

▼ 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 Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab, das mit einer rekombinanten DNA-Technologie in Zellkultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinesische Hamster Ovary, CHO) hergestellt wurde.

Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Natrium (5 mmol pro Durchstechflasche)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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).

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 erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene Patienten mit PNH

Das empfohlene Dosierungsschema bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) mit PNH 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. Die Erhaltungsdosen müssen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis. Das Dosierungsschema darf in Ein-

zelfällen 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.

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

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).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (> 65 Jahre alt)

Bei Patienten mit PNH 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 Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit einer 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

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. Ultomiris muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2- μ m-Filter verabreicht werden und ist nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion zu verabreichen.

Ultomiris muss vor der Verabreichung verdünnt und als intravenöse Infusion über einen Mindestzeitraum von 1,7 bis 2,4 Stunden, abhängig vom Körpergewicht, verabreicht werden (siehe Tabelle 2 unten).

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachverfolgbarkeit

Um die Nachverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten Name und Chargennummer des verabreichten Produktes eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht die Anwendung von Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung 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 geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab

Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)
≥ 40 bis < 60	2.400	3.000
≥ 60 bis < 100	2.700	3.300
≥ 100	3.000	3.600

Tabelle 2: Infusionsrate

Bereich des Körpergewichts (kg)	Initialdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 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 Zeitpunkt der Behandlung.

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 Impfpfehlungen 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-Informationenbroschüre und die Patientenkarte aushändigen.

Immunisierung

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, 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.

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. Bei mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelten Patienten, wurden schwerwiegende Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierter 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 kam es bei manchen PNH-Patienten zu leicht ausgeprägten und vorübergehenden Infusionsreaktionen (z. B. Schmerzen im unteren Rückenbereich und Abfall des Blutdrucks). Bei Fällen von Infusionsreaktionen und Anzeichen einer kardiovas-

kulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung sollte die Ravulizumab-Infusion unterbrochen und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Behandlungsabbruch

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 Verkleinerung des PNH-Klons oder plötzliche Abnahme des Hämoglobins oder erneutes Auftreten von Symptomen wie Fatigue, Hämoglobinurie, abdominaler 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 Hämolysen 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.

Natriumgehalt

Die Höchstdosis dieses Arzneimittels enthält nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung 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 sollten 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 abgesondert werden 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 sind Infektion der oberen Atemwege (sehr häufig), Nasopharyngitis (sehr häufig) und Kopfschmerz (sehr häufig). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten in klinischen Studien sind Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 auf Seite 3 sind die in klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit gemäß der folgenden Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); 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.

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. Beachten Sie den Abschnitt 4.4. bzgl. Informationen zur Vorbeugung und zur Behandlung bei Verdacht auf Meningokokkeninfektion. Meningokokkeninfektionen zeigten sich bei mit Ravulizumab-behandelten Patienten als Meningokokken-Sepsis. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Septikämie 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) wurde im Zusammenhang mit Ravulizumab nur über einen Fall (0,38 %) der Bildung eines therapiebedingten Anti-Drug-Antikörpers berichtet. Dieser Anti-Drug-Antikörper war transient und niedrig-titrig und korrelierte nicht mit dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen.

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 Komplement-

Tabelle 3: Nebenwirkungen

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

* Einschließlich Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis

aktivierung, 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. 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

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 nen-

nenswerte 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 ≥ 1,5 × 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 ≥ 3 × ULN auf, was ein direktes Maß für die intravaskuläre Hämolyse darstellt.

Die Tabelle 4 auf Seite 4 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.

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 von der Baseline, die Veränderung der Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score), den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse und den 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-Klonggröße betrug 60,05 %, die mittlere Gesamt-PNH-Granulozyten-Klonggröße betrug 83,30 % und die mittlere Gesamt-PNH-Monozyten-Klonggröße betrug 85,86 %.

Die Tabelle 5 auf Seite 5 zeigt die Merkmale bei Studienbeginn der PNH-Patienten, die in die Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten aufgenommen

Tabelle 4: 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.

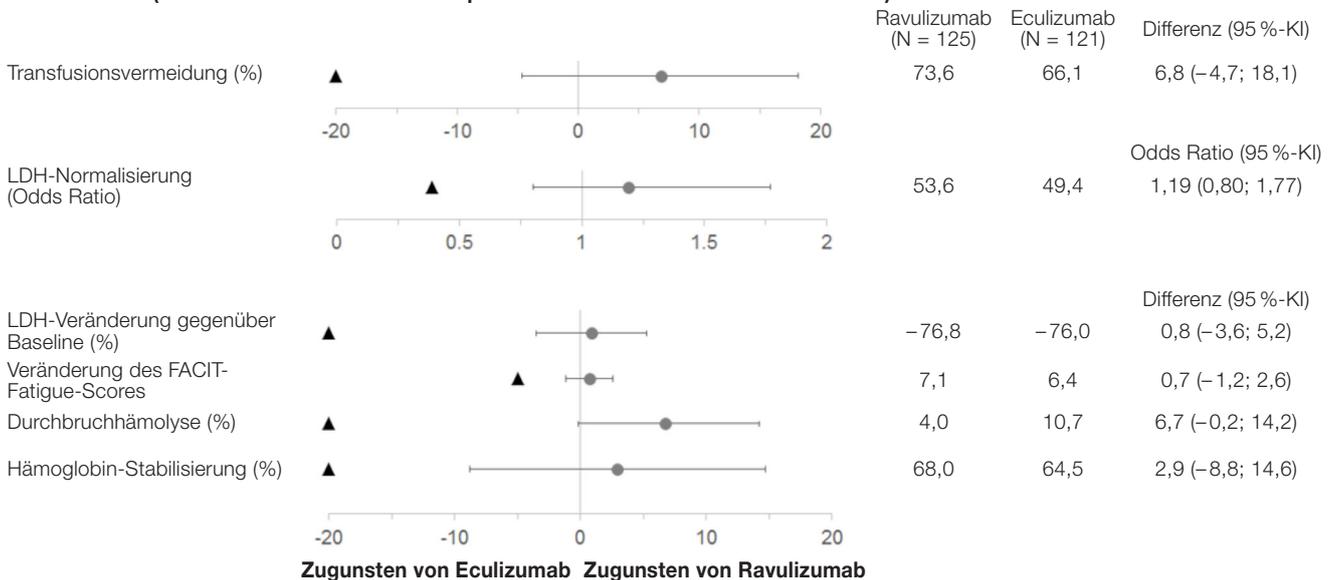
wurden; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine offensichtlichen, klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Der primäre Endpunkt war Hämolyse, gemessen an der prozentualen Veränderung der LDH-Werte gegenüber Baseline. Die sekundären Endpunkte umfassten den An-

teil 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-Kon-

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.

zentration von Baseline bis Tag 183, und bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (Abbildung 2).

Kinder und Jugendliche

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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Da die Art der Anwendung von Ravulizumab eine intravenöse Infusion ist 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, die nach dem untersuchten körperrgewichtsbasierten Dosierungsschema behandelt wurden, betrug 5,34 (0,92) l.

Biotransformation und Elimination

Als monoklonaler Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper wird Ravulizumab voraussichtlich auf die gleiche Weise wie jedes endogene IgG verstoffwechselt (über Abbauwege 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 liegen bei 49,7 (8,9) Tagen bzw. 0,003 (0,001) l/h.

Tabelle 5: 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 Erythrozytenkonzentraten/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 ^a	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.

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

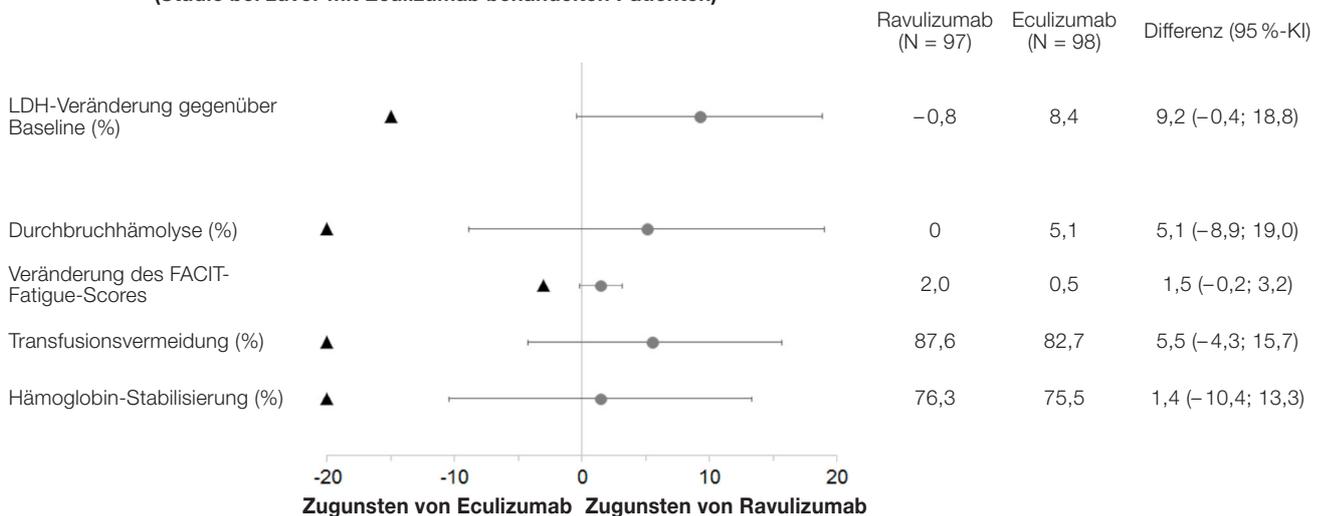
Körpergewicht

Bei Anwendung der gleichen Dosis wiesen schwerere Patienten mit PNH niedrigere mediane Ravulizumab-Konzentrationen im Serum auf als leichtere Patienten. Die kör-

pergewichtsbasierte 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

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.

PNH 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.

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 Auswirkungen 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

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
Dinatriumphosphat-Dihydrat
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 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

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.

Tabelle 6: Referenztabelle zur Verabreichung der Initialdosis

Körpergewicht (kg) ^a	Initialdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamtvolumen (ml)
≥ 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 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung verdünnt werden.

Tabelle 7: Referenztabelle zur Verabreichung der Erhaltungsdosis

Körpergewicht (kg) ^a	Erhaltungsdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamtvolumen (ml)
≥ 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 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung verdünnt werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgröße mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

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

Aseptische Kautelen beachten.

Ultomiris wie folgt zubereiten:

- Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen wird basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt, siehe Abschnitt 4.2.
- Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen visuell überprüft werden; die Lösung sollte frei von Partikeln und Präzipitat sein. Nicht verwenden, wenn Hinweise auf Partikel oder Präzipitat vorliegen.
- Die berechnete Arzneimittelmenge wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Injektionslösung als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe Tabellen 6 und 7 zur Verabreichung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
- Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.
- Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung verabreicht werden, außer sie wird bei 2–8°C gelagert. Wird die verdünnte Lösung bei 2–8°C gelagert, muss sie vor der Verabreichung Raumtemperatur erreichen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion

verabreichen. Die Mindest-Infusionsdauer ist den Tabellen 6 und 7 zur Verabreichung zu entnehmen. Die Infusion muss durch ein 0,2-µm-Filter verabreicht werden.

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1371/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
2. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

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