

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ultomiris ist eine Formulierung von Ravulizumab, die mit einer rekombinanten DNA-Technologie in Zellkultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese Hamster Ovary, CHO) hergestellt wurde.

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:
 Natrium (4,6 mg pro 3-ml-Durchstechflasche)

Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 11 ml enthält 1.100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:
 Natrium (16,8 mg pro 11-ml-Durchstechflasche)

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab (10 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:
 Natrium (115 mg pro 30-ml-Durchstechflasche)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Durchscheinende, klare bis gelbliche Lösung, pH-Wert 7,4.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare bis durchscheinende Lösung, leicht weißliche Farbe, pH-Wert 7,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):

- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder Nierenerkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene Patienten mit PNH und aHUS

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) müssen die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab; die darauf folgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden).

Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umstellen, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion verabreicht werden, anschließend wird alle 8 Wochen eine Erhaltungsdosis verabreicht, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis, wie in Tabelle 1 gezeigt.

Siehe Tabelle 1

Ravulizumab wurde nicht bei Patienten mit PNH und einem Körpergewicht unter 40 kg untersucht.

Es liegen keine Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Ravulizumab und einer PE/PI (Plasmapherese oder Plasmaaustausch, oder Infusion von gefrorenem Frischplasma) vor. Die Anwendung einer PE/PI könnte die Ravulizumab-Serumspiegel reduzieren.

PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird daher empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, sofern das Absetzen von Ravulizumab nicht klinisch angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.4).

Bei aHUS sollte die Behandlung mit Ravulizumab zur Beseitigung der Manifestationen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) über mindestens 6 Monate durchgeführt werden. Danach muss die Behandlungsdauer für jeden Patienten individuell festgesetzt werden. Bei Patienten, bei denen nach Feststellung durch den behandelnden Arzt (oder gemäß der klinischen Indikation) ein höheres Risiko für ein TMA-Rezidiv besteht, kann eine Langzeitbehandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit PNH und aHUS im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind. Die Erfahrungen mit Ravulizumab in dieser Patientengruppe sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit einer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht; allerdings legen pharmakokinetische Daten nahe, dass bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Kinder und Jugendliche mit aHUS und einem Körpergewicht ≥ 40 kg werden gemäß den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene behandelt. Die nach dem Körpergewicht bemessenen Dosen und Dosierungsintervalle für Kinder und Jugendliche mit einem Kör-

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)*	Dosierungsintervall
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000	Alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300	Alle 8 Wochen
≥ 100	3.000	3.600	Alle 8 Wochen

* Die Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

pergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg sind in Tabelle 2 gezeigt.

Siehe Tabelle 2

Die Daten zur Unterstützung der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg sind begrenzt. Die aktuell vorliegenden Daten sind in Abschnitt 4.8 beschrieben, aber es können keine Dosierungsempfehlungen für Patienten mit einem Körpergewicht unter 10 kg gegeben werden.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Kindern mit PNH im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2- μ m-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat mit 100 mg/ml (Durchstechflaschen zu 3 ml und 11 ml) muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden.

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 3-ml- und 11-ml-Durchstechflaschen (100 mg/ml) muss verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 25 bis 75 Minuten (0,4 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird (siehe Tabelle 3).

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat mit 10 mg/ml (Durchstechflasche zu 30 ml) muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden.

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) muss verdünnt werden, bevor es als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 77 bis 194 Minuten (1,3 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben wird (siehe Tabelle 4).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn,

Tabelle 2: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)*	Dosierungsintervall
≥ 10 bis < 20	600	600	Alle 4 Wochen
≥ 20 bis < 30	900	2.100	Alle 8 Wochen
≥ 30 bis < 40	1200	2.700	Alle 8 Wochen

* Die Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Tabelle 3: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300-mg/3-ml- und 1.100-mg/11-ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Initialdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 10 bis < 20	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 bis < 30	900	35 (0,6)	2.100	75 (1,3)
≥ 30 bis < 40	1.200	31 (0,5)	2.700	65 (1,1)
≥ 40 bis < 60	2.400	45 (0,8)	3.000	55 (0,9)
≥ 60 bis < 100	2.700	35 (0,6)	3.300	40 (0,7)
≥ 100	3.000	25 (0,4)	3.600	30 (0,5)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

Tabelle 4: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Initialdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 10 bis < 20	600	113 (1,9)	600	113 (1,9)
≥ 20 bis < 30	900	86 (1,5)	2.100	194 (3,3)
≥ 30 bis < 40	1.200	77 (1,3)	2.700	167 (2,8)
≥ 40 bis < 60	2.400	114 (1,9)	3.000	140 (2,4)
≥ 60 bis < 100	2.700	102 (1,7)	3.300	120 (2,0)
≥ 100	3.000	108 (1,8)	3.600	132 (2,2)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten, bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeig-

nete Antibiotikaphylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden, sofern verfügbar, Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfrichtlinien geimpft oder nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, dass gemäß den nationalen Impfeempfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit

geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten-Informationenbrochüre und die Patientenkarte aushändigen.

Immunisierung

Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit PNH und aHUS mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfrichtlinien beginnen.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung, wie z. B. Hämolyse, verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe streng eingehalten werden müssen.

Sonstige systemische Infektionen

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung, daher kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und bekapselte Bakterien verursachte Infektionen kommen. Es wurden schwerwiegende Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen.

Den Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage bereitgestellt werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwere Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollten Patienten in Hinblick auf die Prävention von Gonorrhö beraten.

Infusionsreaktionen

Die Verabreichung von Ravulizumab kann zu Infusionsreaktionen führen. In klinischen Prüfungen bei PNH und aHUS kam es bei Patienten (4 von 296 PNH-Patienten und 4 von 89 aHUS-Patienten) zu leicht ausgeprägten und vorübergehenden Infusionsreaktionen [z. B. Schmerzen im unteren Rückenbereich, Abfall des Blutdrucks, Blutdruckanstieg, Gliederbeschwerden, Arzneimittelüberempfindlichkeit (allergische Reaktion) und Dysgeusie (Geschmacksstörung)]. Bei Fällen von Infusionsreaktionen und Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ravulizumab-Infusion unterbrochen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn die Behandlung mit Ravulizumab bei Patienten mit PNH abgesetzt wird, sollten sie auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse engmaschig überwacht werden. Eine schwere Hämolyse ist an erhöhten LDH (Lactat-Dehydrogenase)-Werten in Verbindung mit Folgendem erkennbar: plötzliche Verkleine-

rung des PNH-Klons oder plötzliche Abnahme des Hämoglobins oder erneutes Auftreten von Symptomen wie Fatigue, Hämoglobinurie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), einem schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung. Patienten, bei denen die Therapie mit Ravulizumab abgesetzt wird, sollten mindestens 16 Wochen lang überwacht werden, damit Hämolyse und andere Reaktionen erkannt werden können. Wenn nach Absetzen Anzeichen oder Symptome einer Hämolyse auftreten, einschließlich erhöhter LDH-Werte, sollte eine erneute Anwendung von Ravulizumab in Betracht gezogen werden.

Behandlungsabbruch bei aHUS

Es liegen keine spezifischen Daten zum Absetzen von Ravulizumab vor. In einer prospektiven Langzeit-Beobachtungsstudie führte das Absetzen der Behandlung mit dem Komplement-C5-Inhibitor (Eculizumab) zu einer 13,5-fach höheren Rate von TMA-Rezidiven und es bestand eine Tendenz zur Abnahme der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten, die die Behandlung fortsetzten. Wenn Patienten die Behandlung mit Ravulizumab absetzen müssen, sollten sie fortlaufend engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer TMA überwacht werden. Es ist jedoch möglich, dass eine Überwachung nicht ausreicht, um schwere TMA-Komplikationen vorherzusagen oder ihnen vorzubeugen.

Komplikationen durch eine TMA nach dem Absetzen der Behandlung lassen sich anhand einer der folgenden Beobachtungen identifizieren:

- Mindestens zwei der folgenden Laborbefunde liegen gleichzeitig vor: eine Abnahme der Thrombozytenzahl um mindestens 25 % im Vergleich zu entweder der Ausgangs- oder höchsten Thrombozytenzahl während der Ravulizumab-Behandlung; Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der Ravulizumab-Behandlung (die Ergebnisse sollten durch eine zweite Messung bestätigt werden);
- eines der folgenden Symptome einer TMA: Veränderung des mentalen Zustandes oder Krampfanfälle oder andere extrarenale Manifestationen einer TMA, einschließlich kardiovaskuläre Anomalien, Perikarditis, gastrointestinale Symptome/Diarrhoe oder Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von Ravulizumab Komplikationen durch eine TMA auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Ravulizumab-Behandlung mit der Initial- und Erhaltungsdosis in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Natriumgehalt

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchst-dosis dieses Arzneimittels 0,18 g Natrium pro 72 ml, entsprechend 9,1 % der

von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchst-dosis dieses Arzneimittels 2,65 g Natrium pro 720 ml, entsprechend 133 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine chronische Behandlung mit intravenösem humanem Immunglobulin (IVIg) kann den Recycling-Mechanismus des endosomalen neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) von monoklonalen Antikörpern, wie Ravulizumab, beeinträchtigen und dadurch die Ravulizumab-Konzentrationen im Serum verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während und bis zu 8 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor.

Es wurden keine nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführt, in denen die Auswirkung der C5-Blockade auf das Reproduktionssystem bewertet wurde. In diesen Studien wurden keine spezifischen Testprodukt-bezogenen Reproduktionstoxizitäten nachgewiesen. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potentiell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführten nichtklinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären.

Ein Risiko für das Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch übergehen und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für

schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, sollte das Stillen während und bis 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen nicht-klinischen Studien zur Fertilität mit Ravulizumab durchgeführt.

Bei an Mäusen mithilfe eines murinen Surrogatmoleküls (BB5.1) durchgeführten nicht-klinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität der behandelten Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ultomiris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen (mit der Häufigkeitsangabe sehr häufig) sind Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Nasopharyngitis und Kopfschmerz. Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 5 sind die in klinischen Studien zu PNH und aHUS beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach absteigendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 5

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Meningokokkeninfektion/-Sepsis

Die Impfung verringert das Risiko von Meningokokkeninfektionen, schließt es jedoch nicht vollständig aus. In klinischen Studien entwickelten 3 von 261 PNH-Patienten während der Behandlung mit Ravulizumab schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen; alle drei waren geimpft. Alle drei Patienten erholten sich während der weiteren Behandlung mit Ravulizumab. In klinischen Studien bei aHUS traten unter den 89 Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab erhielten, keine Meningokokken-Infektionen auf. Beachten Sie den Abschnitt 4.4. bzgl. Informationen zur Vorbeugung und zur Behandlung bei Verdacht auf Meningokokkeninfektion. Bei mit Ravulizumab behandelten Patienten zeigten sich Meningokokkeninfektionen als Meningokokken-Sepsis. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Septikämie

Tabelle 5: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis		Meningokokkeninfektion*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Abdomineller Schmerz, Erbrechen, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Pruritus	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Fatigue	Grippeähnliche Erkrankung, Asthenie	Schüttelfrost

* Meningokokkeninfektion umfasst die folgende Gruppe von Preferred Terms (PT)[Bevorzugte Begriffe]: Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis

sowie über eine unverzügliche ärztliche Behandlung informiert werden.

Immunogenität

Die Behandlung mit jedem therapeutischen Protein kann eine Immunreaktion induzieren. In Studien mit PNH-Patienten (N = 261) und in Studien bei aHUS (N = 89) wurde im Zusammenhang mit Ravulizumab nur über 2 Fälle (0,57 %) mit Bildung eines therapiebedingten Anti-Drug-Antikörpers berichtet. Diese Anti-Drug-Antikörper waren transient und niedrig-titrig und korrelierten nicht mit dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen mit Anzeichen eines aHUS (im Alter von 10 Monaten bis unter 18 Jahren), die an der Studie ALXN1210-aHUS-312 teilnahmen, schien das Sicherheitsprofil von Ravulizumab ähnlich zu sein wie das von erwachsenen Patienten mit Anzeichen eines aHUS. Die Sicherheitsprofile in den verschiedenen pädiatrischen Alters-Untergruppen scheinen vergleichbar zu sein. Die Sicherheitsdaten für Patienten unter 2 Jahren beschränken sich auf vier Patienten. Die häufigste bei pädiatrischen Patienten gemeldete Nebenwirkung war Fieber (32,3%).

Die Sicherheit von Ravulizumab bei Kindern mit PNH im Alter von 0 bis < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Strasse 51 – 59, 63225 Langen, Telefon

+49 61 03 77 0, Telefax: +49 61 03 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA43

Wirkmechanismus

Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG_{2/4k}-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiiierende Untereinheit des terminalen Komplementkomplexes [C5b-9]) hemmt und die Bildung des C5b-9 verhindert. Ravulizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Ravulizumab-Behandlung wurde sowohl bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten als auch bei mit Eculizumab-vorbehandelten Patienten mit PNH in Phase-3-Studien eine unmittelbare und vollständige Hemmung von freiem Serum-C5 (Konzentration von < 0,5 µg/ml) am Ende der ersten Infusion beobachtet und über den gesamten 26-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten, und zwar bei allen Patienten. Eine sofortige und voll-

ständige Hemmung von freiem C5 im Serum wurde auch bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS am Ende der ersten Infusion und während des 26-wöchigen Behandlungszeitraums beobachtet. Umfang und Dauer des pharmakodynamischen Ansprechens bei Patienten mit PNH und aHUS waren bei Ravulizumab expositionsabhängig. Konzentrationen von freiem C5 von weniger als 0,5 µg/ml korrelierten mit einer maximalen intravasalen Hämolysekontrolle und einer vollständigen Hemmung des terminalen Komplements.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Patienten mit PNH wurden in zwei offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-3-Studien untersucht:

- einer Studie mit erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren,
- einer Studie mit Patienten mit PNH, die klinisch stabil waren, nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren.

Ravulizumab wurde gemäß dem empfohlenen, in Abschnitt 4.2 beschriebenen Dosierungsschema (4 Infusionen von Ravulizumab über 26 Wochen) angewendet, während Eculizumab gemäß dem zugelassenen Dosierungsschema von Eculizumab 600 mg wöchentlich in den ersten 4 Wochen und 900 mg alle 2 Wochen (15 Infusionen über 26 Wochen) verabreicht wurde.

Die Patienten wurden vor bzw. zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab gegen Meningokokkeninfektion geimpft oder erhielten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit entsprechenden Antibiotika.

Zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe bestanden in keiner der beiden Phase-3-Studien nennenswerte Unterschiede bei den demografischen bzw. bei Studienbeginn vorliegenden Merkmalen. Die 12-monatige Transfusionshistorie war in beiden Phase-3-Studien in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich.

Studie mit PNH-Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren.

Die Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie, die mit 246 Patienten durchgeführt wurde, die vor Studieneintritt nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren. Geeignete Patienten für diese Studie mussten eine hohe Krankheitsaktivität, definiert als LDH-Wert $\geq 1,5 \times$ ULN (Upper Limit of Normal/oberer Grenzwert) beim Screening sowie das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden PNH-bedingten Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening aufweisen: Fatigue, Hämoglobinurie, abdominaler Schmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin < 10 g/dl), ein zurückliegendes

schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung; oder eine zurückliegende PNH-bedingte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Mehr als 80 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt eine Transfusion erhalten. Die Mehrheit der Studienpopulation aus der Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten war zu Studienbeginn stark hämolytisch; 86,2 % der eingeschlossenen Patienten wiesen im Zusammenhang mit PNH einen erhöhten LDH-Wert $\geq 3 \times$ ULN auf, was ein direktes Maß für die intravaskuläre Hämolyse darstellt.

Die Tabelle 6 zeigt die Merkmale der PNH-Patienten, die in die Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten aufgenommen wurden, bei Studienbeginn; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine offensichtlichen, klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Siehe Tabelle 6

Die koprimären Endpunkte waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, direkt gemessen an der Normalisierung der LDH-Werte (LDH-Werte $\leq 1 \times$ ULN; der ULN für LDH ist 246 E/l). Die wichtigen sekundären Endpunkte umfassten die prozentuale Veränderung der LDH-Werte gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderung der Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score), den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse und den

Tabelle 6: Merkmale bei Studienbeginn in der Studie bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Alter (in Jahren) bei PNH-Diagnose	Mittelwert (SD)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Median	34,0	36,5
	Min.; Max.	15; 81	13; 82
Alter (in Jahren) bei der ersten Infusion in der Studie	Mittelwert (SD)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Median	43,0	45,0
	Min.; Max.	18; 83	18; 86
Geschlecht (n, %)	männlich	65 (52,0)	69 (57,0)
	weiblich	60 (48,0)	52 (43,0)
LDH-Werte vor der Behandlung	Mittelwert (SD)	1633,5 (778,75)	1578,3 (727,06)
	Median	1513,5	1445,0
Anzahl Patienten mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten in den 12 Monaten vor der ersten Dosis	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Einheiten von in den 12 Monaten vor der ersten Dosis transfundierten Erythrozytenkonzentraten	Gesamtwert	925	861
	Mittelwert (SD)	9,0 (7,74)	8,6 (7,90)
	Median	6,0	6,0
Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klonggröße	Median	33,6	34,2
Gesamt-PNH-Granulozyten-Klonggröße	Median	93,8	92,4
Patienten mit PNH-bedingten Symptomen und Erkrankungen ^a vor Studienbeginn	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
	Anämie	103 (82,4)	105 (86,8)
	Hämaturie oder Hämoglobinurie	81 (64,8)	75 (62,0)
	Aplastische Anämie	41 (32,8)	38 (31,4)
	Niereninsuffizienz	19 (15,2)	11 (9,1)
	Myelodysplastisches Syndrom	7 (5,6)	6 (5,0)
	Schwangerschaftskomplikation	3 (2,4)	4 (3,3)
	Sonstige ^b	27 (21,6)	13 (10,7)

^a Basierend auf Krankengeschichte.

^b „Sonstige“ wie auf dem Prüfbogen angegeben beinhaltete Thrombozytopenie, chronische Nierenerkrankung und Panzytopenie sowie eine Reihe weiterer Symptome und Erkrankungen.

Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel.

Bei beiden koprimären Endpunkten, Vermeidung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemäß den im Prüfplan spezifizierten Richtlinien und LDH-Normalisierung von Tag 29 bis Tag 183, und bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (Abbildung 1).

Studie mit PNH-Patienten, die zuvor mit Eculizumab behandelt wurden

Die Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie, die mit 195 PNH-Patienten, die klinisch stabil waren ($LDH \leq 1,5 \times ULN$), nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren, durchgeführt wurde.

Die Krankengeschichte in Bezug auf PNH war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich. Die 12-monatige Transfusionshistorie war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich, und mehr als 87 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt keine Transfusion erhalten. Die mittlere Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klongröße betrug 60,05 %, die mittlere Gesamt-PNH-Granulozyten-Klongröße betrug 83,30 % und die mittlere Gesamt-PNH-Monozyten-Klongröße betrug 85,86 %.

Die Tabelle 7 zeigt die Merkmale bei Studienbeginn der PNH-Patienten, die in die Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten aufgenommen wurden; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine offensichtlichen, klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 7

Der primäre Endpunkt war Hämolyse, gemessen an der prozentualen Veränderung

der LDH-Werte gegenüber dem Ausgangswert. Die sekundären Endpunkte umfassten den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse, die Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score), die Transfusionsvermeidung und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel.

In Hinblick auf den primären Endpunkt, die prozentuale Veränderung der LDH-Konzentration vom Ausgangswert bis Tag 183, und bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (Abbildung 2 auf Seite 7).

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Studie an erwachsenen Patienten mit aHUS

Die Studie an Erwachsenen war eine multizentrische, einarmige klinische Phase-3-Studie bei Patienten mit dokumentiertem aHUS, die vor dem Eintritt in diese Studie noch keine Behandlung mit einem Komplement-Inhibitor erhalten hatten und Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) aufwiesen. Die Studie bestand aus einem 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung und die Patienten hatten die Möglichkeit, an einem Verlängerungszeitraum von bis zu 4,5 Jahren teilzunehmen. Es wurden insgesamt 58 Patienten mit dokumentiertem aHUS aufgenommen. Die Einschlusskriterien schlossen Patienten aus, die mit TMA infolge thrombotischer thrombozytopenischer Purpura (TTP) bzw. hämolytisch-urämischem Syndrom in Zusammenhang mit dem Shiga-Toxin von *Escherichia coli* (STEC HUS) vorstellig wurden. Zwei Patienten wurden aufgrund der bestätigten Diagnose eines STEC HUS aus dem vollständigen Analyseset ausgeschlossen. Zu Studienbeginn zeigten 93 % der Patienten extrarenale (kardiovaskuläre, pulmonale, zentralnervöse, gastrointestinale, die Haut oder Skelettmuskulatur betreffende) Anzeichen oder Symptome eines aHUS.

Tabelle 8 zeigt die demographischen Merkmale und Ausgangsmerkmale von 56 erwachsenen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-311 aufgenommen wurden und das vollständige Analyseset bildeten.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 8

Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, belegt durch eine Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/l$ und $LDH \leq 246 E/l$) und eine Verbesserung des Serumkreatinins um $\geq 25 \%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten mussten jedes Kriterium für ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 2 verschiedenen Beurteilungen im Abstand von mindestens 4 Wochen (28 Tagen) und bei jeder zwischenzeitlichen Messung erfüllen.

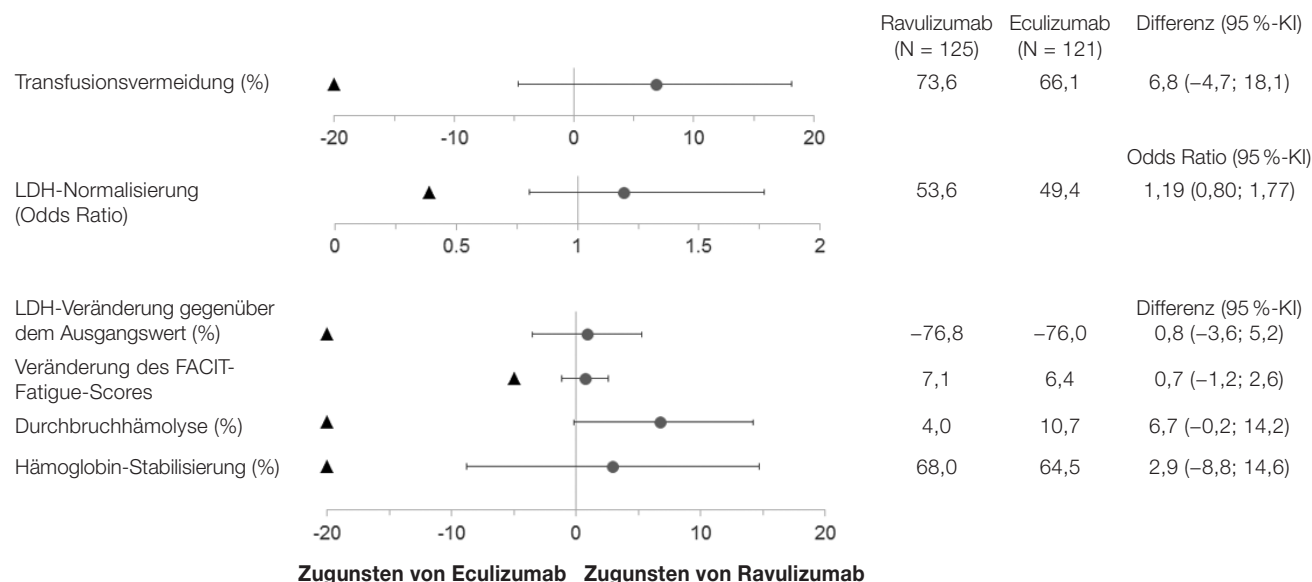
Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei 30 der 56 Patienten (53,6 %) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung beobachtet, wie es in Tabelle 9 gezeigt ist.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 8

Vier weitere Patienten zeigten ein vollständiges Ansprechen der TMA, das nach dem 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung bestätigt wurde (das vollständige Ansprechen der TMA wurde an Tag 169, 302, 401 und 407 festgestellt). Somit zeigten insgesamt 34 von 56 Patienten ein vollständiges Ansprechen der TMA (60,7 %; 95 %-KI: 47,0 %, 74,4 %). Die Zahl des Ansprechens einzelner Komponenten erhöhte sich auf 48 Patienten (85,7 %; 95 %-KI: 75,7 %, 95,8 %) bei der Normalisierung der Thrombozytenzahl, auf 47 Patienten (83,9 %; 95 %-KI: 73,4 %, 94,4 %) bei der Normalisierung der LDH und auf 35 Patienten (62,5 %; 95 %-KI: 48,9 %, 76,1 %) bei der Besserung der Nierenfunktion.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde innerhalb eines medianen Zeitraums von

Abbildung 1: Analyse der koprimären und sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten)



Hinweis: Schwarze Dreiecke zeigen die Nichtunterlegenheitsgrenzen an, graue Punkte zeigen Punktschätzungen an.
Hinweis: LDH = Lactat-Dehydrogenase; KI = Konfidenzintervall; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

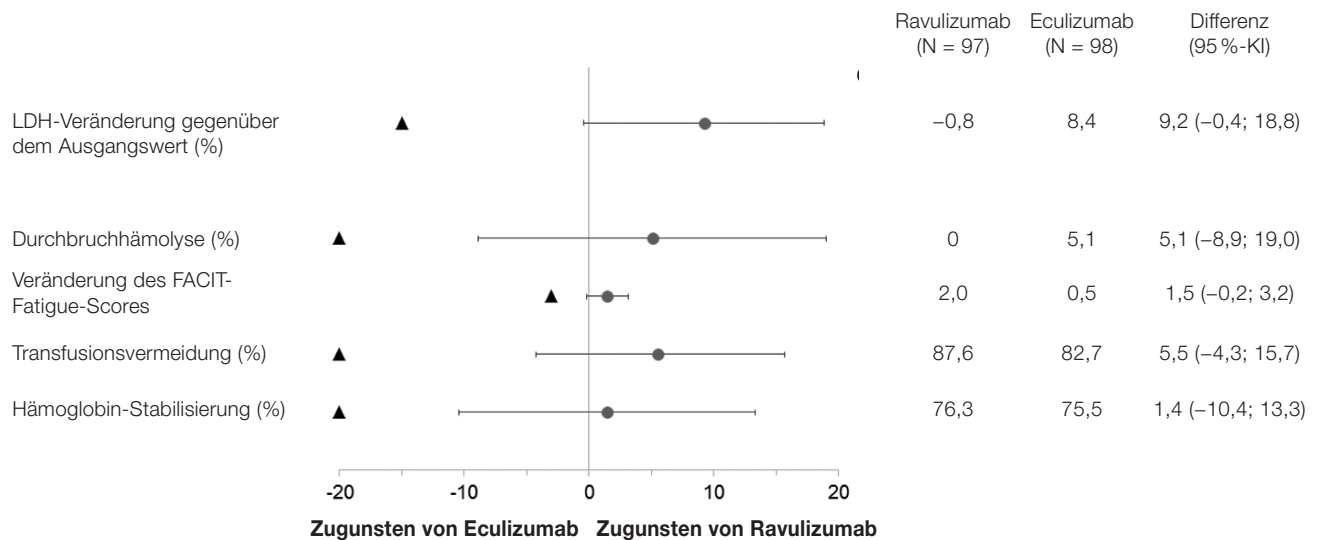
Tabelle 7: Merkmale bei Studienbeginn in der Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Alter (in Jahren) bei PNH-Diagnose	Mittelwert (SD)	34,1 (14,41)	36,8 (14,14)
	Median	32,0	35,0
	Min., Max.	6, 73	11, 74
Alter (in Jahren) bei der ersten Infusion in der Studie	Mittelwert (SD)	46,6 (14,41)	48,8 (13,97)
	Median	45,0	49,0
	Min., Max.	18, 79	23, 77
Geschlecht (n, %)	männlich	50 (51,5)	48 (49,0)
	weiblich	47 (48,5)	50 (51,0)
LDH-Werte vor der Behandlung	Mittelwert (SD)	228,0 (48,71)	235,2 (49,71)
	Median	224,0	234,0
Anzahl Patienten mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat/Vollblut in den 12 Monaten vor der ersten Dosis	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Einheiten von in den 12 Monaten vor der ersten Dosis transfundiertem Erythrozytenkonzentrat/Vollblut	Gesamtwert	103	50
	Mittelwert (SD)	7,9 (8,78)	4,2 (3,83)
	Median	4,0	2,5
Patienten mit PNH-bedingten Symptomen und Erkrankungen ^a vor Studienbeginn	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
	Anämie	64 (66,0)	67 (68,4)
	Hämaturie oder Hämoglobinurie	47 (48,5)	48 (49,0)
	Aplastische Anämie	34 (35,1)	39 (39,8)
	Niereninsuffizienz	11 (11,3)	7 (7,1)
	Myelodysplastisches Syndrom	3 (3,1)	6 (6,1)
	Schwangerschaftskomplikation	4 (4,1)	9 (9,2)
	Sonstige ^b	14 (14,4)	14 (14,3)

^a Basierend auf Krankengeschichte.

^b Die Kategorie „Sonstige“ umfasste Neutropenie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Thrombopenie sowie eine Reihe weiterer Symptome und Erkrankungen.

Abbildung 2: Analyse des primären und der sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten)



Hinweis: Schwarze Dreiecke zeigen die Nichtunterlegenheitsgrenzen an, graue Punkte zeigen Punktschätzungen an.

Hinweis: LDH = Lactat-Dehydrogenase; KI = Konfidenzintervall.

86 Tagen (7 bis 169 Tage) erzielt. Eine Zunahme der durchschnittlichen Thrombozytenzahl wurde bald nach Behandlungsbeginn mit Ravulizumab beobachtet, wobei ein Anstieg von $118,52 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $240,34 \times 10^9/l$ an Tag 8 festgestellt wurde. Der Wert blieb bei allen anschließenden Besuchsterminen während des Zeitraums für die Erstbeurteilung (26 Wochen) über $227 \times 10^9/l$. Ebenso sank der mittlere LDH-Wert während der ersten 2 Behandlungsmonate gegenüber dem Ausgangswert

und blieb für die Dauer des Erstbeurteilungszeitraums (26 Wochen) erhalten.

Von den Patienten, die mit einer chronischen Nierenerkrankung in Stadium 5 vorstellig wurden, zeigten 67,6 % (23/34) eine Besserung der chronischen Nierenerkrankung um 1 oder mehrere Stadien. Das Stadium der chronischen Nierenerkrankung besserte sich weiterhin bei vielen Patienten (19/30), nachdem während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung ein vollständiges Ansprechen der TMA erreicht wurde. Von den

29 dialysepflichtigen Patienten bei Eintritt in die Studie konnten 17 die Dialysebehandlung bis zum Ende des verfügbaren Nachbeobachtungszeitraums absetzen, während 6 von 27 Patienten, die zu Studienbeginn keine Dialysebehandlung erhielten, bei der letzten verfügbaren Nachuntersuchung eine Dialysebehandlung bekamen. Tabelle 10 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse von Studie ALXN1210-aHUS-311 zusammen.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 8

Tabelle 8: Ausgangsmerkmale in der Studie an Erwachsenen

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 56)
Alter bei Erstinfusion (Jahre)	Mittel (SD) Min., Max.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Geschlecht		
Männlich	n (%)	19 (33,9)
Ethnie ^a	n (%)	
Asiatisch		15 (26,8)
Weißhäutig		29 (51,8)
Sonstige		12 (21,4)
Transplantation in der Vorgeschichte	n (%)	8 (14,3)
Thrombozyten (10 ⁹ /l) im Blut	n Median (Min., Max.)	56 95,25 (18; 473)
Hämoglobin (g/l) im Blut	n Median (Min., Max.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) im Serum	n Median (Min., Max.)	56 508,00 (229,5; 3249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Median (Min., Max.)	55 10,00 (4; 80)
Dialyse-Patienten	N (%)	29 (51,8)
Patientinnen post partum	N (%)	8 (14,3)

Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl von Patienten.

Abkürzungen: aHUS = atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH = Laktatdehydrogenase; Max. = Maximum; Min. = Minimum.

Tabelle 9: Analyse des vollständigen Ansprechens der TMA und der Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung (ALXN1210-aHUS-311)

	Summe	Responder	
		n	Anteil (95 %-KI) ^a
Vollständiges Ansprechen der TMA	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA			
Normalisierung der Thrombozytenzahl	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalisierung der LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
≥ 25%ige Verbesserung des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalisierung der Blutwerte	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a Die 95 %-KI für den Anteil basierten auf der asymptotischen Gaußschen Approximationsmethode mit Kontinuitätskorrektur.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; TMA = thrombotische Mikroangiopathie.

Tabelle 10: Sekundäres Wirksamkeitsergebnis für Studie ALXN1210-aHUS-311

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hämatologische Parameter bei TMA, Tag 183	Beobachteter Wert (n = 48)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 48)
Thrombozyten (10 ⁹ /L) im Blut		
Mittelwert (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Median	232,00	125,00
LDH (E/l) im Serum		
Mittelwert (SD)	194,46 (58,099)	-519,83 (572,467)
Median	176,50	-310,75
Anstieg des Hämoglobins um ≥ 20 g/l gegenüber dem Ausgangswert mit einem bestätigenden Ergebnis bis zum Ende des Zeitraums für die Erstbeurteilung		
m/n	40/56	
Anteil (95 %-KI)*	0,714 (0,587; 0,842)	

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Ultomiris wurde nicht bei pädiatrischen Patienten mit PNH untersucht. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ultomiris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Die Anwendung von Ultomiris bei pädiatrischen Patienten zur Behandlung eines aHUS wird durch die Ergebnisse einer klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen untermauert (insgesamt 31 Patienten mit dokumentiertem aHUS wurden aufgenommen. 28 Patienten im Alter von 10 Monaten bis 17 Jahren wurden in das vollständige Analyseset eingeschlossen).

Studie an pädiatrischen Patienten mit aHUS

Bei dieser pädiatrischen Studie handelt es sich um eine 26-wöchige, fortlaufende, multizentrische, einarmige Phase-3-Studie an Kindern und Jugendlichen.

Insgesamt wurden 21 Patienten ohne Eculizumab-Vorbehandlung mit der dokumentierten Diagnose eines aHUS und Anhaltspunkten für eine TMA in die Studie aufgenommen; davon wurden 18 in das vollständige Analyseset eingeschlossen. Die Einschlusskriterien schlossen Patienten aus, die mit einer TMA aufgrund von TTP und STEC-HUS vorstellig wurden. Zwei Patienten erhielten eine Einzeldosis und ein Patient erhielt 2 Dosen; die Patienten brachen die Behandlung aber dann ab und wurden aus dem vollständigen Analyseset ausgeschlossen, weil das aHUS nicht bestätigt war. Das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn betrug insgesamt 22,2 kg; die Mehrheit der Patienten befand sich zu Studienbeginn in der Gewichtskategorie ≥ 10 bis < 20 kg. Die meisten Patienten (72,2 %) wiesen vor der Behandlung extrarenale (kardiovaskuläre, pulmonale, zentralnervöse, gastrointestinale, die Haut oder Skelettmuskulatur betreffende) Zeichen oder Symptome eines aHUS zu Studienbeginn auf. Zu Studienbeginn hatten 33,3 % (n = 6) der Patienten eine CKD in Stadium 5.

Insgesamt wurden 10 Patienten, die von Eculizumab zu Ravulizumab wechselten und eine dokumentierte aHUS-Diagnose sowie Anzeichen einer TMA aufwiesen, in die Studie aufgenommen. Es musste ein klinisches Ansprechen auf Eculizumab vorliegen, bevor die Patienten in die Studie aufgenommen wurden (d.h. LDH < 1,5 x ULN und Thrombozytenzahl ≥ 150.000/μl und eGFR > 30 ml/min/1,73 m²). Demzufolge gibt es keine Daten über die Anwendung von Ravulizumab bei Patienten, die nicht auf Eculizumab ansprechen.

Tabelle 11 zeigt die Ausgangsmerkmale von pädiatrischen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-312 aufgenommen wurden.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 9

Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wö-

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 9

Fortsetzung der Tabelle

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183		
Verbesserung ^a	32/47	
m/n	0,681 (0,529; 0,809)	
Anteil (95 %-KI)*		
Verschlechterung ^b	2/13	
m/n	0,154 (0,019; 0,454)	
Anteil (95 %-KI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Tag 183	Beobachteter Wert (n = 48)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 47)
Mittelwert (SD)	51,83 (39,162)	34,80 (35,454)
Median	40,00	29,00

Hinweis: n: Anzahl von Patienten mit verfügbaren Daten für eine bestimmte Untersuchung bei dem Besuchstermin an Tag 183. m: Anzahl von Patienten, die ein bestimmtes Kriterium erfüllen. Das Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD) wird anhand der Klassifikation der National Kidney Foundation für Stadien der chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease Stage) bestimmt. Stadium 5 gilt als schlechteste Kategorie, während Stadium 1 die beste Kategorie ist. Der Ausgangswert wird anhand der letzten verfügbaren eGFR vor Behandlungsbeginn ermittelt. Verbesserung/Verschlechterung: im Vergleich zum CKD-Stadium zu Studienbeginn. *Die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) basieren auf dem exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. ^aSchließt Patienten mit CKD- Stadium 1 zu Studienbeginn aus, weil bei ihnen keine Besserung möglich ist. ^bSchließt Patienten mit Stadium 5 zu Studienbeginn aus, da bei ihnen keine Verschlechterung möglich ist. Abkürzungen: eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate;; LDH = Laktatdehydrogenase; TMA = thrombotische Mikroangiopathie.

Tabelle 11: Demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale in Studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Statistik	Ravulizumab (ohne Vorbehandlung, N = 18)	Ravulizumab (Behandlungs- wechsel, N = 10)
Alterskategorie bei Erstinfusion (Jahre)	n (%)		
Geburt bis < 2 Jahre		2 (11,1)	1 (10,0)
2 bis < 6 Jahre		9 (50,0)	1 (10,0)
6 bis < 12 Jahre		5 (27,8)	1 (10,0)
12 bis < 18 Jahre		2 (11,1)	7 (70,0)
Geschlecht	n (%)		
Männlich		8 (44,4)	9 (90,0)
Ethnie ^a	n (%)		
Ureinwohner Nordamerikas (Indianer) oder Alaskas		1 (5,6)	0 (0,0)
Asiatisch		5 (27,8)	4 (40,0)
Schwarz oder Afroamerikaner		3 (16,7)	1 (10,0)
Weißhäutig		9 (50,0)	5 (50,0)
Unbekannt		1 (5,6)	0 (0,0)
Transplantation in der Vorgeschichte	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Thrombozyten (10 ⁹ /l) im Blut	Median (Min., Max.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hämoglobin (g/l)	Median (Min., Max.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (E/l)	Median (Min., Max.)	1963,0 (772; 4985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Median (Min., Max.)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Dialysepflichtigkeit zu Studienbeginn	n (%)	6 (33,3)	0 (0,0)

Hinweis: Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl der Patienten.

^a Auf die Patienten können mehrere Ethnien zutreffen.

Abkürzungen: aHUS = atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH = Laktatdehydrogenase; Max. = Maximum; Min. = Minimum.

chigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, festgestellt anhand der Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozyten $\geq 150 \times 10^9/l$ und LDH $\leq 246 E/l$) sowie eine

Besserung des Serumkreatinins von $\geq 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten mussten alle Kriterien für ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 2 verschiede-

nen Beurteilungen im Abstand von mindestens 4 Wochen (28 Tagen) und bei jeder zwischenzeitlichen Messung erfüllen.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei 14 der 18 nicht vorbehandelten Patienten (77,8%) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung festgestellt, wie es in Tabelle 12 gezeigt ist.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 10

Das vollständige Ansprechen der TMA während des Zeitraums für die Erstbeurteilung wurde in einer medianen Zeitdauer von 30 Tagen (15 bis 97 Tage) erzielt. Bei allen Patienten mit vollständigem Ansprechen der TMA blieb das Ansprechen während des gesamten Zeitraums für die Erstbeurteilung erhalten, wobei kontinuierliche Verbesserungen der Nierenfunktion beobachtet wurden. Nach Beginn der Ravulizumab-Behandlung war rasch ein Anstieg der mittleren Thrombozytenzahl mit einer Zunahme von $60,50 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $296,67 \times 10^9/l$ an Tag 8 zu beobachten, die bei allen anschließenden Besuchsterminen im Zeitraum für die Erstbeurteilung (26 Wochen) über $296 \times 10^9/l$ lag.

Drei weitere Patienten zeigten ein vollständiges Ansprechen der TMA, das nach dem 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung bestätigt wurde (das vollständige Ansprechen der TMA wurde an Tag 291, 297 und 353 festgestellt); somit zeigten 17 der 18 pädiatrischen Patienten (94,4%) (95 %-KI: 72,7%; 99,9%) ein vollständiges Ansprechen der TMA. Das Ansprechen individueller Komponenten erhöhte sich auf 17 von 18 Patienten (94,4%; 95 %-KI: 72,7%, 99,9%) für die Normalisierung der Thrombozytenzahl, auf 17 von 18 Patienten (94,4%; 95 %-KI: 72,7%, 99,9%) für die LDH-Normalisierung und auf 17 von 18 Patienten (94,4%; 95 %-KI: 72,7%, 99,9%) für die Besserung der Nierenfunktion.

Alle 6 Patienten, die bei Eintritt in die Studie dialysepflichtig waren, konnten die Dialysebehandlung absetzen. Bei fünf dieser Patienten war dies bereits spätestens an Tag 43 möglich. Kein Patient begann während der Studie eine Dialysebehandlung. Der größte Teil der Patientenpopulation (15/17) zeigte eine Besserung der CKD um 1 oder mehrere Stadien bis Tag 183; 14 Patienten zeigten eine Besserung um 2 oder mehr Stadien. Tabelle 13 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse für Studie ALXN1210-aHUS-312 zusammen.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 10

Bei Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt wurden, führte die Umstellung auf Ravulizumab zu einer Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle, wie an stabilen hämatologischen und renalen Parametern abzulesen ist, ohne offenbare Auswirkungen auf die Sicherheit.

Die Wirksamkeit von Ravulizumab bei der Behandlung von aHUS scheint bei pädiatrischen Patienten ähnlich zu sein wie bei erwachsenen Patienten.

Tabelle 12: Vollständiges Ansprechen der TMA und Analyse der Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung (ALXN1210-aHUS-312)

	Summe	Responder	
		n	Anteil (95 %-KI) ^a
Vollständiges Ansprechen der TMA	18	14	0,778 (0,524; 0,936)
Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA			
Normalisierung der Thrombozytenzahl	18	17	0,944 (0,727; 0,999)
Normalisierung von LDH	18	16	0,889 (0,653; 0,986)
Verbesserung des Serumkreatinins um ≥ 25 % gegenüber dem Ausgangswert	18	15	0,833 (0,586; 0,964)
Normalisierung der Blutwerte	18	16	0,889 (0,653; 0,986)

Hinweis: 1 Patient schied nach Behandlung mit 2 Dosen Ravulizumab aus der Studie aus.

^a Die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) für den Anteil basieren auf der asymptotischen Gaußschen Approximationsmethode mit Kontinuitätskorrektur.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LDH = Laktatdehydrogenase; TMA = thrombotische Mikroangiopathie.

Tabelle 13: Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse von Studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
	Beobachteter Wert (n = 17)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 17)
Hämatologische Parameter bei TMA, Tag 183		
Thrombozyten (10 ⁹ /l) im Blut		
Mittelwert (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Median	318,00	247,00
LDH (E/l) im Serum		
Mittelwert (SD)	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
Median	247,00	-1851,50
Anstieg des Hämoglobins um ≥ 20 g/l gegenüber dem Ausgangswert mit bestätigtem Ergebnis während des Zeitraums für die Erstbeurteilung		
m/N		16/18
Anteil (95 %-KI)*		0,889 (0,653; 0,986)
Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183		
Verbesserung ^a		
m/n		15/17
Anteil (95 %-KI)*		0,882 (0,636; 0,985)
Verschlechterung ^b		
m/n		0/11
Anteil (95 %-KI)*		0,000 (0,000; 0,285)
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Tag 183		
Beobachteter Wert (n = 17)		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 17)
Mittelwert (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Median	108,0	80,0

Hinweis: n: Anzahl von Patienten mit verfügbaren Daten für eine bestimmte Untersuchung beim Besuchstermin an Tag 183. m: Anzahl von Patienten, die ein bestimmtes Kriterium erfüllen. Das Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD) wird anhand der Klassifikation der National Kidney Foundation für Stadien der chronischen Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease Stage) bestimmt. Stadium 1 wird als die beste Kategorie betrachtet, während Stadium 5 als schlechteste Kategorie gilt. Der Ausgangswert wird anhand der letzten verfügbaren eGFR vor Behandlungsbeginn ermittelt. Verbesserung/Verschlechterung: Im Vergleich zum CKD-Stadium zu Studienbeginn.

*Die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) basieren auf dem exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.

^a Verbesserung schließt Patienten mit Stadium 1 zu Studienbeginn aus, da bei ihnen keine Besserung möglich ist; ^b Verschlechterung schließt Patienten mit Stadium 5 zu Studienbeginn aus, da bei ihnen keine Verschlechterung möglich ist.

Abkürzungen: eGFR = geschätzt glomeruläre Filtrationsrate; LDH = Laktatdehydrogenase; TMA = thrombotische Mikroangiopathie.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Da die Art der Anwendung von Ravulizumab eine intravenöse Infusion und die Darreichungsform eine Lösung ist, gilt die verabreichte Dosis als zu 100 % bioverfügbar. Die

Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) dauert voraussichtlich bis zum Ende der Infusion oder bis kurz nach Ende der Infusion. Therapeutische Steady-State-Arzneimittelkonzentrationen werden bereits nach der ersten Dosis erreicht.

Verteilung

Das mittlere (Standardabweichung [SD]) Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand (Steady State) bei Patienten mit PNH und aHUS, die nach dem untersuchten körpergewichtsbasierten Dosierungsschema behandelt wurden, betrug 5,35 (0,92) l bzw. 5,22 (1,85) l.

Biotransformation und Elimination

Als monoklonaler Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper wird Ravulizumab voraussichtlich auf die gleiche Weise wie jedes endogene IgG verstoffwechselt (über Abbauewege in kleine Peptide und Aminosäuren zerlegt) und unterliegt einer ähnlichen Elimination. Ravulizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metabolite. Die Mittelwerte (SD) für die terminale Eliminationshalbwertszeit bzw. die Clearance von Ravulizumab bei Patienten mit PNH und aHUS liegen bei 49,7 (8,9) Tagen bzw. 0,08 (0,022) l/Tag bzw. 51,8 (16,2) Tagen bzw. 0,08 (0,04) l/Tag.

Linearität/Nicht-Linearität

Über den untersuchten Bereich der Dosierung und des Dosierungsschemas hinweg wies Ravulizumab eine dosisproportionale und zeitlich lineare Pharmakokinetik (PK) auf.

Spezielle Patientengruppen

Körpergewicht

Das Körpergewicht ist eine signifikante Kovariable bei Patienten mit PNH und aHUS, die zu einer geringeren Bioverfügbarkeit bei schwereren Patienten führt. Die körpergewichtsbasierte Dosierung ist in Abschnitt 4.2, Tabelle 1 angegeben.

Es wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Ravulizumab in Bezug auf Geschlecht, ethnische Herkunft, Alter (geriatrische Patienten), Vorliegen einer Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Auf Basis einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde bei den untersuchten gesunden Probanden und Patienten mit PNH oder aHUS jedoch keine Auswirkung von Geschlecht, Alter, ethnischer Herkunft sowie Vorliegen einer Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung auf die PK von Ravulizumab festgestellt, weshalb Dosisanpassungen als nicht erforderlich angesehen werden.

Die Pharmakokinetik von Ravulizumab wurde bei aHUS-Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsbeeinträchtigungen, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, untersucht. In diesen Subpopulationen von Patienten, darunter auch Patienten mit Proteinurie, wurden keine Unterschiede in Bezug auf die pharmakokinetischen Parameter festgestellt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren mit Ravulizumab durchgeführt, es wurden jedoch reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mit einem murinen Surrogat-Antikörper zur Hemmung der Komplementaktivierung, BB5.1, durchgeführt. In den reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit dem murinen Ersatzantikörper wurden keine eindeutigen behandlungsbezogenen Auswir-

kungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei der Exposition von Muttertieren gegenüber dem Antikörper während der Organogenese wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelhernie unter 230 Nachkommen von Muttertieren, die den höheren Antikörperdosen (etwa dem Vierfachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von Ravulizumab, basierend auf einem Körpergewichtsvergleich) ausgesetzt waren, beobachtet; die Exposition erhöhte jedoch nicht den Fetusverlust oder die neonatale Sterblichkeit.

Es wurden keine Tierstudien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Ravulizumab durchgeführt.

Basierend auf nicht-klinischen Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Polysorbat 80
Arginin
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Natriumchlorid
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Bei der Verdünnung sollte als Verdünnungsmittel nur Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

18 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und bis zu 5 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

30 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C)
Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgröße mit einer Durchstechflasche.

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

3 ml steriles Konzentrat in einer Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit Stopfen und Siegel.

Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

11 ml steriles Konzentrat in einer Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit Stopfen und Siegel.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

30 ml steriles Konzentrat in einer Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit Stopfen und Siegel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden.

Die üblichen aseptischen Bedingungen sind zu beachten.

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wie folgt zubereiten:

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen wird basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt, siehe Abschnitt 4.2.
2. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen visuell überprüft werden; die Lösung sollte frei von Partikeln oder Präzipitat sein. Nicht verwenden, wenn Hinweise auf Partikel oder Präzipitat vorliegen.
3. Die berechnete Arzneimittelmenge wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe nachfolgende Referenztabellen zur Anwendung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.
5. Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung angewendet werden, außer sie wird bei 2 °C–8 °C gelagert. Wird die verdünnte Lösung bei 2 °C–8 °C gelagert, muss sie vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden. Die Mindest-Infusionsdauer ist Tabelle 3 zu entnehmen. Die Infusion muss

durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.

6. Wird das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet, dürfen die Lagerungszeiten bei 2 °C–8 °C nicht mehr als 24 Stunden bzw. bei Raumtemperatur nicht mehr als 5 Stunden betragen, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

Siehe Tabelle 14 und Tabelle 15 auf Seite 12

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden.

Die üblichen aseptischen Bedingungen sind zu beachten.

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wie folgt zubereiten:

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen wird basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt, siehe Abschnitt 4.2.
2. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen visuell überprüft werden; die Lösung sollte frei von Partikeln oder Präzipitat sein. Nicht verwenden, wenn Hinweise auf Partikel oder Präzipitat vorliegen.
3. Die berechnete Arzneimittelmenge wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe nachfolgende Referenztabellen zur Anwendung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.
5. Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung angewendet werden, außer sie wird bei 2 °C–8 °C gelagert. Wird die verdünnte Lösung bei 2 °C–8 °C gelagert, muss sie vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden. Die Mindest-Infusionsdauer ist Tabelle 4 zu entnehmen. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
6. Wird das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet, dürfen die Lagerungszeiten bei 2 °C–8 °C nicht mehr als 24 Stunden bzw. bei Raumtemperatur nicht mehr als 6 Stunden betragen, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

Siehe Tabelle 16 und Tabelle 17 auf Seite 12

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Tabelle 14: Referenztabelle zur Anwendung der Initialdosis von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Initialdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamtmenge (ml)
≥ 10 bis < 20	600	6	6	12
≥ 20 bis < 30	900	9	9	18
≥ 30 bis < 40	1.200	12	12	24
≥ 40 bis < 60	2.400	24	24	48
≥ 60 bis < 100	2.700	27	27	54
≥ 100	3.000	30	30	60

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verdünnt werden.

Tabelle 15: Referenztabelle zur Anwendung der Erhaltungsdosis von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Erhaltungsdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamtmenge (ml)
≥ 10 bis < 20	600	6	6	12
≥ 20 bis < 30	2.100	21	21	42
≥ 30 bis < 40	2.700	27	27	54
≥ 40 bis < 60	3.000	30	30	60
≥ 60 bis < 100	3.300	33	33	66
≥ 100	3.600	36	36	72

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt

^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verdünnt werden.

Tabelle 16: Referenztabelle zur Anwendung der Initialdosis von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Initialdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamt-volumen (ml)
≥ 10 bis < 20	600	60	60	120
≥ 20 bis < 30	900	90	90	180
≥ 30 bis < 40	1.200	120	120	240
≥ 40 bis < 60	2.400	240	240	480
≥ 60 bis < 100	2.700	270	270	540
≥ 100	3.000	300	300	600

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verdünnt werden.

Tabelle 17: Referenztabelle zur Verabreichung der Erhaltungsdosis von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Erhaltungsdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamt-volumen (ml)
≥ 10 bis < 20	600	60	60	120
≥ 20 bis < 30	2.100	210	210	420
≥ 30 bis < 40	2.700	270	270	540
≥ 40 bis < 60	3.000	300	300	600
≥ 60 bis < 100	3.300	330	330	660
≥ 100	3.600	360	360	720

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verdünnt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

18. November 2020

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt