opatrností. Ravulizumab blokuje aktivaci terminálního komplexu komplementu, proto mohou být pacienti citlivější na infekce způsobené bakteriemi rodu *Neisseria* a opouzdřenými bakteriemi. Byly hlášeny případy závažných infekcí způsobených bakteriemi rodu *Neisseria* (jinými než *Neisseria meningitidis*), včetně diseminované gonokokové infekce.

Pacientům je nutné poskytnout informace z příbalové informace, aby se zvýšilo jejich povědomí o možných závažných infekcích a jejich známkách a příznacích. Lékaři mají pacientům poskytnout poradenství týkající se prevence gonorey.

Reakce spojené s infuzí

Podávání ravulizumabu může vyvolat systémové reakce spojené s infuzí a alergické nebo hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8).

Pokud se v případě systémových reakcí spojených s infuzí vyskytnou známky kardiovaskulární nestability nebo respiračního omezení, má se podávání ravulizumabu přerušit a mají se učinit vhodná podpůrná opatření.

Ukončení léčby při PNH

Pokud pacienti s PNH ukončí léčbu ravulizumabem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky závažné intravaskulární hemolýzy, která se projevuje zvýšenou hladinou LDH (laktátdehydrogenázy) spolu s náhlým zmenšením velikosti klonu PNH buněk nebo snížením hladiny hemoglobinu, nebo opětovným objevením příznaků, jako jsou únava, hemoglobinurie, bolest břicha, dušnost (dyspnoe), závažná nežádoucí vaskulární příhoda (zahrnující trombózu), dysfagie nebo erektilní dysfunkce. Jakýkoliv pacient, který ukončí léčbu ravulizumabem, musí být sledován nejméně po dobu 16 týdnů, aby byla zjištěna přítomnost hemolýzy a dalších nežádoucích účinků. Pokud se po

ukončení léčby vyskytnou známky a příznaky hemolýzy, včetně zvýšené hladiny LDH, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem.

Ukončení léčby při aHUS

O ukončení podávání ravulizumabu neexistují žádné konkrétní údaje. V dlouhodobé prospektivní observační studii mělo přerušeni léčby inhibitorem komplementu C5 (ekulizumabem) za následek 13,5krát vyšší míru recidivy TMA a prokázal se trend snížení funkce ledvin v porovnání s pacienty, kteří pokračovali v léčbě.

Pokud musí pacienti přerušit léčbu ravulizumabem, mají být průběžně pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků TMA. Sledování však nemusí být dostatečné s ohledem na předpovídání nebo prevenci závažných komplikací TMA.

Komplikace TMA po ukončení léčby lze rozpoznat, pokud je pozorována kterákoli z následujících situací:

- nejméně 2 z následujících laboratorních výsledků se vyskytly současně: snížení počtu trombocytů o 25 % nebo více ve srovnání s výchozí hodnotou nebo s maximálním počtem trombocytů během léčby ravulizumabem; zvýšení kreatininu v séru o 25 % nebo více ve srovnání s výchozí hodnotou nebo nejnižší hodnotou během léčby ravulizumabem; nebo zvýšení hladiny LDH v séru o 25 % nebo více ve srovnání s výchozí hodnotou nebo nejnižší hodnotou během léčby ravulizumabem (výsledky musí být potvrzeny druhým měřením),

nebo

- se objevil kterýkoli z následujících příznaků TMA: změna duševního stavu nebo záchvaty nebo jiné extrarenální projevy TMA, včetně kardiovaskulárních abnormalit, perikarditidy, gastrointestinálních příznaků / průjmů; nebo trombóza.

Pokud se po ukončení léčby ravulizumabem vyskytnou komplikace TMA, má se zvážit opětovné zahájení léčby ravulizumabem počínaje nasycovací a udržovací dávkou (viz bod 4.2).

Ukončení léčby při gMG

Vzhledem k tomu, že gMG je chronické onemocnění, mají být pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, sledováni z hlediska příznaků základního onemocnění. Pokud se po přerušeni léčby objeví příznaky gMG, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem.

Ukončení léčby při NMOSD

Vzhledem k tomu, že NMOSD je chronické onemocnění, mají být pacienti profitující z léčby ravulizumabem, kteří léčbu přeruší, sledováni z hlediska příznaků recidivy NMOSD. Pokud se po přerušeni léčby objeví příznaky recidivy NMOSD, zvažte opětovné zahájení léčby ravulizumabem.

Převedení z ekulizumabu na ravulizumab

U pacientů s gMG, kteří neodpovídají na léčbu ekulizumabem dle schváleného dávkovacího režimu, se léčba ravulizumabem nedoporučuje.

Obsah sodíku

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) obsahuje tento léčivý přípravek při maximální dávce 0,18 g sodíku na 72 ml, což odpovídá 9,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) obsahuje tento léčivý přípravek při maximální dávce 2,65 g sodíku na 720 ml, což odpovídá 133 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Na základě možného inhibičního účinku ravulizumabu na cytotoxicitu rituximabu závislou na komplementu může ravulizumab snižovat očekávané farmakodynamické účinky rituximabu.

Dlouhodobá léčba intravenózně podávaným lidským imunoglobulinem (IVIg) může narušit mechanismus recyklace endozomálního neonatálního Fc receptoru (FcRn) monoklonálních protilátek, jako je ravulizumab, a tím snížit sérové koncentrace ravulizumabu.

Pokyny pro případ souběžné léčby PE, PP nebo IVIg naleznete v bodě 4.2.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 8 měsíců po ukončení terapie používat účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

Klinické údaje o podávání ravulizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici.

Neklinické studie reprodukční toxicity s ravulizumabem nebyly provedeny (viz bod 5.3).

Reprodukční toxikologické studie byly provedeny u myši za použití myši náhradní molekuly BB5.1 a hodnotily vliv blokády C5 na reprodukční systém. V těchto studiích nebyly identifikovány reprodukční toxicity specifické pro testovaný přípravek. O lidském imunoglobulinu G (IgG) je známo, že u člověka prostupuje placentální bariérou, a tak může ravulizumab potenciálně způsobit inhibici terminálního komplexu komplementu ve fetálním oběhu.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3).

U těhotných žen je možné zvážit použití ravulizumabu po zhodnocení rizik a přínosů.

Kojení

Není známo, zda se ravulizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Neklinické reprodukční toxikologické studie provedené u myši za použití myši náhradní molekuly BB5.1 neprokázaly žádný nežádoucí účinek na mláďata, který by vyplýval z přijímání mléka léčených samic.

Riziko pro kojené děti nelze vyloučit.

Vzhledem k tomu, že mnoho léčivých přípravků a imunoglobulinů je vylučováno do lidského mateřského mléka, a vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí se doporučuje během léčby a na dobu 8 měsíců po terapii ravulizumabem přerušit kojení.

Fertilita

Specifické neklinické studie fertility s ravulizumabem nebyly provedeny.

Neklinické reprodukční toxikologické studie provedené u myši za použití myši náhradní molekuly (BB5.1) neprokázaly žádný nežádoucí účinek na fertilitu léčených samic nebo samců.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Ultomiris má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky ravulizumabu jsou bolest hlavy (30 %), infekce horních cest dýchacích (21,1 %), nazofaryngitida (20,1 %), průjem (18,1 %), pyrexie (17,6 %), nauzea (14,6 %), artralgie (14,1 %), bolest zad (13,5 %), únava (13,1 %), bolest břicha (12,3 %), závrať (10,5 %) a infekce močových cest (10,2 %). Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou meningokoková infekce (0,7 %) zahrnující meningokokovou sepsi, meningokokovou encefalitidu a meningokokovou infekci (viz bod 4.4) a diseminovanou gonokokovou infekci (0,2 %).

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Tabulka 9 shrnuje nežádoucí účinky pozorované v klinických hodnoceních a v období po uvedení přípravku na trh.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA (*system organ class*, SOC) a frekvence s použitím následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 9: Nežádoucí účinky léčivého přípravku pozorované v klinických hodnoceních a v období po uvedení přípravku na trh.

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekce a infestace	infekce močových cest ^a infekce horních cest dýchacích, nazofaryngitida		meningokoková infekce ^b , diseminovaná gonokoková infekce ^c
Poruchy imunitního systému		hypersenzitivita ^e	anafylaktická reakce ^d
Poruchy nervového systému	bolest hlavy, závrať		
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, bolest břicha	zvracení, dyspepsie	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		urtikárie, pruritus, vyrážka	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie, bolest zad	myalgie, svalový spasmus	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pyrexie, únava	onemocnění podobné chřipce, zimnice, astenie	
Poranění, otravy a procedurální komplikace		reakce spojená s infuzí	

^a Infekce močových cest je skupinový termín, který zahrnuje preferované termíny: infekce močových cest, bakteriální infekce močových cest, enterokokové infekce močových cest a infekce močových cest způsobené bakterií *Escherichia*.

^b Meningokoková infekce zahrnuje preferované termíny meningokoková infekce, meningokoková sepsi a meningokoková encefalitida

^c Diseminovaná gonokoková infekce zahrnuje preferované termíny diseminovaná gonokoková infekce a gonokoková infekce

^d Odhad z postmarketingových zkušeností

^e Hypersenzitivita je skupinový termín pro preferovaný termín přecitlivělost na léky se související kauzalitou a preferovaný termín hypersenzitivita

Popis vybraných nežádoucích účinků

Meningokoková infekce/sepse/encefalitida

Očkování snižuje, ale nevylučuje, riziko meningokokových infekcí. Během léčby ravulizumabem se v klinických hodnoceních objevily případy závažné meningokokové infekce u < 1 % pacientů, ve všech případech se jednalo o dospělé pacienty s PNH nebo NMOSD, kteří byli očkováni.

Další informace týkající se prevence a léčby při podezření na meningokokovou infekci naleznete v bodě 4.4. U pacientů léčených ravulizumabem se meningokokové infekce manifestovaly jako meningokoková seps nebo meningokoková encefalitida. Pacienti musí být informováni o známkách a příznacích meningokokové infekce a musí být poučeni o nezbytnosti okamžitého vyhledání lékařské péče.

Reakce spojené s infuzí

V klinických studiích byly reakce související s infuzí časté (≥ 1 %). Tyto příhody, které byly mírné až středně závažné a přechodné, zahrnovaly bolest zad, bolest břicha, svalové spazmy, pokles krevního tlaku, zvýšení krevního tlaku, ztuhlost, nepříjemné pocity v končetinách, přecitlivělost na lék (alergickou reakci), dysgeuzii (nepříjemnou chuť) a ospalost. Tyto reakce nevyžadovaly přerušování podávání ravulizumabu.

Imunogenita

Ve studiích u dospělých pacientů s PNH (n = 475), pediatrických pacientů s PNH (n = 13), studiích s aHUS (n = 89), studii s gMG (n = 86) a s NMOSD (n = 58) s ravulizumabem byly hlášeny 2 (0,3 %) případy tvorby protilátky proti léku související s léčbou (1 dospělý pacient s PNH a 1 dospělý pacient s aHUS). Tyto protilátky proti léku měly přechodný charakter s nízkou hladinou titru a nekorelovaly s klinickou odpovědí nebo nežádoucími příhodami.

Pediatrická populace

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

U pediatrických pacientů s PNH (n = 13, ve věku 9 až 17 let) zařazených do pediatrické studie s PNH (ALXN1210-PNH-304) se bezpečnostní profil jevil podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých pacientů s PNH. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pediatrických pacientů s PNH byly bolest břicha, nauzea, nazofaryngitida a bolest hlavy, které se vyskytly u 3 pacientů (23,1 %).

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)

U pediatrických pacientů s prokázaným aHUS (n = 34, ve věku od 10 měsíců do méně než 18 let) zahrnutých do studie ALXN1210-aHUS-312 se bezpečnostní profil ravulizumabu jevil podobný profilu pozorovanému u dospělých pacientů s prokázaným aHUS. Bezpečnostní profily u dětí v různých podskupinách rozdělených podle věku se zdají podobné. Údaje o bezpečnosti u pacientů ve věku do 2 let byly získány pouze od čtyř pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 20 %) hlášenými u pediatrických pacientů byly pyrexie, zvracení, průjem, bolest hlavy, nazofaryngitida, infekce horních cest dýchacích a bolest břicha.

Generalizovaná myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab nebyl u pediatrických pacientů s gMG zkoumán.

Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD)

Ravulizumab nebyl u pediatrických pacientů s NMOSD zkoumán.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pokud dojde k předávkování, je nutné okamžitě přerušit infuzi, pečlivě pacienty sledovat z hlediska výskytu známek a příznaků nežádoucích účinků a zahájit vhodnou symptomatickou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory komplementu, ATC kód: L04AJ02

Mechanismus účinku

Ravulizumab je monoklonální protilátka IgG_{2/4K}, která se specificky váže na C5 protein komplementu, čímž inhibuje jeho štěpení na C5a (prozánětlivý anafylatoxin) a C5b (iniciační podjednotku membranolytického komplexu [MAC nebo C5b-9]) a zabraňuje tvorbě C5b-9. Ravulizumab chrání časné složky aktivace komplementu, které jsou nezbytné pro opsonizaci mikroorganismů a clearance imunitních komplexů.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích fáze 3 byla po léčbě ravulizumabem u dospělých a pediatrických pacientů dosud neléčených inhibitory komplementu i u pacientů s PNH dříve léčených ekulizumabem na konci první infuze pozorována okamžitá, úplná a trvalá inhibice volného sérového C5 (koncentrace < 0,5 µg/ml), která přetrvala u všech pacientů po dobu celých 26 týdnů léčby. Okamžitá a úplná inhibice volného sérového C5 byla také pozorována u dospělých a pediatrických pacientů s aHUS, dospělých pacientů s gMG a dospělých pacientů s NMOSD na konci první infuze a v průběhu období primární léčby. Rozsah a trvání farmakodynamické odpovědi u pacientů s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD byly závislé na expozici ravulizumabu. Hladina volného sérového C5 nižší než 0,5 µg/ml korelovala s maximální kontrolou intravaskulární hemolýzy a úplnou inhibicí terminálního komplexu komplementu. Při gMG vede aktivace terminálního komplexu k ukládání MAC v neuromuskulárních spojeních a ke zhoršení neuromuskulárního přenosu. U NMOSD vede aktivace terminálního komplexu k tvorbě MAC a zánětu závislému na C5a, nekróze astrocytů a poškození okolních gliových buněk a neuronů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

Bezpečnost a účinnost ravulizumabu u dospělých pacientů s PNH byly hodnoceny ve dvou otevřených, randomizovaných, léčivou látkou kontrolovaných hodnoceních fáze 3:

- studie bez předchozí léčby inhibitory komplementu u dospělých pacientů s PNH, kteří nebyli dříve léčeni inhibitory komplementu,
- studie s předchozí léčbou ekulizumabem u dospělých pacientů s PNH, kteří byli klinicky stabilní po nejméně 6 měsících předchozí léčby ekulizumabem.

Ravulizumab byl podáván v souladu s doporučeným dávkováním popsáním v bodě 4.2 (4 infuze ravulizumabu během 26 týdnů), zatímco ekulizumab byl podáván podle schváleného dávkovacího režimu ekulizumabu, 600 mg každý týden po dobu prvních 4 týdnů a pak 900 mg každé 2 týdny (15 infuzí během 26 týdnů).

Pacienti byli očkováni proti meningokokové infekci před zahájením léčby nebo v době zahájení léčby ravulizumabem nebo ekulizumabem nebo byli profylakticky léčeni vhodnými antibiotiky po dobu 2 týdnů po očkování.

Ani v jedné z uvedených studií fáze 3 nebyly mezi skupinami léčenými ravulizumabem a ekulizumabem zaznamenány žádné významné rozdíly v demografických nebo výchozích charakteristikách. Dvanáctiměsíční anamnéza týkající se transfuzí byla u skupin léčených ravulizumabem a ekulizumabem podobná v každé ze studií fáze 3.

Studie u dospělých pacientů s PNH dříve neléčených inhibitory komplementu (ALXN1210-PNH-301)

Studie bez předchozí léčby inhibitory komplementu byla multicentrická, otevřená, randomizovaná, léčivou látkou kontrovaná studie fáze 3 trvající 26 týdnů, provedená u 246 pacientů, kteří před vstupem do studie nebyli léčeni inhibitory komplementu a po ní následovalo dlouhodobé období prodloužení, ve kterém byl všem pacientům podáván ravulizumab. Pacienti vhodní k zařazení do tohoto hodnocení museli vykazovat vysokou aktivitu onemocnění definovanou jako hladina LDH $\geq 1,5 \times$ horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) při screeningu spolu s přítomností 1 nebo více následujících známek nebo příznaků v souvislosti s PNH během 3 měsíců od screeningu: únava, hemoglobinurie, bolest břicha, dušnost (dyspnoe), anemie (hemoglobin < 10 g/dl), závažná nežádoucí vaskulární příhoda v anamnéze (zahrnující trombózu), dysfagie nebo erektilní dysfunkce; nebo transfuze koncentráту červených krvinek (*packed red blood cell*, pRBC) z důvodu PNH v anamnéze.

Více než 80 % pacientů v obou léčebných skupinách mělo v průběhu 12 měsíců před vstupem do studie v anamnéze transfuzi. Většina populace ve studii bez předchozí léčby inhibitory komplementu byla na počátku léčby vysoce hemolytická; 86,2 % pacientů zařazených do studie vykazovalo zvýšenou hladinu LDH $\geq 3 \times$ ULN, což je v případě PNH přímý způsob stanovení intravaskulární hemolýzy.

Tabulka 10 uvádí výchozí charakteristiky pacientů s PNH zařazených do studie bez předchozí léčby inhibitory komplementu, bez zjevných klinicky významných rozdílů pozorovaných mezi léčebnými skupinami.

Tabulka 10: Výchozí charakteristiky ve studii bez předchozí léčby inhibitory komplementu.

Parametr	Statistika	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
Věk (roky) v době diagnózy PNH	Průměr (SD) Medián Min., max.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Věk (roky) v době první infuze ve studii	Průměr (SD) Medián Min., max.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Pohlaví (n, %)	Muži Ženy	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
Hladiny LDH před léčbou	Průměr (SD) Medián	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Počet pacientů s transfuzí koncentráту červených krvinek (pRBC) během 12 měsíců před první dávkou	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Jednotky pRBC podané v transfuzi během 12 měsíců před první dávkou	Celkem Průměr (SD) Medián	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Celková velikost klonu PNH erytrocytu	Medián	33,6	34,2
Celková velikost klonu PNH granulocyту	Medián	93,8	92,4

Parametr	Statistika	Ravulizumab (n = 125)	Ekulizumab (n = 121)
Pacienti s jakýmkoli onemocněním v souvislosti s PNH ^a před podepsáním informovaného souhlasu	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anemie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hematurie nebo hemoglobinurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastická anemie		41 (32,8)	38 (31,4)
Selhání ledvin		19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplastický syndrom		7 (5,6)	6 (5,0)
Komplikace v těhotenství		3 (2,4)	4 (3,3)
Ostatní ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

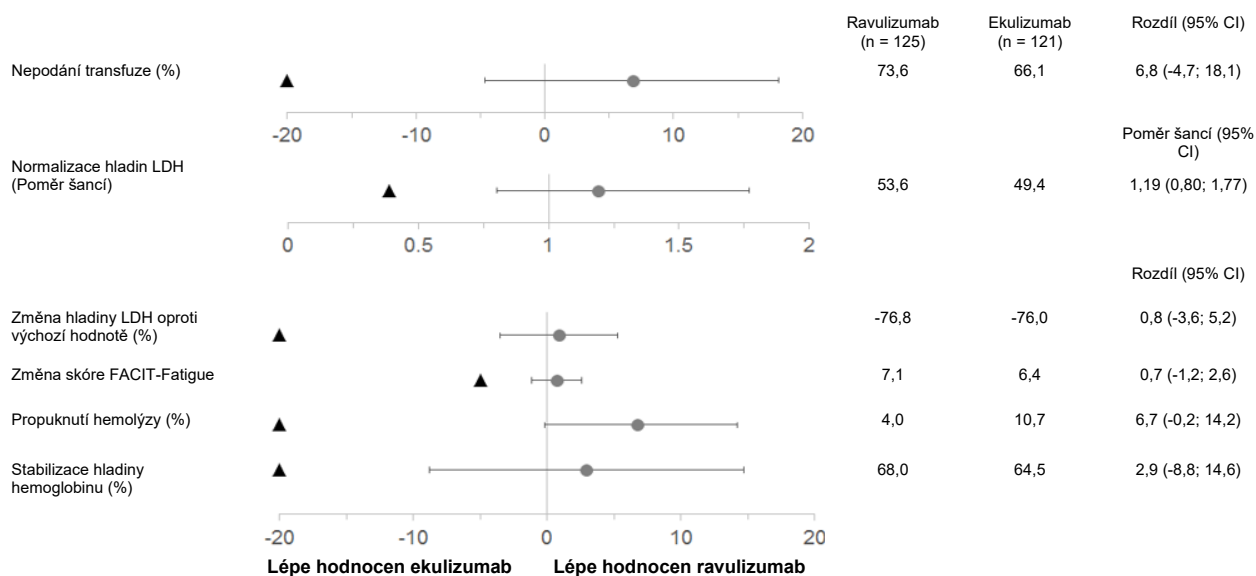
^a Na základě lékařské anamnézy.

^b "Ostatní", jak je uvedeno ve formuláři pro případovou zprávu, zahrnuje trombocytopenii, chronické onemocnění ledvin a pancytopenii, stejně jako řadu dalších onemocnění.

Koprimárními cílovými parametry bylo nepodání transfuze a stav hemolýzy stanovený přímo jako normalizace hladin LDH (hladiny LDH $\leq 1 \times$ ULN; ULN pro LDH je 246 U/l). Mezi klíčové sekundární cílové parametry byly zahrnuty procentuální změna hladin LDH oproti výchozí hodnotě, změna v kvalitě života (podle stupnice FACIT-Fatigue), podíl pacientů, u kterých opětovně propukla hemolýza, a podíl pacientů se stabilizovanou hladinou hemoglobinu.

Ravulizumab byl ve srovnání s ekulizumabem noninferiorní pro oba koprimární cílové parametry, nepodání transfuze pRBC podle pokynů specifikovaných protokolem a normalizace LDH od 29. dne do 183. dne, a pro všechny 4 klíčové sekundární cílové parametry (obrázek 1).

Obrázek 1: Analýza koprimárních a sekundárních cílových parametrů - úplný analyzovaný soubor (studie bez předchozí léčby inhibitory komplementu)



Poznámka: Černý trojúhelník označuje hranici noninferiority a šedá tečka označuje bodový odhad.

Poznámka: LDH = laktátdehydrogenáza, CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); FACIT = funkční hodnocení léčby chronického onemocnění (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*).

Závěrečná analýza účinnosti ve studii zahrnovala všechny pacienty, kteří kdy byli léčeni ravulizumabem (n = 244), s mediánem délky léčby 1 423 dní. Závěrečná analýza potvrdila, že odpovědi na léčbu ravulizumabem pozorované během období primárního hodnocení byly udrženy po celou dobu trvání studie.

Studie u dospělých pacientů s PNH dříve léčených ekulizumabem (ALXN1210-PNH-302)

Studie s předchozí léčbou ekulizumabem byla multicentrická, otevřená, randomizovaná, léčivou látkou kontrovaná studie fáze 3 trvající 26 týdnů provedená u 195 pacientů s PNH, kteří byli

klinicky stabilní ($LDH \leq 1,5 \times ULN$) po léčbě ekulizumabem trvající nejméně po dobu 6 předchozích měsíců a po ní následovalo dlouhodobé období prodloužení, ve kterém byl všem pacientům podáván ravulizumab.

Lékařská anamnéza PNH byla u skupin léčených ravulizumabem a ekulizumabem podobná. Dvanáctiměsíční anamnéza týkající se transfuze byla u skupin léčených ravulizumabem a ekulizumabem podobná a více než 87 % pacientů v obou léčebných skupinách nebyla v průběhu 12 měsíců před vstupem do studie podána transfuze. Průměrná celková velikost klonu PNH erytrocytu byla 60,05 %, průměrná celková velikost klonu PNH granulocyty byla 83,30 % a průměrná celková velikost klonu PNH monocytu byla 85,86 %.

Tabulka 11 uvádí počáteční charakteristiky pacientů s PNH zařazených do studie s předchozí léčbou ekulizumabem, bez zjevných klinicky významných rozdílů pozorovaných mezi léčebnými skupinami.

Tabulka 11: Počáteční charakteristiky ve studii s předchozí léčbou ekulizumabem.

Parametr	Statistika	Ravulizumab (n = 97)	Ekulizumab (n = 98)
Věk (roky) v době diagnózy PNH	Průměr (SD)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Medián	32,0	35,0
	Min., max.	6; 73	11; 74
Věk (roky) v době první infuze ve studii	Průměr (SD)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Medián	45,0	49,0
	Min., max.	18; 79	23; 77
Pohlaví (n, %)	Muži	50 (51,5)	48 (49,0)
	Ženy	47 (48,5)	50 (51,0)
Hladiny LDH před léčbou	Průměr (SD)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Medián	224,0	234,0
Počet pacientů s transfuzí pRBC / plné krve během 12 měsíců před první dávkou	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Jednotky pRBC / plné krve podané v transfuzi během 12 měsíců před první dávkou	Celkem	103	50
	Průměr (SD)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Medián	4,0	2,5
Pacienti s jakýmkoli onemocněním v souvislosti s PNH ^a před podepsáním informovaného souhlasu	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
	Anemie	64 (66,0)	67 (68,4)
	Hematurie nebo hemoglobinurie	47 (48,5)	48 (49,0)
	Aplastická anemie	34 (35,1)	39 (39,8)
	Selhání ledvin	11 (11,3)	7 (7,1)
	Myelodysplastický syndrom	3 (3,1)	6 (6,1)
	Komplikace v těhotenství	4 (4,1)	9 (9,2)
	Ostatní ^b	14 (14,4)	14 (14,3)

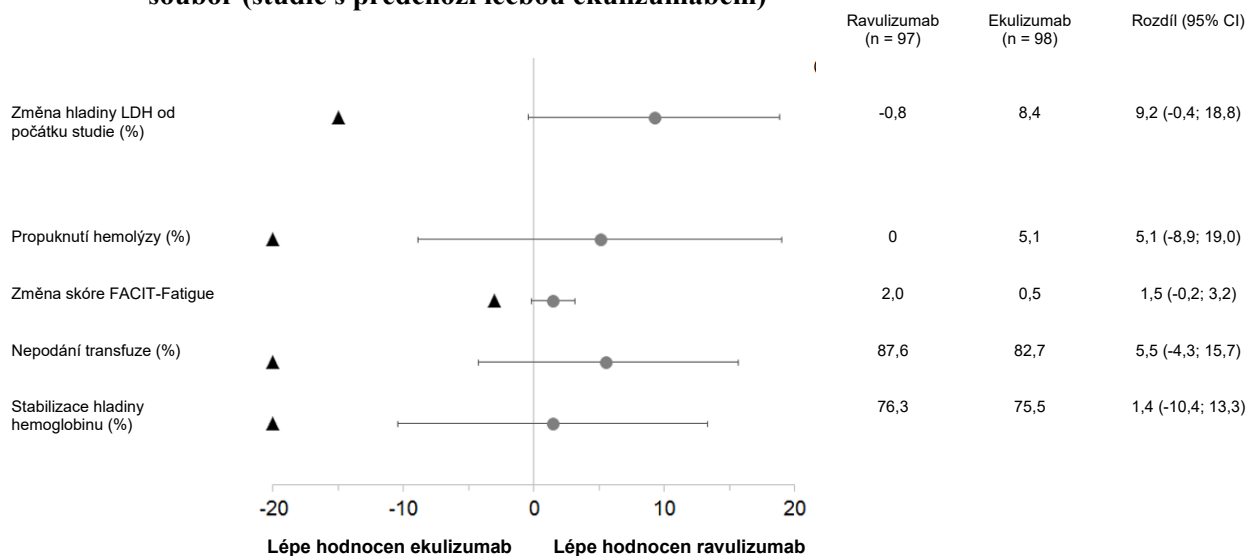
^a Na základě lékařské anamnézy.

^b Kategorie "Ostatní" zahrnuje neutropenii, renální dysfunkci a trombopenii, stejně jako řadu dalších onemocnění.

Primárním cílovým parametrem byla hemolýza stanovená jako změna hodnoty LDH od počátku studie v procentech. Mezi sekundární cílové parametry byly zahrnuty podíl pacientů, u kterých opětovně propukla hemolýza, kvalita života (podle stupnice FACIT-Fatigue), nepodání transfuze (TA) a podíl pacientů se stabilizovanou hladinou hemoglobinu.

Ravulizumab byl ve srovnání s ekulizumabem noninferiorní pro primární cílový parametr, změnu hodnoty LDH od počátku studie do 183. dne v procentech, a pro všechny 4 klíčové sekundární cílové parametry (obrázek 2).

Obrázek 2: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů – úplný analyzovaný soubor (studie s předchozí léčbou ekulizumabem)



Poznámka: Černý trojúhelník označuje hranici noninferiority a šedá tečka označuje bodový odhad.

Poznámka: LDH = laktátdehydrogenáza, CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*).

Do závěrečné analýzy účinnosti studie byli zahrnuti všichni pacienti, kteří byli někdy léčeni ravulizumabem (n = 192), a medián doby jejich léčby činil 968 dní. Závěrečná analýza potvrdila, že odpovědi na léčbu ravulizumabem pozorované během období primárního hodnocení se udržely po celou dobu trvání studie.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)

Studie u dospělých pacientů s aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

Studie u dospělých byla multicentrická studie fáze 3 s jednou skupinou provedená u pacientů se zdokumentovaným aHUS, kteří před vstupem do studie nepodstoupili léčbu inhibítorem komplementu a vykazovali známky trombotické mikroangiopatie (TMA). Studie se skládala z počátečního hodnotícího období trvajícího 26 týdnů a pacienti mohli vstoupit do prodlouženého období studie na dobu až 4,5 roku.

Do studie bylo celkem zařazeno 58 pacientů se zdokumentovaným aHUS. Kritéria pro zařazení vyloučila pacienty s TMA z důvodu deficitu disintegrinu a metaloproteinázy s motivem trombospondinu typu 1, členu 13 (ADAMTS13), nebo hemolyticko-uremickým syndromem souvisejícím se shiga toxinem *Escherichia coli* (STEC-HUS), a genetickou vadou v metabolismu kobalaminu C. Dva pacienti byli vyloučeni z kompletního analyzovaného souboru kvůli potvrzené diagnóze STEC-HUS. Devadesát tři procent pacientů mělo na počátku studie extrarenální známky (kardiovaskulární, plicní, v centrálním nervovém systému, gastrointestinální, kožní, na kosterní svalovinu) nebo příznaky aHUS.

V tabulce 12 jsou uvedeny demografické údaje a výchozí parametry u 56 dospělých pacientů zařazených do studie ALXN1210-aHUS-311, kteří tvořili kompletní analyzovaný soubor.

Tabulka 12: Výchozí parametry ve studii u dospělých

Parametr	Statistika	Ravulizumab (n = 56)
Věk (roky) v době první infuze	Průměr (SD) Min., max.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Pohlaví Muži	n (%)	19 (33,9)
Rasa ^a Asijská Europoidní Není známo/jiná	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Transplantace v anamnéze	n (%)	8 (14,3)
Počet trombocytů v krvi (10 ⁹ /l)	n Medián (min.,max.)	56 95,25 (18; 473)
Hladina hemoglobinu v krvi (g/l)	n Medián (min.,max.)	56 85,00 (60,5; 140)
Hladina LDH v séru (U/l)	n Medián (min.,max.)	56 508,00 (229,5; 3 249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n Medián (min.,max.)	55 10,00 (4; 80)
Pacienti podstupující dialýzu	n (%)	29 (51,8)
Pacienti po porodu	n (%)	8 (14,3)

Poznámka: Procenta vycházejí z celkového počtu pacientů.

Zkratky: eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace; LDH = laktátdehydrogenáza; max. = maximum; min. = minimum

Primárním cílovým parametrem byla kompletní odpověď TMA během počátečního hodnotícího období trvajícího 26 týdnů, což dokládá normalizace hematologických parametrů (počet trombocytů $\geq 150 \times 10^9/l$ a hladina LDH ≤ 246 U/l) a $\geq 25\%$ zlepšení hladiny kreatininu v séru oproti výchozí hodnotě. Pacienti museli splňovat všechna kritéria kompletní odpovědi TMA při 2 samostatných hodnoceních provedených s odstupem nejméně 4 týdnů (28 dní) a při každém měření mezi nimi.

Kompletní odpověď TMA byla pozorována u 30 z 56 pacientů (53,6 %) během počátečního hodnotícího období trvajícího 26 týdnů, jak je uvedeno v tabulce 13.

Tabulka 13: Kompletní odpověď TMA a analýza složek kompletní odpovědi TMA pro počáteční hodnotící období trvající 26 týdnů (ALXN1210-aHUS-311)

	Celkem	Respondér	
		n	Poměr (95% CI) ^a
Kompletní odpověď TMA	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Složky kompletní odpovědi TMA			
Normalizace počtu trombocytů	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalizace hladiny LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
$\geq 25\%$ zlepšení hladiny kreatininu v séru oproti výchozí hodnotě	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalizace hematologických parametrů	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a 95% CI pro poměr byly založeny na asymptotické gaussovské aproximační metodě s korekcí kontinuity.

Zkratky: CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatie.

Kompletní odpověď TMA byla pozorována u dalších šesti pacientů během prodlouženého období 169., 302., 401., 407., 1247. a 1359. den, což mělo do konce studie za následek celkovou kompletní odpověď TMA u 36 z 56 pacientů (64,3 %; 95% CI: 50,8 %; 77,7 %). U jednotlivých složek se odpověď zvýšila na 48 (85,7 %; 95% CI: 75,7 %; 95,8 %) pacientů s normalizací počtu trombocytů, 49 (87,5 %; 95% CI: 77,9 %; 97,1 %) pacientů s normalizací hladiny LDH a 37 (66,1 %; 95% CI: 52,8 %; 79,4 %) pacientů se zlepšením funkce ledvin.

Medián doby do kompletní odpovědi TMA byl 86 dní (7 až 1 359 dní). Po zahájení podávání ravulizumabu bylo pozorováno rychlé zvýšení průměrného počtu trombocytů, jejichž počet se zvýšil z výchozí hodnoty $118,52 \times 10^9/l$ na $243,54 \times 10^9 / l$ v 8. dni a setrval nad $227 \times 10^9/l$ při všech následných návštěvách v počátečním hodnotícím období (26 týdnů). Obdobně se během prvních 2 měsíců léčby snížila průměrná hodnota LDH oproti výchozí hodnotě a setrvala takto během počátečního hodnotícího období (26 týdnů).

Více než dvě třetiny populace pacientů, kteří byli většinou ve 4. nebo 5. stupni chronického onemocnění ledvin (*chronic kidney disease*, CKD) ve výchozím stavu, se zlepšilo o 1 nebo více stupňů CKD do 743. dne studie. Zlepšení funkce ledvin hodnocené pomocí eGFR bylo i nadále stabilní až do konce studie. Fáze chronického onemocnění ledvin se u mnoha pacientů (19/30) zlepšovala i po dosažení kompletní odpovědi TMA během počátečního hodnotícího období trvajících 26 týdnů.

Z 27 pacientů, kteří při vstupu do studie nepotřebovali dialýzu, zůstalo 19 pacientů bez dialýzy po celou dobu studie a 8 pacientů zahájilo dialýzu během studie, přičemž 2 z těchto pacientů během studie dialýzu přerušili. Jeden z pacientů, kteří přerušili dialýzu během prodlouženého období studie, poté znovu zahájil dialýzu a pokračoval až do dokončení studie.

Tabulka 14: Sekundární výsledky účinnosti pro počáteční hodnotící období trvajících 26 týdnů ve studii ALXN1210-aHUS-311

Parametry	Studie ALXN1210-aHUS-311 (n = 56)	
Hematologické parametry TMA, 183. den	Pozorovaná hodnota (n = 48)	Změna oproti počáteční hodnotě (n = 48)
Trombocyty v krvi ($10^9/l$)		
Průměr (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Medián	232,00	125,00
Hladina LDH (U/l) v séru		
Průměr (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Medián	176,50	-310,75
Zvýšení hladiny hemoglobinu ≥ 20 g/l oproti počáteční hodnotě s potvrzením výsledku během počátečního hodnotícího období	40/56	
n/m	0,714 (0,587; 0,842)	
Poměr (95% CI)**		
Změna stavu CKD oproti počátku studie, 183. den		
Zlepšení ^a	32/47	
n/m	0,681 (0,529; 0,809)	
Poměr (95% CI)*		
Zhoršení ^b	2/13	
n/m	0,154 (0,019; 0,454)	
Poměr (95% CI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. den	Pozorovaná hodnota (n = 48)	Změna oproti počáteční hodnotě (n = 47)
Průměr (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Medián	40,00	29,00

Poznámka: n: počet pacientů s dostupnými údaji pro specifické hodnocení při návštěvě 183. den. m: počet pacientů splňujících specifické kritérium. Stupeň chronického onemocnění ledvin (*chronic kidney disease*, CKD) je klasifikován na základě stupnice chronického onemocnění ledvin podle National Kidney Foundation. Za nejhorší kategorii je považován 5. stupeň, zatímco 1. stupeň je považován za nejlepší kategorii. Výchozí hodnota je odvozena na základě posledního dostupného eGFR před zahájením léčby. Zlepšení / zhoršení: srovnání se stupněm CKD na počátku studie. * 95% intervaly spolehlivosti (95% CI) jsou založeny na přesných mezích spolehlivosti pomocí Clopperovy- Pearsonovy metody. ^aVylučuje pacienty, u kterých byl na počátku studie stanoven 1. stupeň CKD, protože nemůže dojít ke zlepšení. ^bVylučuje pacienty, u kterých byl na počátku studie stanoven 5. stupeň CKD, protože nemůže dojít ke zhoršení.

Zkratky: eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatie.

Závěrečná analýza účinnosti pro studii u všech pacientů léčených ravulizumabem po medián doby léčby 130,36 týdne potvrdila, že odpovědi na léčbu ravulizumabem pozorované během primárního období hodnocení byly zachovány po celou dobu trvání studie.

Generalizovaná myasthenia gravis (gMG)

Studie u dospělých pacientů s gMG

Účinnost a bezpečnost ravulizumabu u dospělých pacientů s gMG byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické studii fáze 3 (ALXN1210-MG-306). Pacienti, kteří se této studii zúčastnili, mohli následně vstoupit do otevřeného období prodloužení, během něhož byl všem pacientům podáván ravulizumab.

Pacienti s gMG (diagnostikovanou po dobu nejméně 6 měsíců) s pozitivním sérologickým testem na protilátky proti acetylcholinovému receptoru (AChR), klinickou klasifikací MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) třídy II až IV a přetrvávající symptomatologií prokázanou celkovým skóre škály denních aktivit při MG (*Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*, MG-ADL) ≥ 6 byli randomizováni k podávání ravulizumabu (n = 86) nebo placebo (n = 89). Pacienti podstupující imunosupresivní terapii (kortikosteroidy, azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin, metothrexát, mykofenolát mofetil nebo takrolimus) mohli v léčbě pokračovat po celou dobu studie. Kromě toho byla povolena záchranná terapie (včetně vysokých dávek kortikosteroidů, PE/PP nebo IVIg), pokud u pacienta došlo ke klinickému zhoršení, jak je definováno v protokolu studie.

Celkem 162 (92,6 %) pacientů dokončilo 26týdenní randomizované kontrolované období studie ALXN1210-MG-306. Výchozí charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulce 15. Většina (97 %) pacientů zapojených do studie byla v posledních dvou letech před zařazením do studie léčena alespoň jednou imunomodulační terapií včetně imunosupresivní terapie, PE/PP nebo IVIg.

Tabulka 15: Výchozí charakteristiky onemocnění ve studii ALXN1210-MG-306

Parametr	Statistika	Placebo (n = 89)	Ravulizumab (n = 86)
Pohlaví	n (%)		
Mužské		44 (49,4)	42 (48,8)
Ženské		45 (50,6)	44 (51,2)
Věk v době podání první dávky studijního léku (roky)	Průměr (SD) (min, max)	53,3 (16,05) (20; 82)	58,0 (13,82) (19; 79)
Starší osoby (ve věku ≥ 65 let) při vstupu do studie	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Doba trvání MG od stanovení diagnózy (roky)	Průměr (SD) (min, max) Medián	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
Výchozí skóre MG-ADL	Průměr (SD) (min, max) Medián	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
Výchozí kvantitativní skóre MG (QMG)	Průměr (SD) (min, max) Medián	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
Výchozí klasifikace MGFA	n (%)		
Třída II (mírné oslabení)		39 (44)	39 (45)
Třída III (středně závažné oslabení)		45 (51)	41 (48)
Třída IV (závažné oslabení)		5 (6)	6 (7)
Jakákoli předchozí intubace od stanovení diagnózy (třída V podle MGFA)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Počet pacientů s předchozí MG krizí od stanovení diagnózy^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Počet stabilních imunosupresivních terapií^b při vstupu do studie	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)

1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Informace o předchozích MG krizích byly shromážděny jako součást anamnézy a nebyly hodnoceny podle definice klinického protokolu.

^b Imunosupresivní terapie zahrnují kortikosteroidy, azathioprin, cyklofosfamid, cyklosporin, metothrexát, mykofenolát mofetil nebo takrolimus.

Zkratky: max = maximum; min = minimum; MG = myasthenia gravis; MG-ADL = škála denních aktivit při myasthenia gravis; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = kvantitativní skóre myasthenia gravis; SD = směrodatná odchylka (*standard deviation*)

Primárním cílovým parametrem byla změna celkového skóre MG-ADL v 26. týdnu od výchozí hodnoty.

Sekundární cílové parametry, rovněž hodnotící změny od výchozího stavu do 26. týdne, zahrnovaly změnu celkového kvantitativního skóre MG (*Quantitative Myasthenia Gravis*, QMG), podíl pacientů, u nichž došlo ke zlepšení celkového skóre QMG o nejméně 5 bodů a celkového skóre MG-ADL o nejméně 3 body, a také změny v hodnocení kvality života.

Ravulizumab prokázal statisticky významnou změnu celkového skóre MG ADL ve srovnání s placebem. Výsledky primárního a sekundárního cílového parametru jsou uvedeny v tabulce 16.

Tabulka 16: Analýza primárních a sekundárních cílových parametrů účinnosti

Cílové parametry účinnosti ve 26. týdnu	Placebo (n = 89) LS Mean (SEM)	Ravulizumab (n = 86) LS Mean (SEM)	Statistická veličina pro účely srovnání	Léčebný účinek (95% CI)	p-hodnota (použití opakovaných měření se smíšeným účinkem)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Rozdíl ve změně od výchozí hodnoty	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Rozdíl ve změně od výchozí hodnoty	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Rozdíl ve změně od výchozí hodnoty	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-únava	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Rozdíl ve změně od výchozí hodnoty	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Cílový parametr nebyl formálně testován z hlediska statistické významnosti; byla uvedena nominální p-hodnota.

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; LS = metoda nejmenších čtverců; MG-ADL = škála denních aktivit při myasthenia gravis; MG-QoL15r = revidovaná 15stupňová škála hodnocení kvality života při myasthenia gravis; Neuro-QoL-únava = neurologická únava ovlivňující kvalitu života; QMG = kvantitativní skóre myasthenia gravis; SEM = standardní chyba průměru.

Ve studii ALXN1210-MG-306 byl klinický respondér podle celkového skóre MG-ADL definovaný jako ten, který zaznamenal alespoň 3bodové zlepšení. Podíl klinických respondérů v 26. týdnu byl 56,7 % s ravulizumabem v porovnání s 34,1 % s placebem (nominální p-hodnota = 0,0049). Klinický respondér dle celkového skóre QMG byl definovaný jako ten, který zaznamenal alespoň 5bodové zlepšení. Podíl klinických respondérů v 26. týdnu byl 30,0 % ve skupině s ravulizumabem v porovnání s 11,3 % ve skupině s placebem (nominální p-hodnota = 0,0052).

Tabulka 17 uvádí přehled pacientů s klinickým zhoršením a pacientů, jejichž stav během 26týdenního randomizovaného kontrolovaného období vyžadoval záchrannou terapii.

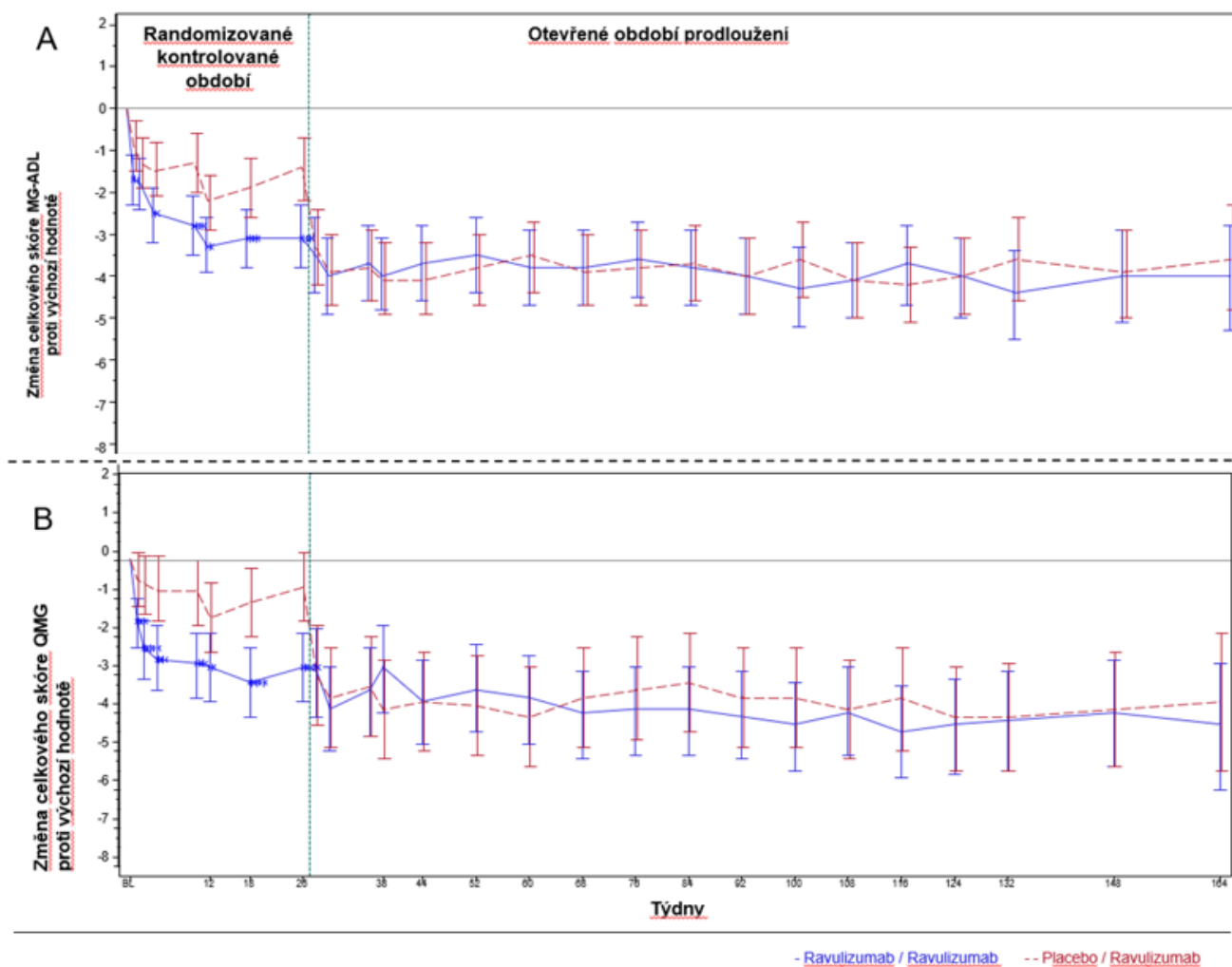
Tabulka 17: Klinické zhoršení a záchranná terapie

Proměnná	Statistika	placebo (n = 89)	ravulizumab (n = 86)
Celkový počet pacientů s klinickým zhoršením	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Celkový počet pacientů, jejichž stav vyžadoval záchrannou terapii ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Záchraná terapie zahrnovala podávání vysokých dávek kortikosteroidů, výměnu plazmy/plazmaferézu nebo intravenózní imunoglobulin.

U pacientů, kterým byl původně podáván přípravek Ultomiris během randomizovaného kontrolovaného období, a kteří pokračovali v léčbě přípravkem Ultomiris po dobu až 164 týdnů otevřeného období prodloužení, účinek léčby nadále přetrvával (obrázek 3). U pacientů, kterým bylo původně podávané placebo během 26týdenního randomizovaného kontrolovaného období a zahájili léčbu přípravkem Ultomiris během otevřeného období prodloužení, byla pozorována rychlá a setrvalá odpověď na léčbu u všech cílových parametrů včetně MG-ADL a QMG (obrázek 3), přičemž medián doby trvání léčby byl přibližně 2 roky.

Obrázek 3: Změna celkového skóre MG-ADL (A) a celkového skóre QMG (B) až do 164. týdne proti výchozí hodnotě v randomizovaném kontrolovaném období (průměr a 95% CI)



Poznámka: Hodnoty za randomizované kontrolované období vycházejí z údajů od 175 pacientů. Hodnoty za období otevřeného prodloužení vycházejí z údajů od 161 pacientů.

Zkratky: CI = interval spolehlivosti; MG-ADL = škála denních aktivit při myasthenia gravis;
QMG = kvantitativní skóre myasthenia gravis

V otevřeném období prodloužení studie měli lékaři možnost upravit imunosupresivní terapii. Na konci otevřeného období prodloužení studie (medián doby trvání léčby přípravkem ULTOMIRIS během randomizovaného kontrolovaného období i otevřeného prodloužení studie byl 759 dní) došlo u 30,1 % pacientů ke snížení denní dávky kortikosteroidů a u 12,4 % pacientů byla léčba kortikosteroidy ukončena. Nejčastějším důvodem změny kortikosteroidní terapie bylo zmírnění příznaků MG během léčby ravulizumabem.

Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD)

Studie u dospělých pacientů s NMOSD

Účinnost ravulizumabu u dospělých pacientů s NMOSD s pozitivitou na protilátky proti AQP4 byla hodnocena v otevřené klinické studii (ALXN1210-NMO-307).

Do studie ALXN1210-NMO-307 bylo zařazeno 58 dospělých pacientů s NMOSD, kteří měli pozitivní sérologický test na protilátky proti AQP4, alespoň jednu recidivu v posledních 12 měsících před screeningovým obdobím a skóre na rozšířené stupnici invalidity (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) ≤ 7 . Pro zařazení do studie nebyla vyžadována předchozí léčba imunosupresivou (*immunosuppressant therapies*, IST) a 51,7 % pacientů užívalo ravulizumab v monoterapii. Pacienti užívající vybrané IST (tj. kortikosteroidy, azathioprin, mykofenolát mofetil, takrolimus) mohli pokračovat v léčbě v kombinaci s ravulizumabem s požadavkem na stabilní dávkování až do 106. týdne studie. Kromě toho byla povolena akutní léčba na zvládnutí recidivy (včetně vysokých dávek kortikosteroidů, PE/PP a IVIg), pokud u pacienta došlo během studie k recidivě.

Průměrný věk pacientů zařazených do studie byl 47,4 roku (v rozmezí od 18 do 74 let) a většinu z nich tvořily ženy (90 %). Medián věku na začátku klinických projevů NMOSD byl 42,5 roku, v rozmezí od 16 do 73 let. Základní charakteristiky onemocnění jsou uvedeny v tabulce 18.

Tabulka 18: Anamnéza onemocnění a výchozí charakteristiky pacientů ve studii ALXN1210-NMO-307

Proměnná	Statistika	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (n = 58)
Čas od počátečních klinických projevů NMOSD do první dávky studijního léku (roky)	Průměr (SD)	5,2 (6,38)
	Medián	2,0
	Min, max	0,19; 24,49
Anamnéza ARR v období 24 měsíců před screeningem	Průměr (SD)	1,87 (1,59)
	Medián	1,44
	Min, max	0,5; 6,9
Výchozí skóre HAI	Průměr (SD)	1,2 (1,42)
	Medián	1,0
	Min, max	0; 7
Výchozí EDSS skóre	Průměr (SD)	3,30 (1,58)
	Medián	3,25
	Min, max	0,0; 7,0
Jakékoliv předchozí použití rituximabu	n (%)	21 (36,2)
Počet pacientů, kteří při vstupu do studie užívali pouze kortikosteroidy	n (%)	12 (20,7)
Počet pacientů, kterým při vstupu do studie nebyla podávána žádná IST	n (%)	30 (51,7)

Zkratky: ARR = roční míra recidiv (*Annualised Relapsed Rate*); EDSS = rozšířená stupnice stavu invalidity (*Expanded Disability Status Scale*); HAI = Hauserův Index chůze (*Hauser Ambulation Index*); IST = immunosuppressant therapy; Max = maximum; Min = minimum; NMOSD = neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra; SD = směrodatná odchylka.

Primárním cílovým parametrem studie ALXN1210-NMO-307 byla doba do první potvrzené recidivy v rámci klinického hodnocení, která byla stanovena nezávislou posudkovou komisí. U pacientů léčených ravulizumabem nebyla během období primární léčby pozorována žádná recidiva. Všichni pacienti léčení ravulizumabem zůstali bez recidivy během období s mediánem sledování 90,93 týdne. U pacientů léčených ravulizumabem došlo ke konzistentnímu výsledku primárního cílového parametru bez recidivy se souběžnou léčbou IST nebo bez ní.

Ravulizumab nebyl u pacientů s NMOSD zkoumán z hlediska léčby akutní recidivy.

Pediatrická populace

Paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH)

Studie u pediatrických pacientů s PNH (ALXN1210-PNH-304)

Pediatrická studie (ALXN1210-PNH-304) je multicentrická, otevřená studie fáze 3 prováděná u pediatrických pacientů s PNH dříve léčených ekulizumabem a dříve neléčených inhibitory komplementu. Podle průběžných výsledků dokončilo léčbu ravulizumabem během období primárního hodnocení (26 týdnů) studie ALXN1210-PNH-304 celkem 13 pediatrických pacientů s PNH. Pět z 13 pacientů nikdy nebylo léčeno inhibitory komplementu a 8 pacientů bylo před vstupem do studie léčeno ekulizumabem.

Většina pacientů byla v době podání první infuze ve věku od 12 do 17 let (průměr: 14,4 roku), přičemž 2 pacienti byli mladší než 12 let (ve věku 11 let a 9 let). Osm z 13 pacientů byly ženy. Průměrná tělesná hmotnost na počátku studie byla 56 kg, v rozmezí od 37 do 72 kg. V tabulce 19 jsou uvedeny výchozí anamnéza onemocnění a parametry pediatrických pacientů zařazených do studie ALXN1210-PNH-304.

Tabulka 19: Anamnéza onemocnění a parametry na počátku studie (kompletní analyzovaný soubor)

Proměnné	Pacienti dříve neléčení inhibítorem komplementu (n = 5)	Pacienti dříve léčení ekulizumabem (n = 8)
Celková velikost klonu PNH erytrocytu (%) Medián (min, max)	(n = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(n = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Celková velikost klonu PNH granulocyty (%) Medián (min, max)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Počet pacientů s transfuzí koncentrátu červených krvinek (pRBC)/s tranfuzí plné krve během 12 měsíců před první dávkou, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Počet transfuzí pRBC/tranfuzí plné krve během 12 měsíců před první dávkou Celkově Medián (min, max)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Jednotky pRBC/plné krve podané v transfuzi během 12 měsíců před první dávkou Celkově Medián (min, max)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Pacienti s jakýmkoli onemocněním v souvislosti s PNH před podepsáním informovaného souhlasu, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anémie	2 (40,0)	5 (62,5)
Hematurie nebo hemoglobinurie	2 (40,0)	5 (62,5)
Aplastická anémie	3 (60,0)	1 (12,5)
Selhání ledvin	2 (40,0)	2 (25,0)
Ostatní ^a	0	1 (12,5)
Hladiny LDH před zahájením léčby (U/l) Medián (min, max)	588,50 (444; 2 269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Další stavy spojené s PNH byly hlášeny jako „infarkty ledvin a sleziny“ a „vícečetné léze týkající se embolického procesu“.

Poznámka: Procenta vychází z celkového počtu pacientů v každé kohortě.

Zkratky: LDH = laktátdehydrogenáza; max = maximum; min = minimum; PNH = paroxysmální noční hemoglobinurie; pRBC = koncentrát červených krvinek; RBC = červené krvinky

Na základě tělesné hmotnosti obdrželi pacienti 1. den nasycovací dávku ravulizumabu následovanou udržovací léčbou 15. den a poté každých 8 týdnů (q8w) u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 20 kg nebo jednou za 4 týdny (q4w) u pacientů s tělesnou hmotností < 20 kg. U pacientů, kteří vstoupili do studie během léčby ekulizumabem, byl plánován 1. den léčby ve studii 2 týdny od podání poslední dávky ekulizumabu.

Dávkovací režim ravulizumabu založený na tělesné hmotnosti poskytoval okamžitou, úplnou a trvalou inhibici terminálního komplexu komplementu během 26týdenního období primárního hodnocení bez ohledu na předchozí zkušenosti s ekulizumabem. Po zahájení léčby ravulizumabem bylo dosaženo terapeutických koncentrací ravulizumabu v séru v ustáleném stavu bezprostředně po první dávce a v obou kohortách byly udržovány po dobu 26týdenního období primárního hodnocení. Ve studii se nevyskytly žádné případy opětovného propuknutí hemolýzy a žádní pacienti neměli po začátku studie stav hladiny volného C5 nad 0,5 $\mu\text{g/ml}$.

Průměrná procentuální změna hladin LDH oproti výchozí hodnotě byla -47,91 % 183. den v kohortě dříve neléčené inhibítorem komplementu a zůstala stabilní v kohortě dříve léčené ekulizumabem během 26týdenního období primárního hodnocení. Šedesát procent (3/5) pacientů dříve neléčených inhibítorem komplementu a 75 % (6/8) pacientů dříve léčených ekulizumabem dosáhlo stabilizace hladin hemoglobinu do 26. týdne. Během 26týdenního období primárního hodnocení stav 84,6 % (11/13) pacientů umožňoval nepoužívání transfuze.

Tyto průběžné výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 20 níže.

Tabulka 20: Výsledky účinnosti z pediatrické studie u pacientů s PNH (ALXN1210-PNH-304) - 26týdenní období primárního hodnocení

Cílový parametr	Ravulizumab (Dříve neléčení, n = 5)	Ravulizumab (Přechod, n = 8)
LDH- procentuální změna oproti výchozí hodnotě Průměr (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Vyhnutí se transfuzi Procenta (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Stabilizace hladin hemoglobinu Procenta (95% CI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Opětvné propuknutí hemolýzy (%)	0	0

Zkratky: LDH = laktátdehydrogenáza

Dlouhodobé výsledky účinnosti do konce studie s mediánem trvání léčby 915 dní prokázaly u dětských pacientů s PNH trvalou odpověď na léčbu.

Na základě údajů z těchto průběžných výsledků se zdá být účinnost ravulizumabu u pediatrických pacientů s PNH podobná jako u dospělých pacientů s PNH.

Atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS)

Použití přípravku Ultomiris u pediatrických pacientů k léčbě aHUS je podloženo důkazy z jedné pediatrické klinické studie (celkem bylo zařazeno 31 pacientů s prokázaným aHUS; do kompletního analyzovaného souboru bylo zařazeno 28 pacientů ve věku 10 měsíců až 17 let).

Studie u pediatrické populace s aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Pediatrická studie byla multicentrická studie fáze 3 s jednou skupinou, trvající 26 týdnů, prováděná u pediatrických pacientů a pacientům bylo povoleno vstoupit do prodlouženého období na dobu až 4,5 roku.

Do studie bylo zařazeno celkem 24 pacientů dosud neléčených ekulizumabem se zdokumentovanou diagnózou aHUS a průkazem TMA, z nichž 20 bylo zařazeno do kompletního analyzovaného souboru. Kritéria pro zařazení vyloučila pacienty se známkami TMA způsobené deficitem disintegrinu a metaloproteinázy s motivem trombospondinu typu 1, členu 13 (ADAMTS13), STEC-HUS a genetickým defektem v metabolismu kobalaminu C. Čtyřem pacientům byla podána 1 nebo 2 dávky, ale poté byla léčba přerušena a byli vyloučeni z kompletního analyzovaného souboru, protože kritéria pro aHUS nebyla potvrzena. Celkový průměr tělesné hmotnosti byl na počátku studie 21,2 kg; většina pacientů byla v základní hmotnostní kategorii ≥ 10 až < 20 kg. Většina pacientů (70,0 %) měla před léčbou na začátku studie extrarenální známky (kardiovaskulární, plicní, v centrálním nervovém systému, gastrointestinální, kožní, na kosterní svalovinu) nebo příznaky aHUS. Na začátku studie mělo 35,0 % (n = 7) pacientů CKD 5. stupně.

Do studie bylo zařazeno celkem 10 pacientů se zdokumentovanou diagnózou aHUS a prokázanou TMA, kteří přešli z užívání ekulizumabu na ravulizumab. Pacienti museli před zařazením do studie vykazovat klinickou odpověď na ekulizumab (např. LDH $< 1,5 \times$ ULN a počet trombocytů $\geq 150\,000/\mu\text{l}$, a eGFR > 30 ml/min/1,73 m²). V důsledku toho neexistují žádné informace o použití ravulizumabu u pacienta refrakterního k ekulizumabu.

Tabulka 21 uvádí výchozí charakteristiky pediatrických pacientů zařazených do studie ALXN1210-aHUS-312.

Tabulka 21: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii ALXN1210-aHUS-312

Parametr	Statistika	Ravulizumab (bez předchozí léčby, n = 20)	Ravulizumab (přechod, n = 10)
Věková kategorie (roky) v době první infuze	n (%)		
Od narození po < 2 roky		4 (20,0)	1 (10,0)
2 roky až < 6 let		9 (45,0)	1 (10,0)
6 až < 12 let		5 (25,0)	1 (10,0)
12 až < 18 let		2 (10,0)	7 (70,0)
Pohlaví	n (%)		
Muži		8 (40,0)	9 (90,0)
Rasa ^a	n (%)		
Američtí indiáni nebo původní obyvatelé		1 (5,0)	0 (0,0)
Aljašky		5 (25,0)	4 (40,0)
Asijská		3 (15,0)	1 (10,0)
Černošská nebo Afroameričané		11 (55,0)	5 (50,0)
Europoidní		1 (5,0)	0 (0,0)
Neznámá			
Transplantace v anamnéze	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Počet trombocytů v krvi (10 ⁹ /l)	Medián (min., max.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hladina hemoglobinu (g/l)	Medián (min., max.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
Hladina LDH v séru (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)
Nutnost dialýzy na počátku studie	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Poznámka: Procenta vycházejí z celkového počtu pacientů.

^aPacienti se mohou řadit k více rasám.

Zkratky: eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace; LDH = laktátdehydrogenáza; max. = maximum; min. = minimum

Primárním cílovým parametrem byla kompletní odpověď TMA během počátečního hodnotícího období trvajícího 26 týdnů, což dokládá normalizace hematologických parametrů (počet trombocytů $\geq 150 \times 10^9/l$ a hladina LDH $\leq 246 U/l$) a $\geq 25\%$ zlepšení hladiny kreatininu v séru oproti výchozí hodnotě u pacientů bez předchozí léčby ekulizumabem. Pacienti museli splňovat všechna kritéria kompletní odpovědi TMA při 2 samostatných hodnoceních provedených s odstupem nejméně 4 týdnů (28 dní) a při každém měření mezi nimi.

Kompletní odpověď TMA byla pozorována u 15 z 20 pacientů bez předchozí léčby (75,0 %) během počátečního hodnotícího období trvajícího 26 týdnů, jak je uvedeno v tabulce 22.

Tabulka 22: Kompletní odpověď TMA a analýza složek kompletní odpovědi TMA během 26týdenního počátečního hodnotícího období (ALXN1210-aHUS-312)

	Celkem	Respondér	
		n	Poměr (95% CI) ^a
Kompletní odpověď TMA	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Složky kompletní odpovědi TMA			
Normalizace počtu trombocytů	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalizace hladiny LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
$\geq 25\%$ zlepšení hladiny kreatininu v séru oproti výchozí hodnotě	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Normalizace hematologických parametrů	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a95% CI pro poměr byly založeny na asymptotické gaussovské aproximační metodě s korekcí kontinuity.

Zkratky: CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatie.

Medián dosažení kompletní odpovědi TMA během počátečního hodnotícího období byl 30 dní (15 až 99 dní). Všichni pacienti s kompletní odpovědí TMA ji udržovali během celého počátečního hodnotícího období a bylo pozorováno neustálé zlepšování funkce ledvin. Po zahájení podávání ravulizumabu bylo rychle pozorováno zvýšení průměrného počtu trombocytů, jejichž počet se zvýšil z výchozí hodnoty $71,70 \times 10^9/l$ na $302,41 \times 10^9/l$ v 8. dni a setrval nad $304 \times 10^9/l$ při všech následných návštěvách po 22. dni v počátečním hodnotícím období (26 týdnů).

Kompletní odpověď TMA byla pozorována u třech dalších pacientů během prodlouženého období, (295. den u 2 pacientů a 351. den u 1 pacienta), což vedlo k dosažení kompletní odpovědi TMA u 18 z 20 pediatrických pacientů (90 %; 95% CI: 68,3 %; 98,8 %) do konce studie. Odpověď u jednotlivých složek se zvýšila na 19 z 20 (95,0 %; 95% CI: 75,1 %; 99,9 %) pacientů z hlediska normalizace počtu trombocytů, 19 z 20 (95,0 %; 95% CI: 75,1 %; 99,9 %) pacientů z hlediska normalizace hladiny LDH a 18 z 20 (90,0 %; 95% CI: 68,3 %; 98,8 %) pacientů z hlediska zlepšení funkce ledvin.

U všech 7 pacientů, u kterých byla při vstupu do studie potřebná dialýza, bylo možno dialýzu přerušit; u 6 pacientů to bylo provedeno do 36. dne. Žádný pacient nezačal během studie s dialýzou a ani ji znovu nezačal. Z 16 pacientů s dostupnými výchozími hodnotami a údaji z 52. týdne (351. den) došlo u 16 pacientů ke zlepšení stupně chronického onemocnění ledvin (CKD) ve srovnání s výchozí hodnotou. Pacienti s dostupnými údaji do konce studie nadále vykazovali zlepšení nebo žádné změny ve stupni CKD. Zlepšení funkce ledvin hodnocené pomocí eGFR bylo do konce studie stabilní. Tabulka 23 shrnuje sekundární výsledky účinnosti ve studii ALXN1210-aHUS-312.

Tabulka 23: Sekundární výsledky účinnosti během 26týdenního počátečního hodnotícího období ve studii ALXN1210-aHUS-312

Parametry	Studie ALXN1210-aHUS-312 (n = 20)	
Hematologické parametry TMA, 183. den	Pozorovaná hodnota (n = 17)	Změna oproti počáteční hodnotě (n = 17)
Trombocyty v krvi ($10^9/l$)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Průměr (SD)	318,00	247,00
Medián		
Hladina LDH (U/l) v séru	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Průměr (SD)	247,00	-1 851,50
Medián		
Zvýšení hladiny hemoglobinu ≥ 20 g/l oproti počáteční hodnotě s potvrzením výsledku během počátečního hodnotícího období	17/20	
n/m	0,850 (0,621; 0,968)	
Poměr (95% CI)*		
Změna stavu CKD oproti počátku studie, 183. den	15/17	
Zlepšení ^a	0,882 (0,636; 0,985)	
n/m		
Poměr (95% CI)*		
Zhoršení ^b	0/11	
n/m	0,000 (0,000; 0,285)	
Poměr (95% CI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), 183. den	Pozorovaná hodnota (n = 17)	Změna oproti počáteční hodnotě (n = 17)
Průměr (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Medián	108,0	80,0

Poznámka: n:počet pacientů s dostupnými údaji pro specifické hodnocení při návštěvě 183. den. m: počet pacientů splňujících specifické kritérium. Stupeň chronického onemocnění ledvin (*chronic kidney disease*. CKD) je klasifikován na základě stupnice chronického onemocnění ledvin podle National Kidney Foundation. Za nejhorší kategorii je považován 5. stupeň, zatímco 1. stupeň je považován za nejlepší kategorii. Výchozí hodnota

je odvozena na základě posledního dostupného eGFR před zahájením léčby. Zlepšení / zhoršení: srovnání se stupněm CKD na počátku studie.

* 95% intervaly spolehlivosti (95% CIs) jsou založeny na přesných mezích spolehlivosti pomocí Clopperovy- Pearsonovy metody.

^aVylučuje pacienty, u kterých byl na počátku studie stanoven 1. stupeň CKD, protože nemůže dojít ke zlepšení.

^bVylučuje pacienty, u kterých byl na počátku studie stanoven 5. stupeň CKD, protože nemůže dojít ke zhoršení.

Zkratky: eGFR = odhadovaná glomerulární filtrace; LDH = laktátdehydrogenáza; TMA = trombotická mikroangiopatie.

U pacientů se zkušenostmi s ekulizumabem se při přechodu na ravulizumab onemocnění udržovalo pod kontrolou, o čemž svědčí stabilní hematologické a renální parametry, a to bez zjevného dopadu na bezpečnost.

Účinnost ravulizumabu při léčbě aHUS je u pediatrických a dospělých pacientů obdobná. Závěrečná analýza účinnosti pro studii u všech pediatrických pacientů léčených ravulizumabem po mediánu doby léčby 130,60 týdne potvrdila, že odpovědi na léčbu ravulizumabem pozorované během primárního období hodnocení byly zachovány po celou dobu trvání studie.

Generalizovaná myasthenia gravis (gMG)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ultomiris u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě myasthenia gravis. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

Neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD)

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ultomiris u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě NMOSD. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Vzhledem k tomu, že cestou podání ravulizumabu je intravenózní infuze a lékovou formou je roztok, považuje se 100 % podané dávky za biologicky dostupné. Doba do maximální pozorované koncentrace (t_{max}) se očekává na konci infuze (*end of infusion*, EOI) nebo brzy po EOI. Ustálené terapeutické koncentrace léku se dosáhne po podání první dávky.

Distribuce

Průměrný (směrodatná odchylka [*standard deviation*, SD]) centrální objem a distribuční objem v ustáleném stavu u dospělých a pediatrických pacientů s PNH nebo aHUS a dospělých pacientů s gMG nebo NMOSD jsou uvedeny v tabulce 24.

Biotransformace a eliminace

Očekává se, že ravulizumab jako monoklonální protilátka imunoglobulinu gama (IgG) bude metabolizován stejným způsobem jako jakýkoli endogenní IgG (katabolickými cestami degradován na malé peptidy a aminokyseliny) a bude se obdobně eliminovat. Ravulizumab obsahuje pouze přirozeně se vyskytující aminokyseliny a nemá žádné známé aktivní metabolity. Průměrné hodnoty (SD) pro terminální eliminační poločas a clearance ravulizumabu u dospělých a pediatrických pacientů s PNH, dospělých a pediatrických pacientů s aHUS a dospělých pacientů s gMG nebo NMOSD jsou uvedeny v tabulce 24.

Tabulka 24: Odhadovaný centrální objem a parametry distribuce, biotransformace a eliminace po podání ravulizumabu

	Dospělí a pediatričtí pacienti s PNH	Dospělí a pediatričtí pacienti s aHUS	Dospělí pacienti s gMG	Dospělí pacienti s NMOSD
Odhadovaný centrální objem (litry) Průměr (SD)	Dospělí: 3,44 (0,66) Pediatričtí pacienti: 2,87 (0,60)	Dospělí: 3,25 (0,61) Pediatričtí pacienti: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Distribuční objem v ustáleném stavu (litry) Průměr (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Terminální poločas eliminace (dny) Průměr (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clearance (litry/den) Průměr (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Zkratky: aHUS = atypický hemolyticko-uremický syndrom; gMG = generalizovaná myasthenia gravis; NMOSD = neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra, PNH = paroxysmální noční hemoglobinurie; SD = směrodatná odchylka

Linearita/nelinearita

V rámci studovaného rozmezí dávek a léčebného režimu vykazoval ravulizumab dávce úměrnou a časově lineární farmakokinetiku.

Zvláštní populace

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost je u pacientů s PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD významnou kovariancí, což vede k nižším expozičním u pacientů s vyšší tělesnou hmotností. Dávkování založené na tělesné hmotnosti je uvedeno v bodě 4.2, v tabulce 1, tabulce 3 a v tabulce 4.

Nebylo provedeno žádné formální hodnocení vlivu pohlaví, rasy, věku (geriatrická populace) nebo poruchy funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku ravulizumabu. Na základě hodnocení populační farmakokinetiky u studovaných zdravých dobrovolníků a pacientů s PNH, aHUS, s gMG nebo NMOSD však nebyl zjištěn žádný vliv pohlaví, věku, rasy nebo funkce jater nebo ledvin na farmakokinetiku ravulizumabu a v důsledku toho není nutná úprava dávkování.

Farmakokinetika ravulizumabu byla studována u pacientů s aHUS s různým poškozením ledvin, včetně pacientů podstupujících dialýzu. U těchto subpopulací pacientů včetně pacientů s proteinurií nebyly zaznamenány žádné rozdíly ve farmakokinetických parametrech.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Reprodukční toxikologické studie na zvířatech nebyly s ravulizumabem provedeny, byly však provedeny na myších s myší náhradní protilátkou BB5.1 inhibující komplement. V reprodukční toxikologické studii na myších s myší náhradní protilátkou nebyly pozorovány žádné jednoznačné účinky v souvislosti s léčbou ani nežádoucí účinky. Pokud došlo k vystavení matek působení protilátek během organogeneze, byly mezi 230 potomky, kteří se narodili matkám vystaveným vyšší dávce protilátek (přibližně čtyřnásobku maximální doporučené dávky ravulizumabu pro člověka na základě porovnání tělesné hmotnosti) pozorovány dva případy dysplazie sítnice a jeden případ pupeční kýly; expozice však nezvýšila potratovost ani úmrtnost novorozenech mláďat.

Nebyly provedeny žádné studie na zvířatech hodnotící genotoxický a kancerogenní potenciál ravulizumabu.

Neklinické údaje získané na základě neklinických studií na myších s použitím myší náhradní molekuly BB5.1 neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Polysorbát 80
Arginin
Sacharóza
Voda pro injekci

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Chlorid sodný
Polysorbát 80
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Při ředění se smí jako ředící roztok používat pouze injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

6.3 Doba použitelnosti

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok

18 měsíců.

Po naředění se má léčivý přípravek okamžitě použít. Nicméně chemická a fyzikální stabilita naředěného přípravku byly prokázány po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a až 4 hodiny při pokojové teplotě.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

30 měsíců.

Po naředění se má léčivý přípravek okamžitě použít. Nicméně chemická a fyzikální stabilita naředěného přípravku byly prokázány po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C a až 6 hodin při pokojové teplotě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C)

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Velikost balení: jedna injekční lahvička.

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou a uzávěrem obsahující 3 ml sterilního koncentráту.

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou a uzávěrem obsahující 11 ml sterilního koncentráту.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

Injekční lahvička (sklo třídy I) se zátkou a uzávěrem obsahující 30 ml sterilního koncentráту.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jedna injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok

Tento přípravek je nutné naředit na výslednou koncentraci 50 mg/ml.

Musí být použita aseptická technika.

Připravte Ultomiris koncentrát pro infuzní roztok následujícím způsobem:

1. Počet injekčních lahviček, které se mají naředit, se stanoví na základě tělesné hmotnosti jednotlivých pacientů a předepsané dávky, viz bod 4.2.
2. Před naředěním je nutné roztok v injekčních lahvičkách vizuálně zkontrolovat. Roztok nesmí obsahovat žádné částice ani sraženiny. Nepoužívejte, jestliže jsou přítomny částice nebo sraženina.
3. Vypočítaný objem léčivého přípravku se odebere z odpovídajícího počtu injekčních lahviček a naředí se v infuzním vaku za použití roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) jako ředícího roztoku. Viz referenční tabulky pro podávání níže. Přípravek je nutné mírně promíchat. Nesmí se protřepávat.
4. Po naředění je výsledná koncentrace roztoku připraveného k infuzi 50 mg/ml.
5. Připravený roztok má být podán ihned po přípravě, pokud není uchováván při 2 °C - 8 °C. Pokud je uchováván při 2 °C - 8 °C, nechte zředěný roztok před podáním ohřát na pokojovou teplotu. Nepodávejte formou intravenózní tlakové infuze (*push*) nebo bolusové injekce. Minimální doba trvání infuze viz tabulka 5 a tabulka 6. Infuze musí být podávána přes 0,2µm filtr.
6. Pokud se léčivý přípravek nepoužije okamžitě po naředění, doba uchovávání nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové teplotě s přihlédnutím k předpokládané době infuze.

Tabulka 25: Referenční tabulka pro podávání úvodní dávky Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentrátů pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Nasycovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku 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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Tabulka 26: Referenční tabulka pro podávání udržovací dávky Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentrátů pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku 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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Tabulka 27: Referenční tabulka pro podávání doplňkové dávky Ultomiris 300 mg/3 ml a 1 100 mg/11 ml koncentrátů pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku 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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

Tento přípravek je nutné naředit na výslednou koncentraci 5 mg/ml.

Musí být použita aseptická technika.

Přípravte Ultomiris koncentrát pro infuzní roztok následujícím způsobem:

1. Počet injekčních lahviček, které se mají naředit, se stanoví na základě tělesné hmotnosti jednotlivých pacientů a předepsané dávky, viz bod 4.2.
2. Před naředěním je nutné roztok v injekčních lahvičkách vizuálně zkontrolovat. Roztok nesmí obsahovat žádné částice ani sraženiny. Nepoužívejte, jestliže jsou přítomny částice nebo sraženina.
3. Vypočítaný objem léčivého přípravku se odebere z odpovídajícího počtu injekčních lahviček a naředí se v infuzním vaku za použití roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) jako ředícího roztoku. Viz referenční tabulky pro podávání níže. Přípravek je nutné mírně promíchat. Nesmí se protřepávat.
4. Po naředění je výsledná koncentrace roztoku připraveného k infuzi 5 mg/ml.
5. Připravený roztok má být podán ihned po přípravě, pokud není uchováván při 2 °C - 8 °C. Pokud je uchováván při 2 °C - 8 °C, nechte zředěný roztok před podáním ohřát na pokojovou teplotu. Nepodávejte formou intravenózní tlakové infuze (*push*) nebo bolusové injekce. Minimální doba trvání infuze viz tabulka 7 a tabulka 8. Infuze musí být podávána přes 0,2µm filtr.
6. Pokud se léčivý přípravek nepoužije okamžitě po naředění, doba uchovávání nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C nebo 6 hodin při pokojové teplotě s přihlédnutím k předpokládané době infuze.

Tabulka 28: Referenční tabulka pro podávání úvodní dávky Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátu pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Nasycovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 10 až < 20	600	60	60	120
≥ 20 až < 30	900	90	90	180
≥ 30 až < 40	1 200	120	120	240
≥ 40 až < 60	2 400	240	240	480
≥ 60 až < 100	2 700	270	270	540
≥ 100	3 000	300	300	600

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Tabulka 29: Referenční tabulka pro podávání udržovací dávky Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátu pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 10 až < 20	600	60	60	120
≥ 20 až < 30	2 100	210	210	420
≥ 30 až < 40	2 700	270	270	540
≥ 40 až < 60	3 000	300	300	600
≥ 60 až < 100	3 300	330	330	660
≥ 100	3 600	360	360	720

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se má ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Tabulka 30: Referenční tabulka pro podávání doplňkové dávky Ultomiris 300 mg/30ml koncentrátu pro infuzní roztok

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)
≥ 40 až < 60	600	60	60	120
	1 200	120	120	240
	1 500	150	150	300
≥ 60 až < 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1 500	150	150	300
	1 800	180	180	360

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se má ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 02. července 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 19. dubna 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky / biologických léčivých látek

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

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

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

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

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
VELKÁ BRITÁNIE

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uvedeny název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) se musí před uvedením přípravku Ultomiris na trh / před jeho použitím v každém členském státě shodnout s příslušným národním orgánem na obsahu a formátu vzdělávacího programu a kontrolovaného systému distribuce léku, včetně komunikačních medií, způsobu distribuce a jakýchkoli dalších aspektů těchto programů.

Vzdělávací program a kontrolovaný systém distribuce léku je zaměřen na vzdělávání a výuku zdravotnických pracovníků / pacientů ohledně rozpoznání, pečlivého sledování a/nebo řádného zvládnutí vybraných bezpečnostních hrozeb spojených s užíváním přípravku Ultomiris.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Ultomiris uveden na trh, měli všichni zdravotničtí pracovníci a pacienti, u nichž se předpokládá předepisování, vydávání nebo používání přípravku Ultomiris, přístup k následujícímu vzdělávacímu balíčku, který má být šířen prostřednictvím profesních orgánů, a budou jim poskytnuty:

- vzdělávací materiály pro lékaře
- informační balíček pro pacienty/rodiče

Vzdělávací materiály pro lékaře mají obsahovat:

- souhrn údajů o přípravku
- příručku pro zdravotnické pracovníky
- **Příručka pro zdravotnické pracovníky** musí obsahovat následující důležitá sdělení:
 - Řešení rizik meningokokové infekce, závažné hemolýzy po přerušení léčby u pacientů s PNH, závažných komplikací TMA po přerušení léčby u pacientů s aHUS, imunogenicity, závažných infekcí, malignit a hematologických abnormalit u pacientů s PNH, použití u těhotných a kojících žen.
 - Léčba ravulizumabem zvyšuje riziko infekcí *N. meningitidis*.
 - U všech pacientů musí být sledováno, zda se u nich neobjevily známky meningitidy.

- Potřeba očkovat pacienty proti *Neisseria meningitidis* dva týdny před podáním ravulizumabu a/nebo poskytnout pacientům profylaxi antibiotiky.
- Riziko imunogenicity a doporučení sledovat pacienta po podání infuze.
- Riziko rozvoje protilátek proti ravulizumabu.
- Nejsou k dispozici žádné klinické údaje o expozici v těhotenství. Ravulizumab má být podáván těhotné ženě pouze v nezbytně nutných případech. Potřeba účinné antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět, během léčby a ještě osm měsíců po léčbě. Kojení se má během léčby a ještě po dobu osmi měsíců po jejím ukončení přerušit.
- Riziko závažné hemolýzy po ukončení léčby ravulizumabem a po oddálení jeho podání, její kritéria, potřeba sledovat pacienta po ukončení léčby a návrh léčebných postupů (pouze u PNH).
- Riziko závažných komplikací TMA po ukončení léčby ravulizumabem a po oddálení jeho podání, jejich známky, příznaky, sledování pacienta a léčebné postupy (pouze u aHUS).
- Potřeba vysvětlit pacientům následující body a ujistit se, že jim porozuměli:
 - riziko léčby ravulizumabem (včetně možného rizika malignit a hematologických abnormalit u pacientů s PNH a závažných infekcí)
 - známky a příznaky meningokokové infekce a jak v takovém případě postupovat
 - pokyny pro pacienty/rodiče a jejich obsah
 - nutnost nosit kartu pacienta a informovat jakéhokoli zdravotnického pracovníka o léčbě ravulizumabem
 - požadavek na očkování/profylaxi antibiotiky před léčbou
 - zařazení do registrů PNH a aHUS
- Podrobnosti o registru PNH, registru aHUS a jak do nich zadávat pacienty.

Informační balíček pro pacienty/rodiče má obsahovat:

- příbalovou informaci
- příručku pro pacienty
- příručku pro rodiče
- kartu pacienta
- **Příručka pro pacienty** musí obsahovat následující důležitá sdělení:
 - Řešení rizik meningokokové infekce, závažné hemolýzy po přerušení léčby u pacientů s PNH, závažných komplikací TMA po přerušení léčby ravulizumabem u pacientů s aHUS, imunogenicity, závažných infekcí, malignit a hematologických abnormalit u pacientů s PNH, použití u těhotných a kojících žen.
 - Léčba ravulizumabem zvyšuje riziko infekcí *N. meningitidis*.
 - Známky a příznaky meningokokové infekce a nutnost neprodleně vyhledat lékařskou péči.
 - Bezpečnostní kartu pacienta, nutnost nosit ji s sebou a informovat jakéhokoli ošetřujícího zdravotnického pracovníka o léčbě ravulizumabem.
 - Důležitost očkování meningokokovou vakcínou před zahájením léčby ravulizumabem a/nebo profylaktické léčby antibiotiky.
 - Riziko imunogenicity v souvislosti s ravulizumabem, včetně anafylaxe, a potřeba sledovat pacienta po podání infuze.
 - Potřeba účinné antikoncepce u žen, které mohou otěhotnět, během léčby a ještě osm měsíců po léčbě. Kojení se má během léčby a po dobu ještě osmi měsíců po jejím ukončení přerušit.
 - Riziko závažné hemolýzy po ukončení/oddálení podávání ravulizumabu, její známky a příznaky a doporučení poradit se s předepisujícím lékařem před ukončením/oddálením podávání ravulizumabu (pouze u PNH).
 - Riziko závažných komplikací TMA po ukončení/oddálení podávání ravulizumabu, jejich známky a příznaky a doporučení poradit se s předepisujícím lékařem před ukončením/oddálením podávání ravulizumabu (pouze u aHUS).
 - Možná rizika závažné infekce jiného původu než infekce bakterií rodu *Neisseria*, a malignity a hematologické abnormality u PNH pacientů léčených ravulizumabem.
 - Zařazení do registrů PNH a aHUS.
- **Příručka pro rodiče** (poskytovaná společně s příručkou pro pacienta) musí obsahovat následující důležitá sdělení:
 - Řešení rizik meningokokové infekce a závažných infekcí u kojenců a dětí.

- **Karta pacienta musí obsahovat následující důležitá sdělení:**
 - Znamky a příznaky meningokokové infekce
 - Upozornění na nutnost neprodleně vyhledat lékařskou péči, pokud se uvedené známky a příznaky objeví
 - Sdělení, že je pacient léčen ravulizumabem
 - Kontaktní údaje, kde může zdravotnický pracovník získat podrobnější informace
 - Karta pacienta se má uchovat po dobu 8 měsíců po poslední dávce ravulizumabu

Držitel rozhodnutí o registraci zašle každý rok předepisujícím lékařům nebo lékárníkům, kteří předepsali/vydali ravulizumab, upomínku, aby zkontrolovali, zda je třeba provést očkování (přeočkování) pacientů léčených ravulizumabem proti *Neisseria meningitidis*.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je přípravek Ultomiris uveden na trh, byl zaveden systém zaměřený na kontrolu distribuce přípravku Ultomiris nad rámec běžných opatření pro minimalizaci rizik. Před vydáním přípravku musí být splněny následující požadavky:

- Podání písemného potvrzení o očkování pacienta proti všem dostupným sérotypům meningokokové infekce *N. meningitidis* a/nebo profylaktické léčbě antibiotiky podle národních pokynů pro očkování.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek krabičky, 300 mg/30 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok
ravulizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 30 ml obsahuje 300 mg ravulizumabu.
(10 mg/ml)

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) je výsledná koncentrace roztoku 5 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80 a voda pro injekci.

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání po naředění.

Nemíchejte s přípravkem Ultomiris 1 100 mg/11 ml (100 mg/ml) ani s přípravkem Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1371/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Jednorázová injekční lahvička ze skla třídy I, 300 mg/30 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ultomiris 300 mg/30 ml sterilní koncentrát
ravulizumab
(10 mg/ml)
i.v. po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek krabičky, 1 100 mg/11 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát pro infuzní roztok
ravulizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 11 ml obsahuje 1 100 mg ravulizumabu.
(100 mg/ml)

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) je výsledná koncentrace roztoku 50 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginin, sacharóza a voda pro injekci.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.
Nemíchejte s přípravkem Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1371/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Jednorázová injekční lahvička ze skla třídy I, 1 100 mg/11 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ultomiris 1 100 mg/11 ml sterilní koncentrát
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Štítek krabičky, 300 mg/3 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát pro infuzní roztok
ravulizumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička o objemu 3 ml obsahuje 300 mg ravulizumabu.
(100 mg/ml)

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) je výsledná koncentrace roztoku 50 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginin, sacharóza a voda pro injekci.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po naředění.
Nemíchejte s přípravkem Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml).

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1371/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Jednorázová injekční lahvička ze skla třídy I, 300 mg/3 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Ultomiris 300 mg/3 ml sterilní koncentrát
ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. podání po naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele/uživatелku

Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok ravulizumab

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ultomiris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ultomiris používat
3. Jak se přípravek Ultomiris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ultomiris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ultomiris a k čemu se používá

Co je přípravek Ultomiris

Přípravek Ultomiris je lék, který obsahuje léčivou látku ravulizumab a patří do skupiny léků nazývaných monoklonální protilátky, které se v organismu váží na specifický cíl. Ravulizumab byl navržen, aby se vázal na protein komplementu C5, který je součástí obranného systému organismu nazvaného „komplementový systém“.

K čemu se přípravek Ultomiris používá

Přípravek Ultomiris se používá k léčbě dospělých pacientů a dětí s tělesnou hmotností 10 kg a vyšší s onemocněním nazvaným paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), včetně pacientů neléčených inhibitory komplementu a pacientů, kterým byl podáván ekulizumab nejméně po dobu posledních 6 měsíců. U pacientů s PNH může být aktivita komplementového systému přehnaná a může dojít k napadení červených krvinek, což může vést k nízkému počtu červených krvinek (anemii), únavě, potížím s výkonností, bolesti, bolesti břicha, tmavě zbarvené moči, dušnosti, potížím s polykáním, poruchám erekce a krevním sraženinám. Navázáním na protein komplementu C5 a jeho blokováním může tento lék zabránit napadání červených krvinek proteiny komplementu a tím kontrolovat příznaky onemocnění.

Přípravek Ultomiris se také používá k léčbě dospělých a dětských pacientů s tělesnou hmotností 10 kg a více, s onemocněním ovlivňujícím krevní systém a ledviny zvaným atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS), včetně pacientů neléčených inhibitory komplementu a pacientů, kterým byl alespoň 3 měsíce podáván ekulizumab. U pacientů s aHUS může dojít k zánětu ledvin a krevních cév, včetně krevních destiček, což může vést k nízkému počtu krevních elementů (trombocytopenie a anemie), snížení nebo ztrátě funkce ledvin, krevním sraženinám, únavě a snížené kvalitě života. Přípravek Ultomiris může blokovat zánětlivou odpověď organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní zranitelné krevní cévy, a tak může dostat pod kontrolu příznaky onemocnění, včetně poškození ledvin.

Přípravek Ultomiris se rovněž používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem onemocnění postihujícím svaly, které se nazývá generalizovaná myasthenia gravis (gMG). U pacientů s gMG

mohou být svaly napadeny a poškozeny imunitním systémem, což může vést k rozsáhlé svalové slabosti, zhoršenému vidění a pohyblivosti, dušnosti, extrémní únavě, riziku vdechnutí a výraznému zhoršení běžných denních činností. Přípravek Ultomiris dokáže blokovat zánětlivou reakci organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní svaly, čímž se zlepší svalová kontrakce, a tím se sníží příznaky onemocnění a dopad onemocnění na běžné denní činnosti. Přípravek Ultomiris je specificky indikován u pacientů, u nichž přetrvávají příznaky onemocnění navzdory léčbě jinými způsoby.

Přípravek Ultomiris se také používá k léčbě dospělých pacientů s onemocněním centrálního nervového systému, které postihuje především oční nervy a míchu, nazývaným neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD). U pacientů s NMOSD jsou oční nervy a mícha napadány a poškozovány v důsledku nesprávné funkce imunitního systému, což může mimo jiné vést ke slepotě jednoho oka nebo obou očí, slabosti nebo ochrnutí nohou nebo paží, bolestivým křečím, ztrátě citlivosti, problémům s močovým měchýřem a s funkcí střev a značným obtížím při provádění činností každodenního života. Přípravek Ultomiris může blokovat nepřiměřenou imunitní odezvu organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní oční nervy a míchu, čímž se omezí riziko recidivy nebo záchvatu NMOSD.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ultomiris používat

Nepoužívejte přípravek Ultomiris

- jestliže jste alergický(á) na ravulizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste nebyl(a) očkovan(a) proti meningokokové infekci.
- jestliže máte meningokokovou infekci.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ultomiris se poraďte se svým lékařem.

Příznaky meningokokových infekcí a jiných infekcí způsobených bakteriemi rodu *Neisseria*

Protože tento lék blokuje komplementový systém, který je součástí obranného systému organismu proti infekcím, zvyšuje u Vás používání přípravku Ultomiris riziko meningokokové infekce způsobené bakterií *Neisseria meningitidis*. Jedná se o závažné infekce postihující mozkové blány, které mohou způsobit zánět mozku (encefalitidu) a mohou se rozšířit krví do těla (sepsis).

Před zahájením léčby přípravkem Ultomiris si promluvte se svým lékařem, abyste se ujistil(a), že budete očkovan(a) proti bakterii *Neisseria meningitidis* nejméně 2 týdny před zahájením léčby. Pokud nemůžete být očkovan(a) 2 týdny předem, předepíše Vám lékař antibiotika za účelem snížení rizika infekce po dobu 2 týdnů po očkování. Ověřte si, že je Vaše aktuální očkování proti meningokokům platné. Vězte, že očkování nemusí vždy tomuto typu infekce zabránit. V souladu s národními doporučeními může Váš lékař rozhodnout, že potřebujete k zabránění vzniku infekce doplňující opatření.

Příznaky meningokokové infekce

Vzhledem k tomu, že je důležité rychle rozpoznat a léčit meningokokové infekce u pacientů, kteří jsou léčeni přípravkem Ultomiris, Vám bude poskytnuta „Karta pacienta“, kterou budete stále nosit u sebe a která bude obsahovat výčet příslušných známek a příznaků meningokokové infekce/sepsis/encefalitidy.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, okamžitě informujte svého lékaře:

- bolest hlavy s pocitem na zvracení nebo zvracením
- bolest hlavy a horečka
- bolest hlavy se ztuhnutím šíje nebo ztuhnutím zad
- horečka
- horečka a vyrážka
- zmatenost
- bolesti svalů s příznaky podobnými chřipce

- citlivost očí na světlo

Léčba meningokokové infekce při cestování

Pokud cestujete do oblasti, kde se nemůžete obrátit na svého lékaře nebo v níž se můžete dočasně ocitnout v situaci, že Vám nebude poskytnuta lékařská péče, může Vám Váš lékař předepsat antibiotikum proti bakterii *Neisseria meningitidis*, které si vezmete s sebou. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z příznaků popsaných výše, budete užívat antibiotika, jak Vám byla předepsána. Mějte na paměti, že musíte každopádně co nejdříve navštívit lékaře, i když se budete cítit po užití antibiotik lépe.

Infekce

Pokud máte jakoukoli infekci, informujte o ní svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Ultomiris.

Reakce spojené s infuzí

Po podání přípravku Ultomiris se mohou objevit reakce na infuzi (kapačku), např. bolest hlavy, bolest dolní části zad a bolest v souvislosti s infuzí. U některých pacientů může dojít k alergické reakci nebo k reakci přecitlivělosti (včetně anafylaxe, závažné alergické reakce, která může zapříčinit problémy s dýcháním nebo závrať).

Děti a dospívající

Pacienti mladší 18 let musí být očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím.

Starší osoby

Pro léčbu pacientů ve věku 65 let a starších nejsou nutná žádná zvláštní opatření, ačkoli jsou zkušenosti s přípravkem Ultomiris u starších pacientů s PNH, aHUS nebo NMOSSD v klinických studiích omezené.

Další léčivé přípravky a přípravek Ultomiris

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Ženy, které mohou otěhotnět

Účinky léku na plod nejsou známy. Proto mají ženy, které mohou otěhotnět, používat účinnou antikoncepci během léčby a ještě 8 měsíců po léčbě.

Těhotenství/kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Používání přípravku Ultomiris během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Ultomiris obsahuje sodík

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) obsahuje tento léčivý přípravek při maximální dávce 2,65 g sodíku (hlavní složky kuchyňské soli) na 720 ml. To odpovídá 133 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Vezměte toto v úvahu, pokud máte dietu s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek Ultomiris obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 6,0 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,2 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Ultomiris používá

Nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Ultomiris Vám lékař podá očkovací látku proti meningokokovým infekcím, pokud Vám již nebyla podána nebo pokud je Vaše očkování neplatné. Pokud nemůžete být očkovan(a) nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Ultomiris, předepíše Vám lékař antibiotika na dobu 2 týdnů po očkování ke snížení rizika infekce. Pokud je Vaše dítě mladší 18 let, podá mu lékař očkovací látku (pokud se tak již nestalo) proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím podle národních pokynů pro vakcinaci pro každou věkovou skupinu.

Pokyny pro správné použití

Vaše dávka přípravku Ultomiris bude vypočtena lékařem na základě Vaší tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 1. První dávka se nazývá nasycovací dávka. Za dva týdny poté, co Vám byla podána nasycovací dávka, Vám bude podána udržovací dávka přípravku Ultomiris a ta se bude opakovat každých 8 týdnů u pacientů s tělesnou hmotností více než 20 kg a každé 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 20 kg.

Pokud Vám byl dříve podáván jiný lék na léčbu PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD nazvaný ekulizumab, bude nasycovací dávka přípravku Ultomiris podána za 2 týdny po poslední infuzi ekulizumabu.

Tabulka 1: Režim dávkování přípravku Ultomiris založený na tělesné hmotnosti

Rozeznání tělesné hmotnosti (kg)	Nasycovací dávka (mg)	Udržovací dávka (mg)
10 až méně než 20 ^a	600	600
20 až méně než 30 ^a	900	2 100
30 až méně než 40 ^a	1 200	2 700
40 až méně než 60	2 400	3 000
60 až méně než 100	2 700	3 300
přes 100	3 000	3 600

^a Pouze pro pacienty s PNH a aHUS

Přípravek Ultomiris je podáván infuzí (kapačkou) do žíly. Infuze bude trvat přibližně 2 hodiny.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Ultomiris, než měl(o) být

Pokud máte podezření, že Vám byla náhodně podána vyšší než předepsaná dávka přípravku Ultomiris, obraťte se prosím na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) na termín schůzky a nebyl Vám podán přípravek Ultomiris

Jestliže jste zapomněl(a) na termín schůzky, obraťte se okamžitě na svého lékaře a přečtěte si informace uvedené v bodu "Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris" níže.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris na léčbu PNH

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se příznaky PNH vrátí s větší závažností. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika. Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat nejméně po dobu 16 týdnů.

Rizika přerušení léčby přípravkem Ultomiris zahrnují zvýšenou destrukci červených krvinek, která může způsobit:

- zvýšení hladin laktátdehydrogenázy (LDH), laboratorního indikátoru destrukce červených krvinek,
- významné snížení počtu červených krvinek (anemii),
- tmavou moč,
- únavu,
- bolest břicha,
- dušnost,
- potíže s polykáním,
- erektilní dysfunkci (impotenci),
- zmatenost nebo změnu stupně pozornosti,
- bolest na hrudi nebo anginu pectoris,
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (problémy s ledvinami) nebo
- trombózu (zvýšené srážení krve).

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris na léčbu aHUS

Přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se příznaky aHUS vrátí. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika. Lékař Vás bude pečlivě sledovat.

Rizika přerušení léčby přípravkem Ultomiris zahrnují zvýšené poškození malých krevních cév, které může způsobit:

- významné snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie),
- významně zvýšenou destrukci červených krvinek,
- zvýšení hladin laktátdehydrogenázy (LDH), laboratorního indikátoru destrukce červených krvinek,
- sníženou frekvenci nebo intenzitu močení (problémy s ledvinami),
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (problémy s ledvinami),
- zmatenost nebo změnu stupně pozornosti,
- změny vidění,
- bolest na hrudi nebo anginu pectoris,
- dušnost,
- bolest břicha, průjem nebo
- trombózu (zvýšené srážení krve).

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat Ultomiris na léčbu gMG

Přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se u Vás objeví příznaky gMG. Před ukončením léčby přípravkem Ultomiris se prosím poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař též bude vyžadovat, aby byl Váš zdravotní stav pečlivě sledován.

Jestliže jste přestal(a) používat Ultomiris na léčbu NMOSD

Přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se u Vás objeví příznaky NMOSD. Před ukončením léčby přípravkem Ultomiris se prosím poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař též bude vyžadovat, aby byl Váš zdravotní stav pečlivě sledován.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Lékař s Vámi před zahájením léčby prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy přípravku Ultomiris.

Závažné nežádoucí účinky

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi a meningokokovou encefalitidu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z příznaků meningokokové infekce (viz bod 2 Příznaky meningokokové infekce), okamžitě informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Pokud si nejste jistý(á), jak vypadají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře o vysvětlení.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy
- závrať
- průjem, pocit na zvracení, bolest břicha
- horečka, pocit únavy (vyčerpání)
- infekce horních cest dýchacích
- rýma (zánět nosohltanu)
- bolest zad, bolest kloubů (artralgie)
- infekce močových cest

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- zvracení, trávicí potíže po jídle (dyspepsie)
- kopřivka, vyrážka, svědění kůže (pruritus)
- bolest svalů (myalgie) a svalové křeče
- onemocnění podobné chřipce, zimnice, slabost (astenie)
- reakce spojené s infuzí
- alergická reakce (přecitlivělost)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- meningokoková infekce
- závažná alergická reakce, která může zapříčinit problémy s dýcháním nebo závrať (anafylaktická reakce)
- diseminovaná gonokoková infekce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ultomiris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po nařazení injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) je třeba přípravek ihned použít, nebo do 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce, nebo do 6 hodin, pokud je uchováván při pokojové teplotě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ultomiris obsahuje

- Léčivou látkou je ravulizumab. Jedna injekční lahvička roztoku obsahuje 300 mg ravulizumabu.
- Dalšími složkami jsou: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, chlorid sodný, polysorbát 80, voda pro injekci

Tento lék obsahuje sodík (viz bod 2 „Přípravek Ultomiris obsahuje sodík“).

Jak přípravek Ultomiris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ultomiris je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok (30 ml v injekční lahvičce – velikost balení 1 injekční lahvička).

Přípravek Ultomiris je čirý až průhledný roztok, mírně bělavé barvy, prakticky bez částic.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití pro zdravotnické pracovníky Manipulace s přípravkem Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok

1- Jak je přípravek Ultomiris dodáván?

Jedna injekční lahvička přípravku Ultomiris obsahuje 300 mg léčivé látky ve 30 ml roztoku.

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

2- Před podáním

Nařazení je nutné provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména pokud jde o zachování asepsy.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrát pro infuzní roztok mísen s Ultomiris 300 mg/3 ml ani 1 100 mg/11 ml koncentráty pro infuzní roztok.

Přípravek Ultomiris musí k podání připravovat kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky.

- Vizually zkontrolujte roztok přípravku Ultomiris s ohledem na obsah částic a změnu zbarvení.
- Odeberte požadované množství přípravku Ultomiris z injekční lahvičky (injekčních lahviček) pomocí sterilní stříkačky.
- Doporučenou dávku přeneste do infuzního vaku.
- Přípravek Ultomiris nařeďte na výslednou koncentraci 5 mg/ml (počáteční koncentrace děleno 2) přidáním vhodného množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci do infuze podle pokynů uvedených v následující tabulce.

Tabulka 1: Referenční tabulka pro podávání nasycovací dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg)^a	Nasycovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 až < 30 ^c	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 až < 40 ^c	1 200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 až < 60	2 400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 až < 100	2 700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3 000	300	300	600	108 (1,8)

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

^c Pouze pro indikace PNH a aHUS

Tabulka 2: Referenční tabulka pro podávání udržovací dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (hodiny)
≥ 10 až < 20 ^c	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 až < 30 ^c	2 100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 až < 40 ^c	2 700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 až < 60	3 000	300	300	600	140 (2,3)
≥ 60 až < 100	3 300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3 600	360	360	720	132 (2,2)

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

^c Pouze pro indikace PNH a aHUS

Tabulka 3: Referenční tabulka pro podávání doplňkové dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (hodiny)
≥ 40 až < 60	600	60	60	120	30 (0,5)
	1 200	120	120	240	60 (1,0)
	1 500	150	150	300	72 (1,2)
≥ 60 až < 100	600	60	60	120	23 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)
≥ 100	600	60	60	120	22 (0,4)
	1 500	150	150	300	60 (1,0)
	1 800	180	180	360	65 (1,1)

^a Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

- Jemně promíchejte infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku Ultomiris, abyste zajistil(a) důkladné promísení léčiva a ředícího roztoku. Přípravek Ultomiris neprotřepávejte.
- Naředěný roztok se před podáním nechá ohřát na pokojovou teplotu (18 °C – 25 °C) vystavením působení okolního vzduchu během přibližně 30 minut.
- Naředěný roztok se nesmí ohřívat v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného zdroje tepla, než je obvyklá pokojová teplota.
- Zlikvidujte veškerý přípravek, který zbyl v injekční lahvičce.
- Připravený roztok má být podán ihned po přípravě. Infuze musí být podávána přes 0,2µm filtr.
- Pokud se léčivo nepoužije okamžitě po naředění, doba uchovávání nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C nebo 6 hodin při pokojové teplotě, s přihlédnutím k předpokládané době infuze.

3- Podávání

- Nepodávejte přípravek Ultomiris formou intravenózní tlakové infuze (*push*) nebo bolusové injekce.
- Přípravek Ultomiris se smí podávat pouze intravenózní infuzí.
- Naředěný roztok přípravku Ultomiris se má podávat intravenózní infuzí po dobu přibližně 2 hodin pomocí injekční pumpy nebo infuzní pumpy. Naředěný roztok přípravku Ultomiris není nutné chránit během podávání pacientovi před světlem.

Po podání infuze je nutné sledovat pacienta po dobu jedné hodiny. Pokud se během podávání přípravku Ultomiris objeví nežádoucí účinky, může být podle rozhodnutí lékaře infuze zpomalena nebo ukončena.

4- Zvláštní zacházení a uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Veškerý nepoužitý lék nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele/uživatelku

Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát pro infuzní roztok ravulizumab

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ultomiris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ultomiris používat
3. Jak se přípravek Ultomiris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ultomiris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ultomiris a k čemu se používá

Co je přípravek Ultomiris

Přípravek Ultomiris je lék, který obsahuje léčivou látku ravulizumab a patří do skupiny léků nazývaných monoklonální protilátky, které se v organismu váží na specifický cíl. Ravulizumab byl navržen, aby se vázal na protein komplementu C5, který je součástí obranného systému organismu nazvaného „komplementový systém“.

K čemu se přípravek Ultomiris používá

Přípravek Ultomiris se používá k léčbě dospělých pacientů a dětí s tělesnou hmotností 10 kg a vyšší s onemocněním nazvaným paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), včetně pacientů neléčených inhibitory komplementu a pacientů, kterým byl podáván ekulizumab nejméně po dobu posledních 6 měsíců. U pacientů s PNH může být aktivita komplementového systému přehnaná a může dojít k napadení červených krvinek, což může vést k nízkému počtu červených krvinek (anemii), únavě, potížím s výkonností, bolestí, bolesti břicha, tmavě zbarvené moči, dušnosti, potížím s polykáním, poruchám erekce a krevním sraženinám. Navázáním na protein komplementu C5 a jeho blokováním může tento lék zabránit napadání červených krvinek proteiny komplementu a tím kontrolovat příznaky onemocnění.

Přípravek Ultomiris se také používá k léčbě dospělých a dětských pacientů s tělesnou hmotností 10 kg a více, s onemocněním ovlivňujícím krevní systém a ledviny zvaným atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS), včetně pacientů neléčených inhibitory komplementu a pacientů, kterým byl alespoň 3 měsíce podáván ekulizumab. U pacientů s aHUS může dojít k zánětu ledvin a krevních cév, včetně krevních destiček, což může vést k nízkému počtu krevních elementů (trombocytopenie a anemie), snížení nebo ztrátě funkce ledvin, krevním sraženinám, únavě a snížené kvalitě života. Přípravek Ultomiris může blokovat zánětlivou odpověď organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní zranitelné krevní cévy, a tak může dostat pod kontrolu příznaky onemocnění, včetně poškození ledvin.

Přípravek Ultomiris se rovněž používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem onemocnění postihujícím svaly, které se nazývá generalizovaná myasthenia gravis (gMG). U pacientů s gMG mohou být svaly napadeny a poškozeny imunitním systémem, což může vést k rozsáhlé svalové slabosti, zhoršenému vidění a pohyblivosti, dušnosti, extrémní únavě, riziku vdechnutí a výraznému

zhoršení běžných denních činností. Přípravek Ultomiris dokáže blokovat zánětlivou reakci organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní svaly, čímž se zlepší svalová kontrakce, a tím se sníží příznaky onemocnění a dopad onemocnění na běžné denní činnosti. Přípravek Ultomiris je specificky indikován u pacientů, u nichž přetrvávají příznaky onemocnění navzdory léčbě jinými způsoby.

Přípravek Ultomiris se také používá k léčbě dospělých pacientů s onemocněním centrálního nervového systému, které postihuje především oční nervy a míchu, nazývaným neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD). U pacientů s NMOSD jsou oční nervy a mícha napadány a poškozovány v důsledku nesprávné funkce imunitního systému, což může mimo jiné vést ke slepotě jednoho oka nebo obou očí, slabosti nebo ochrnutí nohou nebo paží, bolestivým křečím, ztrátě citlivosti, problémům s močovým měchýřem a s funkcí střev a značným obtížím při provádění činností každodenního života. Přípravek Ultomiris může blokovat nepřiměřenou imunitní odezvu organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní oční nervy a míchu, čímž se omezí riziko recidivy nebo záchvatu NMOSD.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ultomiris používat

Nepoužívejte přípravek Ultomiris:

- jestliže jste alergický(á) na ravulizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste nebyl(a) očkovan(a) proti meningokokové infekci.
- jestliže máte meningokokovou infekci.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ultomiris se poraďte se svým lékařem.

Příznaky meningokokových infekcí a jiných infekcí způsobených bakteriemi rodu *Neisseria*

Protože tento lék blokuje komplementový systém, který je součástí obranného systému organismu proti infekcím, zvyšuje u Vás používání přípravku Ultomiris riziko meningokokové infekce způsobené bakterií *Neisseria meningitidis*. Jedná se o závažné infekce postihující mozkové blány, které mohou způsobit zánět mozku (encefalitidu) a mohou se rozšířit krví do těla (sepsis).

Před zahájením léčby přípravkem Ultomiris si promluvte se svým lékařem, abyste se ujistil(a), že budete očkovan(a) proti bakterii *Neisseria meningitidis* nejméně 2 týdny před zahájením léčby. Pokud nemůžete být očkovan(a) 2 týdny předem, předepíše Vám lékař antibiotika za účelem snížení rizika infekce po dobu 2 týdnů po očkování. Ověřte si, že je Vaše aktuální očkování proti meningokokům platné. Vězte, že očkování nemusí vždy tomuto typu infekce zabránit. V souladu s národními doporučeními může Váš lékař rozhodnout, že potřebujete k zabránění vzniku infekce doplňující opatření.

Příznaky meningokokové infekce

Vzhledem k tomu, že je důležité rychle rozpoznat a léčit meningokokové infekce u pacientů, kteří jsou léčeni přípravkem Ultomiris, Vám bude poskytnuta „Karta pacienta“, kterou budete stále nosit u sebe a která bude obsahovat výčet příslušných známek a příznaků meningokokové infekce/sepsis/encefalitidy.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, okamžitě informujte svého lékaře:

- bolest hlavy s pocitem na zvracení nebo zvracením
- bolest hlavy a horečka
- bolest hlavy se ztuhnutím šíje nebo ztuhnutím zad
- horečka
- horečka a vyrážka
- zmatenost
- bolesti svalů s příznaky podobnými chřipce
- citlivost očí na světlo

Léčba meningokokové infekce při cestování

Pokud cestujete do oblasti, kde se nemůžete obrátit na svého lékaře nebo v níž se můžete dočasně ocitnout v situaci, že Vám nebude poskytnuta lékařská péče, může Vám Váš lékař předepsat antibiotikum proti bakterii *Neisseria meningitidis*, které si vezmete s sebou. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z příznaků popsaných výše, budete užívat antibiotika, jak Vám byla předepsána. Mějte na paměti, že musíte každopádně co nejdříve navštívit lékaře, i když se budete cítit po užití antibiotik lépe.

Infekce

Pokud máte jakoukoli infekci, informujte o ní svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Ultomiris.

Reakce spojené s infuzí

Po podání přípravku Ultomiris se mohou objevit reakce na infuzi (kapačku), např. bolest hlavy, bolest dolní části zad a bolest v souvislosti s infuzí. U některých pacientů může dojít k alergické reakci nebo k reakci přecitlivělosti (včetně anafylaxe, závažné alergické reakce, která může zapříčinit problémy s dýcháním nebo závrať).

Děti a dospívající

Pacienti mladší 18 let musí být očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím.

Starší osoby

Pro léčbu pacientů ve věku 65 let a starších nejsou nutná žádná zvláštní opatření, ačkoli jsou zkušenosti s přípravkem Ultomiris u starších pacientů s PNH, aHUS nebo NMOSD v klinických studiích omezené.

Další léčivé přípravky a přípravek Ultomiris

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Ženy, které mohou otěhotnět

Účinky léku na plod nejsou známy. Proto mají ženy, které mohou otěhotnět, používat účinnou antikoncepci během léčby a ještě 8 měsíců po léčbě.

Těhotenství/kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Používání přípravku Ultomiris během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Ultomiris obsahuje sodík

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) obsahuje tento léčivý přípravek při maximální dávce 0,18 g sodíku (hlavní složky kuchyňské soli) na 72 ml. To odpovídá 9,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Vezměte toto v úvahu, pokud máte dietu s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek Ultomiris obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 5,5 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Ultomiris používá

Nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Ultomiris Vám lékař podá očkovací látku proti meningokokovým infekcím, pokud Vám již nebyla podána nebo pokud je Vaše očkování neplatné. Pokud nemůžete být očkovan(a) nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Ultomiris, předepíše Vám lékař antibiotika na dobu 2 týdnů po očkování ke snížení rizika infekce. Pokud je Vaše dítě mladší 18 let, podá mu lékař očkovací látku (pokud se tak již nestalo) proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím podle národních pokynů pro vakcinaci pro každou věkovou skupinu.

Pokyny pro správné použití

Vaše dávka přípravku Ultomiris bude vypočtena lékařem na základě Vaší tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 1. První dávka se nazývá nasycovací dávka. Za dva týdny poté, co Vám byla podána nasycovací dávka, Vám bude podána udržovací dávka přípravku Ultomiris a ta se bude opakovat každých 8 týdnů u pacientů s tělesnou hmotností více než 20 kg a každé 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 20 kg.

Pokud Vám byl dříve podáván jiný lék na léčbu PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD nazvaný ekulizumab, bude nasycovací dávka přípravku Ultomiris podána za 2 týdny po poslední infuzi ekulizumabu.

Tabulka 1: Režim dávkování přípravku Ultomiris založený na tělesné hmotnosti

Rozeznání tělesné hmotnosti (kg)	Nasycovací dávka (mg)	Udržovací dávka (mg)
10 až méně než 20 ^a	600	600
20 až méně než 30 ^a	900	2 100
30 až méně než 40 ^a	1 200	2 700
40 až méně než 60	2 400	3 000
60 až méně než 100	2 700	3 300
přes 100	3 000	3 600

^a Pouze pro pacienty s PNH a aHUS

Přípravek Ultomiris je podáván infuzí (kapačkou) do žíly. Infuze bude trvat přibližně 45 minut.

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Ultomiris, než měl(o) být

Pokud máte podezření, že Vám byla náhodně podána vyšší než předepsaná dávka přípravku Ultomiris, obraťte se prosím na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) na termín schůzky a nebyl Vám podán přípravek Ultomiris

Jestliže jste zapomněl(a) na termín schůzky, obraťte se okamžitě na svého lékaře a přečtěte si informace uvedené v bodu "Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris" níže.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris na léčbu PNH

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se příznaky PNH vrátí s větší závažností. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika. Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat nejméně po dobu 16 týdnů.

Rizika přerušeni léčby přípravkem Ultomiris zahrnují zvýšenou destrukci červených krvinek, která může způsobit:

- zvýšení hladin laktátdehydrogenázy (LDH), laboratorního indikátoru destrukce červených krvinek,
- významné snížení počtu červených krvinek (anemii),

- tmavou moč,
- únavu,
- bolest břicha,
- dušnost,
- potíže s polykáním,
- erektilní dysfunkci (impotenci),
- zmatenost nebo změnu stupně pozornosti,
- bolest na hrudi nebo anginu pectoris,
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (problémy s ledvinami) nebo
- trombózu (zvýšené srážení krve).

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris na léčbu aHUS

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se příznaky aHUS vrátí. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika. Lékař Vás bude pečlivě sledovat.

Rizika přerušeni léčby přípravkem Ultomiris zahrnují zvýšené poškození malých krevních cév, které může způsobit:

- významné snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie),
- významně zvýšenou destrukci červených krvinek,
- zvýšení hladin laktátdehydrogenázy (LDH), laboratorního indikátoru destrukce červených krvinek,
- sníženou frekvenci nebo intenzitu močení (problémy s ledvinami),
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (problémy s ledvinami),
- zmatenost nebo změnu stupně pozornosti,
- změny vidění,
- bolest na hrudi nebo anginu pectoris,
- dušnost
- bolest břicha, průjem nebo
- trombózu (zvýšené srážení krve).

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat Ultomiris na léčbu gMG

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se u Vás objeví příznaky gMG. Před ukončením léčby přípravkem Ultomiris se prosím poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař též bude vyžadovat, aby byl Váš zdravotní stav pečlivě sledován.

Jestliže jste přestal(a) používat Ultomiris na léčbu NMOSD

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se u Vás objeví příznaky NMOSD. Před ukončením léčby přípravkem Ultomiris se prosím poraďte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař též bude vyžadovat, aby byl Váš zdravotní stav pečlivě sledován.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Lékař s Vámi před zahájením léčby prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy přípravku Ultomiris.

Závažné nežádoucí účinky

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi a meningokokovou encefalitidu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z příznaků meningokokové infekce (viz bod 2 Příznaky meningokokové infekce), okamžitě informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Pokud si nejste jistý(á), jak vypadají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře o vysvětlení.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy
- závrať
- průjem, pocit na zvracení, bolest břicha
- horečka, pocit únavy (vyčerpání)
- infekce horních cest dýchacích
- rýma (zánět nosohltanu)
- bolest zad, bolest kloubů (artralgie)
- infekce močových cest

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- zvracení, trávicí potíže po jídle (dyspepsie)
- kopřivka, vyrážka, svědění kůže (pruritus)
- bolest svalů (myalgie) a svalové křeče
- onemocnění podobné chřipce, zimnice, slabost (astenie)
- reakce spojené s infuzí
- alergická reakce (přecitlivělost)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- meningokoková infekce
- závažná alergická reakce, která může zapříčinit problémy s dýcháním nebo závrať (anafylaktická reakce)
- diseminovaná gonokoková infekce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ultomiris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) je třeba přípravek ihned použít, nebo do 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce, nebo do 4 hodin, pokud je uchováván při pokojové teplotě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ultomiris obsahuje

- Léčivou látkou je ravulizumab. Jedna injekční lahvička roztoku obsahuje 1 100 mg ravulizumabu.
- Dalšími složkami jsou: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginin, sacharóza, voda pro injekci

Tento lék obsahuje sodík (viz bod 2 „Přípravek Ultomiris obsahuje sodík“).

Jak přípravek Ultomiris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ultomiris je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok (11 ml v injekční lahvičce – velikost balení 1 injekční lahvička).

Přípravek Ultomiris je průhledný, čirý až nažloutlý roztok, prakticky bez částic.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД

Luxembourg/Luxemburg

Alexion Pharma Belgium

Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

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.
Tel: +34 93 272 30 05

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tél/Tel: +32 0 800 200 31

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití pro zdravotnické pracovníky Manipulace s přípravkem Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát pro infuzní roztok

1- Jak je přípravek Ultomiris dodáván?

Jedna injekční lahvička přípravku Ultomiris obsahuje 1 100 mg léčivé látky v 11 ml roztoku.

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

2- Před podáním

Nařazení je nutné provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména pokud jde o zachování aseptiky.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být Ultomiris 1 100 mg/11 ml koncentrát pro infuzní roztok mísen s Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátem pro infuzní roztok.

Přípravek Ultomiris musí k podání připravovat kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky.

- Vizuálně zkontrolujte roztok přípravku Ultomiris s ohledem na obsah částic a změnu zbarvení.
- Odeberte požadované množství přípravku Ultomiris z injekční lahvičky (injekčních lahviček) pomocí sterilní stříkačky.
- Doporučenou dávku přeneste do infuzního vaku.
- Přípravek Ultomiris nařeďte na výslednou koncentraci 50 mg/ml (počáteční koncentrace děleno 2) přidáním vhodného množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci do infuze podle pokynů uvedených v následující tabulce.

Tabulka 1: Referenční tabulka pro podávání nasycovací dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Nasycovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

^c Pouze pro indkace PNH a aHUS

Tabulka 2: Referenční tabulka pro podávání udržovací dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

^c Pouze pro indkace PNH a aHUS

Tabulka 3: Referenční tabulka pro podávání doplňkové dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

- Jemně promíchejte infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku Ultomiris, abyste zajistil(a) důkladné promísení léčiva a ředícího roztoku. Přípravek Ultomiris neprotřepávejte.
- Naředěný roztok se před podáním nechá ohřát na pokojovou teplotu (18 °C – 25 °C) vystavením působení okolního vzduchu během přibližně 30 minut.
- Naředěný roztok se nesmí ohřívat v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného zdroje tepla, než je obvyklá pokojová teplota.
- Zlikvidujte veškerý přípravek, který zbyl v injekční lahvičce.
- Připravený roztok má být podán ihned po přípravě. Infuze musí být podávána přes 0,2µm filtr.
- Pokud se léčivo nepoužije okamžitě po naředění, doba uchovávání nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové teplotě, s přihlédnutím k předpokládané době infuze.

3- Podávání

- Nepodávejte přípravek Ultomiris formou intravenózní tlakové infuze (*push*) nebo bolusové injekce.
- Přípravek Ultomiris se smí podávat pouze intravenózní infuzí.
- Naředěný roztok přípravku Ultomiris se má podávat intravenózní infuzí po dobu přibližně 45 minut pomocí injekční pumpy nebo infuzní pumpy. Naředěný roztok přípravku Ultomiris není nutné chránit během podávání pacientovi před světlem.

Po podání infuze je nutné sledovat pacienta po dobu jedné hodiny. Pokud se během podávání přípravku Ultomiris objeví nežádoucí účinky, může být podle rozhodnutí lékaře infuze zpomalena nebo ukončena.

4- Zvláštní zacházení a uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Veškerý nepoužitý lék nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro uživatele/uživatelku

Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát pro infuzní roztok ravulizumab

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ultomiris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ultomiris používat
3. Jak se přípravek Ultomiris používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ultomiris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Ultomiris a k čemu se používá

Co je přípravek Ultomiris

Přípravek Ultomiris je lék, který obsahuje léčivou látku ravulizumab a patří do skupiny léků nazývaných monoklonální protilátky, které se v organismu váží na specifický cíl. Ravulizumab byl navržen, aby se vázal na protein komplementu C5, který je součástí obranného systému organismu nazvaného „komplementový systém“.

K čemu se přípravek Ultomiris používá

Přípravek Ultomiris se používá k léčbě dospělých a dětí s tělesnou hmotností vyšší než 10 kg pacientů s onemocněním nazvaným paroxysmální noční hemoglobinurie (PNH), včetně pacientů neléčených inhibitory komplementu a pacientů, kterým byl podáván ekulizumab nejméně po dobu posledních 6 měsíců. U pacientů s PNH může být aktivita komplementového systému přehnaná a může dojít k napadení červených krvinek, což může vést k nízkému počtu červených krvinek (anemii), únavě, potížím s výkonností, bolesti, bolesti břicha, tmavě zbarvené moči, dušnosti, potížím s polykáním, poruchám erekce a krevním sraženinám. Navázáním na protein komplementu C5 a jeho blokováním může tento lék zabránit napadání červených krvinek proteiny komplementu a tím kontrolovat příznaky onemocnění.

Přípravek Ultomiris se také používá k léčbě dospělých a dětských pacientů s tělesnou hmotností 10 kg a více, s onemocněním ovlivňujícím krevní systém a ledviny zvaným atypický hemolyticko-uremický syndrom (aHUS), včetně pacientů neléčených inhibitory komplementu a pacientů, kterým byl alespoň 3 měsíce podáván ekulizumab. U pacientů s aHUS může dojít k zánětu ledvin a krevních cév, včetně krevních destiček, což může vést k nízkému počtu krevních elementů (trombocytopenie a anemie), snížení nebo ztrátě funkce ledvin, krevním sraženinám, únavě a snížené kvalitě života. Přípravek Ultomiris může blokovat zánětlivou odpověď organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní zranitelné krevní cévy, a tak může dostat pod kontrolu příznaky onemocnění, včetně poškození ledvin.

Přípravek Ultomiris se rovněž používá k léčbě dospělých pacientů s určitým typem onemocnění postihujícím svaly, které se nazývá generalizovaná myasthenia gravis (gMG). U pacientů s gMG mohou být svaly napadeny a poškozeny imunitním systémem, což může vést k rozsáhlé svalové slabosti, zhoršenému vidění a pohyblivosti, dušnosti, extrémní únavě, riziku vdechnutí a výraznému zhoršení běžných denních činností. Přípravek Ultomiris dokáže blokovat zánětlivou reakci organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní svaly, čímž se zlepší svalová kontrakce, a tím se sníží příznaky onemocnění a dopad onemocnění na běžné denní činnosti. Přípravek Ultomiris je specificky indikován u pacientů, u nichž přetrvávají příznaky onemocnění navzdory léčbě jinými způsoby.

Přípravek Ultomiris se také používá k léčbě dospělých pacientů s onemocněním centrálního nervového systému, které postihuje především oční nervy a míchu, nazývaným neuromyelitis optica a poruchy jejího širšího spektra (NMOSD). U pacientů s NMOSD jsou oční nervy a mícha napadány a poškozovány v důsledku nesprávné funkce imunitního systému, což může mimo jiné vést ke slepotě jednoho oka nebo obou očí, slabosti nebo ochrnutí nohou nebo paží, bolestivým křečím, ztrátě citlivosti, problémům s močovým měchýřem a s funkcí střev a značným obtížím při provádění činností každodenního života. Přípravek Ultomiris může blokovat nepřiměřenou imunitní odezvu organismu a jeho schopnost napadat a ničit vlastní oční nervy a míchu, čímž se omezí riziko recidivy nebo záchvatu NMOSD.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ultomiris používat

Nepoužívejte přípravek Ultomiris:

- jestliže jste alergický(á) na ravulizumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže jste nebyl(a) očkovan(a) proti meningokokové infekci.
- jestliže máte meningokokovou infekci.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Ultomiris se poraďte se svým lékařem.

Příznaky meningokokových infekcí a jiných infekcí způsobených bakteriemi rodu *Neisseria*

Protože tento lék blokuje komplementový systém, který je součástí obranného systému organismu proti infekcím, zvyšuje u Vás používání přípravku Ultomiris riziko meningokokové infekce způsobené bakterií *Neisseria meningitidis*. Jedná se o závažné infekce postihující mozkové blány, které mohou způsobit zánět mozku (encefalitidu) a mohou se rozšířit krví do těla (sepsy).

Před zahájením léčby přípravkem Ultomiris si promluvte se svým lékařem, abyste se ujistil(a), že budete očkovan(a) proti bakterii *Neisseria meningitidis* nejméně 2 týdny před zahájením léčby. Pokud nemůžete být očkovan(a) 2 týdny předem, předepíše Vám lékař antibiotika za účelem snížení rizika infekce po dobu 2 týdnů po očkování. Ověřte si, že je Vaše aktuální očkování proti meningokokům platné. Vězte, že očkování nemusí vždy tomuto typu infekce zabránit. V souladu s národními doporučeními může Váš lékař rozhodnout, že potřebujete k zabránění vzniku infekce doplňující opatření.

Příznaky meningokokové infekce

Vzhledem k tomu, že je důležité rychle rozpoznat a léčit meningokokové infekce u pacientů, kteří jsou léčeni přípravkem Ultomiris, Vám bude poskytnuta „Karta pacienta“, kterou budete stále nosit u sebe a která bude obsahovat výčet příslušných známek a příznaků meningokokové infekce/sepsy/encefalitidy.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících příznaků, okamžitě informujte svého lékaře:

- bolest hlavy s pocitem na zvracení nebo zvracením
- bolest hlavy a horečka
- bolest hlavy se ztuhnutím šíje nebo ztuhnutím zad
- horečka
- horečka a vyrážka

- zmatenost
- bolesti svalů s příznaky podobnými chřipce
- citlivost očí na světlo

Léčba meningokokové infekce při cestování

Pokud cestujete do oblasti, kde se nemůžete obrátit na svého lékaře nebo v níž se můžete dočasně ocitnout v situaci, že Vám nebude poskytnuta lékařská péče, může Vám Váš lékař předepsat antibiotikum proti bakterii *Neisseria meningitidis*, které si vezmete s sebou. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z příznaků popsanych výše, budete užívat antibiotika, jak Vám byla předepsána. Mějte na paměti, že musíte každopádně co nejdříve navštívit lékaře, i když se budete cítit po užití antibiotik lépe.

Infekce

Pokud máte jakoukoli infekci, informujte o ní svého lékaře před zahájením léčby přípravkem Ultomiris.

Reakce spojené s infuzí

Po podání přípravku Ultomiris se mohou objevit reakce na infuzi (kapačku), např. bolest hlavy, bolest dolní části zad a bolest v souvislosti s infuzí. U některých pacientů může dojít k alergické reakci nebo k reakci přecitlivělosti (včetně anafylaxe, závažné alergické reakce, která může zapříčinit problémy s dýcháním nebo závrať).

Děti a dospívající

Pacienti mladší 18 let musí být očkovaní proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím.

Starší osoby

Pro léčbu pacientů ve věku 65 let a starších nejsou nutná žádná zvláštní opatření, ačkoli jsou zkušenosti s přípravkem Ultomiris u starších pacientů s PNH, aHUS nebo NMOSED v klinických studiích omezené.

Další léčivé přípravky a přípravek Ultomiris

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství, kojení a plodnost

Ženy, které mohou otěhotnět

Účinky léku na plod nejsou známy. Proto mají ženy, které mohou otěhotnět, používat účinnou antikoncepci během léčby a ještě 8 měsíců po léčbě.

Těhotenství/kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Používání přípravku Ultomiris během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět a nepoužívají antikoncepci, se nedoporučuje.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek má nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Ultomiris obsahuje sodík

Po naředění injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) obsahuje tento léčivý přípravek při maximální dávce 0,18 g sodíku (hlavní složky kuchyňské soli) na 72 ml. To odpovídá 9,1 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

Vezměte toto v úvahu, pokud máte dietu s nízkým obsahem sodíku.

Přípravek Ultomiris obsahuje polysorbát

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,5 mg polysorbátu 80 v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 mg/ml. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte jakékoli alergie.

3. Jak se přípravek Ultomiris používá

Nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Ultomiris Vám lékař podá očkovací látku proti meningokokovým infekcím, pokud Vám již nebyla podána nebo pokud je Vaše očkování neplatné. Pokud nemůžete být očkovan(a) nejméně 2 týdny před zahájením léčby přípravkem Ultomiris, předepíše Vám lékař antibiotika na dobu 2 týdnů po očkování ke snížení rizika infekce. Pokud je Vaše dítě mladší 18 let, podá mu lékař očkovací látku (pokud se tak již nestalo) proti *Haemophilus influenzae* a pneumokokovým infekcím podle národních pokynů pro vakcinaci pro každou věkovou skupinu.

Pokyny pro správné použití

Vaše dávka přípravku Ultomiris bude vypočtena lékařem na základě Vaší tělesné hmotnosti, jak je uvedeno v tabulce 1. První dávka se nazývá nasycovací dávka. Za dva týdny poté, co Vám byla podána nasycovací dávka, Vám bude podána udržovací dávka přípravku Ultomiris a ta se bude opakovat každých 8 týdnů u pacientů s tělesnou hmotností více než 20 kg a každé 4 týdny u pacientů s tělesnou hmotností nižší než 20 kg.

Pokud Vám byl dříve podáván jiný lék na léčbu PNH, aHUS, gMG nebo NMOSD nazvaný ekulizumab, bude nasycovací dávka přípravku Ultomiris podána za 2 týdny po poslední infuzi ekulizumabu.

Tabulka 1: Režim dávkování přípravku Ultomiris založený na tělesné hmotnosti

Rozeznání tělesné hmotnosti (kg)	Nasycovací dávka (mg)	Udržovací dávka (mg)
10 až méně než 20 ^a	600	600
20 až méně než 30 ^a	900	2 100
30 až méně než 40 ^a	1 200	2 700
40 až méně než 60	2 400	3 000
60 až méně než 100	2 700	3 300
přes 100	3 000	3 600

^a Pouze pro pacienty s PNH a aHUS

Přípravek Ultomiris je podáván infuzí (kapačkou) do žíly. Infuze bude trvat přibližně 45 minut

Jestliže Vám bylo podáno více přípravku Ultomiris, než měl(o) být

Pokud máte podezření, že Vám byla náhodně podána vyšší než předepsaná dávka přípravku Ultomiris, obraťte se prosím na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) na termín schůzky a nebyl Vám podán přípravek Ultomiris

Jestliže jste zapomněl(a) na termín schůzky, obraťte se okamžitě na svého lékaře a přečtěte si informace uvedené v bodu "Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris" níže.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris na léčbu PNH

Přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se příznaky PNH vrátí s větší závažností. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika. Váš lékař Vás bude pečlivě sledovat nejméně po dobu 16 týdnů.

Rizika přerušení léčby přípravkem Ultomiris zahrnují zvýšenou destrukci červených krvinek, která může způsobit:

- zvýšení hladin laktátdehydrogenázy (LDH), laboratorního indikátoru destrukce červených krvinek,
- významné snížení počtu červených krvinek (anemii),
- tmavou moč,
- únavu,
- bolest břicha,
- dušnost,
- potíže s polykáním,
- erektilní dysfunkci (impotenci),
- zmatenost nebo změnu stupně pozornosti,
- bolest na hrudi nebo anginu pectoris,
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (problémy s ledvinami) nebo
- trombózu (zvýšené srážení krve).

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Ultomiris na léčbu aHUS

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se příznaky aHUS vrátí. Váš lékař s Vámi prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika. Lékař Vás bude pečlivě sledovat.

Rizika přerušeni léčby přípravkem Ultomiris zahrnují zvýšené poškození malých krevních cév, které může způsobit:

- významné snížení počtu krevních destiček (trombocytopenie),
- významně zvýšenou destrukci červených krvinek,
- zvýšení hladin laktátdehydrogenázy (LDH), laboratorního indikátoru destrukce červených krvinek,
- sníženou frekvenci nebo intenzitu močení (problémy s ledvinami),
- zvýšení hladiny kreatininu v séru (problémy s ledvinami),
- zmatenost nebo změnu stupně pozornosti,
- změny vidění,
- bolest na hrudi nebo anginu pectoris,
- dušnost
- bolest břicha, průjem nebo
- trombózu (zvýšené srážení krve).

Pokud máte kterýkoli z těchto příznaků, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste přestal(a) používat Ultomiris na léčbu gMG

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se u Vás objeví příznaky gMG. Před ukončením léčby přípravkem Ultomiris se prosím poradte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař též bude vyžadovat, aby byl Váš zdravotní stav pečlivě sledován.

Jestliže jste přestal(a) používat Ultomiris na léčbu NMOSD

Přerušeni nebo ukončení léčby přípravkem Ultomiris může způsobit, že se u Vás objeví příznaky NMOSD. Před ukončením léčby přípravkem Ultomiris se prosím poradte se svým lékařem. Lékař s Vámi probere možné nežádoucí účinky a rizika. Lékař též bude vyžadovat, aby byl Váš zdravotní stav pečlivě sledován.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Lékař s Vámi před zahájením léčby prodiskutuje možné nežádoucí účinky a vysvětlí Vám rizika a přínosy přípravku Ultomiris.

Závažné nežádoucí účinky

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je meningokoková infekce zahrnující meningokokovou sepsi a meningokokovou encefalitidu.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z příznaků meningokokové infekce (viz bod 2 Příznaky meningokokové infekce), okamžitě informujte svého lékaře.

Další nežádoucí účinky

Pokud si nejste jistý(á), jak vypadají níže uvedené nežádoucí účinky, požádejte svého lékaře o vysvětlení.

Velmi časté (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy
- závrať
- průjem, pocit na zvracení, bolest břicha
- horečka, pocit únavy (vyčerpání)
- infekce horních cest dýchacích
- rýma (zánět nosohltanu)
- bolest zad, bolest kloubů (artralgie)
- infekce močových cest

Časté (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů):

- zvracení, trávicí potíže po jídle (dyspepsie)
- kopřivka, vyrážka, svědění kůže (pruritus)
- bolest svalů (myalgie) a svalové křeče
- onemocnění podobné chřipce, zimnice, slabost (astenie)
- reakce spojené s infuzí
- alergická reakce (přecitlivělost)

Méně časté (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 pacientů):

- meningokoková infekce
- závažná alergická reakce, která může zapříčinit problémy s dýcháním nebo závrať (anafylaktická reakce)
- diseminovaná gonokoková infekce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Ultomiris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po nařazení injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) je třeba přípravek ihned použít, nebo do 24 hodin, pokud je uchováván v chladničce, nebo do 4 hodin, pokud je uchováván při pokojové teplotě.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Ultomiris obsahuje

- Léčivou látkou je ravulizumab. Jedna injekční lahvička roztoku obsahuje 300 mg ravulizumabu.
- Dalšími složkami jsou: heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, polysorbát 80, arginin, sacharóza, voda pro injekci.

Tento lék obsahuje sodík (viz bod 2 „Přípravek Ultomiris obsahuje sodík“).

Jak přípravek Ultomiris vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ultomiris je dodáván jako koncentrát pro infuzní roztok (3 ml v injekční lahvičce – velikost balení 1 injekční lahvička).

Přípravek Ultomiris je průhledný, čirý až nažloutlý roztok, prakticky bez částic.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

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

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro použití pro zdravotnické pracovníky
Manipulace s přípravkem Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát pro infuzní roztok

1- Jak je přípravek Ultomiris dodáván?

Jedna injekční lahvička přípravku Ultomiris obsahuje 300 mg léčivé látky ve 3 ml roztoku.

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

2- Před podáním

Nařazení je nutné provádět v souladu se zásadami správné praxe, zejména pokud jde o zachování asepsy.

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být Ultomiris 300 mg/3 ml koncentrát pro infuzní roztok mísen s Ultomiris 300 mg/30 ml koncentrátem pro infuzní roztok

Přípravek Ultomiris musí k podání připravovat kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky.

- Vizually zkontrolujte roztok přípravku Ultomiris s ohledem na obsah částic a změnu zbarvení.
- Odeberte požadované množství přípravku Ultomiris z injekční lahvičky (injekčních lahviček) pomocí sterilní stříkačky.
- Doporučenou dávku přeneste do infuzního vaku.
- Přípravek Ultomiris nařeďte na výslednou koncentraci 50 mg/ml (počáteční koncentrace děleno 2) přidáním vhodného množství roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) na injekci do infuze podle pokynů uvedených v následující tabulce.

Tabulka 1: Referenční tabulka pro podávání nasycovací dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Nasycovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze (Minuty (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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

^c Pouze pro indikace PNH a aHUS

Tabulka 2: Referenční tabulka pro podávání udržovací dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

^c Pouze pro indikace PNH a aHUS

Tabulka 3: Referenční tabulka pro podávání doplňkové dávky

Rozmezí tělesné hmotnosti (kg) ^a	Udržovací dávka (mg)	Objem přípravku Ultomiris (ml)	Objem ředícího roztoku NaCl ^b (ml)	Celkový objem (ml)	Minimální doba trvání infuze Minuty (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 Tělesná hmotnost v době léčby

^b Přípravek Ultomiris se smí ředit pouze za použití injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

- Jemně promíchejte infuzní vak obsahující naředěný roztok přípravku Ultomiris, abyste zajistil(a) důkladné promísení léčiva a ředícího roztoku. Přípravek Ultomiris neprotřepávejte.
- Naředěný roztok se před podáním nechá ohřát na pokojovou teplotu (18 °C – 25 °C) vystavením působení okolního vzduchu během přibližně 30 minut.
- Naředěný roztok se nesmí ohřívat v mikrovlnné troubě ani pomocí jiného zdroje tepla, než je obvyklá pokojová teplota.
- Zlikvidujte veškerý přípravek, který zbyl v injekční lahvičce.
- Připravený roztok má být podán ihned po přípravě. Infuze musí být podávána přes 0,2µm filtr.
- Pokud se léčivo nepoužije okamžitě po naředění, doba uchování nesmí překročit 24 hodin při teplotě 2 °C - 8 °C nebo 4 hodiny při pokojové teplotě, s přihlédnutím k předpokládané době infuze.

3- Podávání

- Nepodávejte přípravek Ultomiris formou intravenózní tlakové infuze (*push*) nebo bolusové injekce.
- Přípravek Ultomiris se smí podávat pouze intravenózní infuzí.
- Naředěný roztok přípravku Ultomiris se má podávat intravenózní infuzí po dobu přibližně 45 minut pomocí injekční pumpy nebo infuzní pumpy. Naředěný roztok přípravku Ultomiris není nutné chránit během podávání pacientovi před světlem.

Po podání infuze je nutné sledovat pacienta po dobu jedné hodiny. Pokud se během podávání přípravku Ultomiris objeví nežádoucí účinky, může být podle rozhodnutí lékaře infuze zpomalena nebo ukončena.

4- Zvláštní zacházení a uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Veškerý nepoužitý lék nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.