

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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 (Chinese 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).

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.

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab

Bereich des Körpergewichts (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.

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 (> 65 Jahre alt)

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 Patientenpopulation sind jedoch noch begrenzt.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

In klinischen Prüfungen bei aHUS waren Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung, einschließlich Dialyse-Patienten, eingeschlossen. In dieser Patientenpopulation 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

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

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

Bereich des Körpergewichts (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.

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.

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 3 unten).

Tabelle 3: Infusionsrate

Bereich des Körpergewichts (kg)	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 Zeitpunkt der Behandlung.

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 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 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 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-Informationsbroschüre 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 Impfeempfehlungen 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 Verkleinerung 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 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.

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:

- (i) 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; oder Anstieg des Serum-LDH um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der Ravulizumab-Behandlung (die Ergebnisse sollten durch eine zweite Messung bestätigt werden) oder

(ii) 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 in Abschnitt 4.2 beschriebenen Initial- und Erhaltungsdosis in Erwägung zu ziehen.

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 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 4 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 ($\geq 1/10$); 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.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
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

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.

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) 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.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 initiierende 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 $< 0,5 \mu\text{g/ml}$) am Ende der ersten Infusion beobachtet und über den gesamten 26-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten, und zwar bei allen Patienten. Eine sofortige und vollständige 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 $0,5 \mu\text{g/ml}$ 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 $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ (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 $< 10 \text{ g/dl}$), 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 $\geq 3 \times \text{ULN}$ auf, was ein direktes Maß für die intravaskuläre Hämolyse darstellt.

Die Tabelle 5 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.

Tabelle 5: Merkmale bei Studienbeginn in der Studie bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Ecilizumab (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-Klongröße	Median	33,6	34,2
Gesamt-PNH-Granulozyten-Klongröße	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)

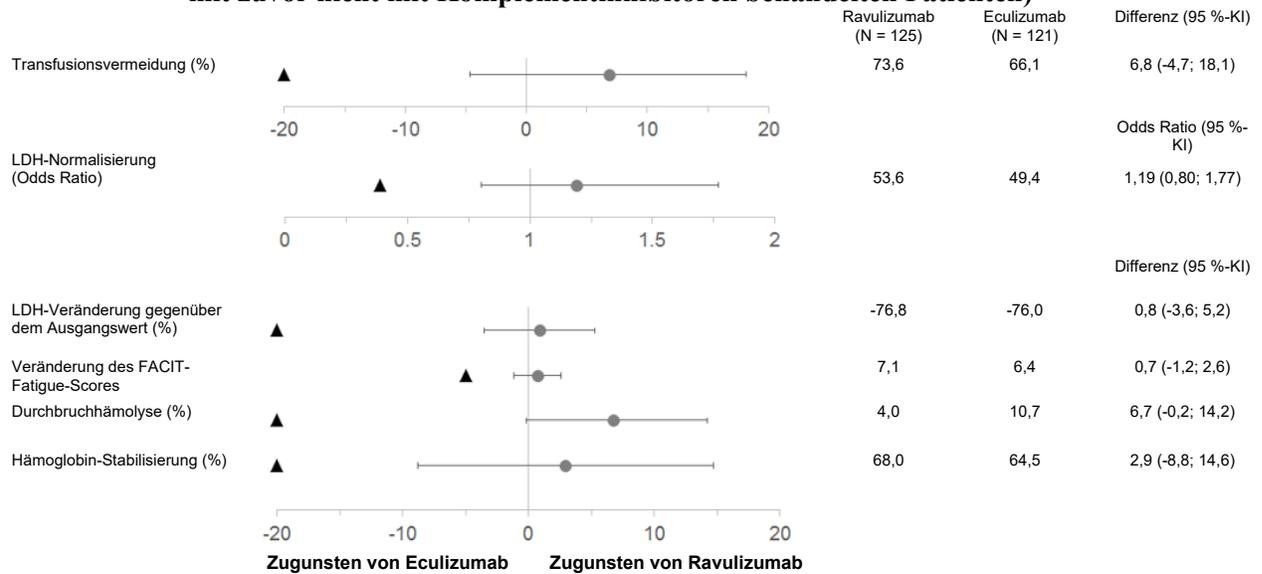
^a Basierend auf Krankengeschichte.

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

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 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 Ecilizumab nicht unterlegen (Abbildung 1).

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.

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 6 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.

Tabelle 6: 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)

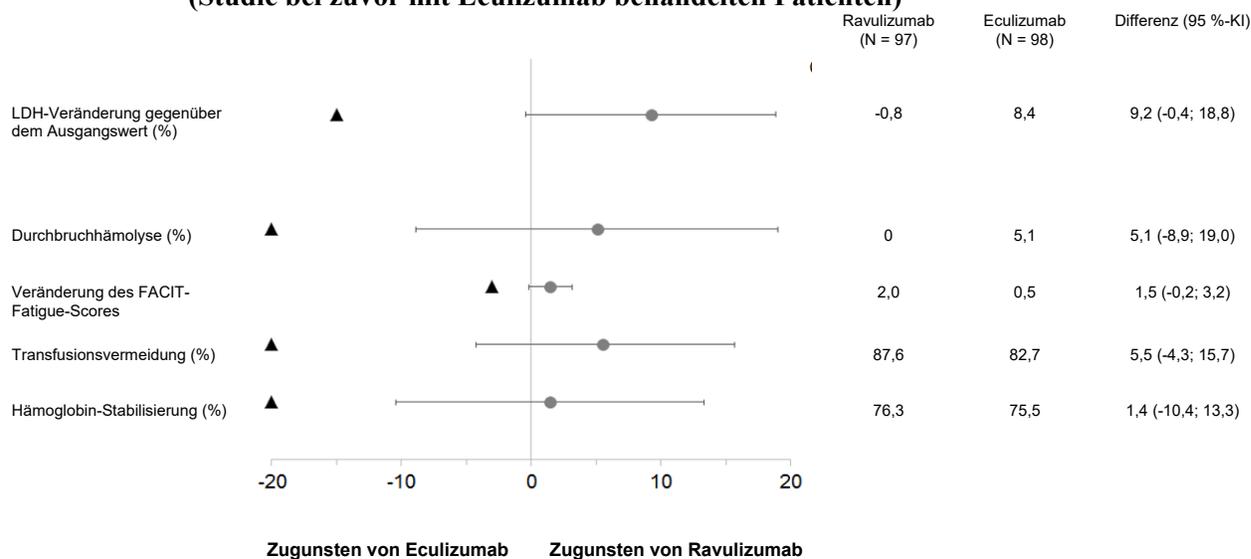
^a Basierend auf Krankengeschichte.

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

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).

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.

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

Tabelle 7: 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 Asiatisch Weißhäutig Sonstige	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 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.

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 ≤ 246 U/l) und eine Verbesserung des Serumkreatinins um ≥ 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 8 gezeigt ist.

Tabelle 8: 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.

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 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 9 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse von Studie ALXN1210-aHUS-311 zusammen.

Tabelle 9: Sekundäres Wirksamkeitsergebnis für Studie ALXN1210-aHUS-311

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
	Beobachteter Wert (n = 48)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 48)
Hämatologische Parameter bei TMA, Tag 183		
Thrombozyten ($10^9/L$) im Blut		
Mittelwert (SD)	237,96 (73,528)	114,79 (105,568)
Median	232,00	125,00
LDH (U/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)
Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183		
Verbesserung ^a		
m/n		32/47
Anteil (95 %-KI)*		0,681 (0,529; 0,809)
Verschlechterung ^b		
m/n		2/13
Anteil (95 %-KI)*		0,154 (0,019; 0,454)
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.

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 $\geq 150.000/\mu\text{l}$ 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 10 zeigt die Ausgangsmerkmale von pädiatrischen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-312 aufgenommen wurden.

Tabelle 10: 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 (U/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.

Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, festgestellt anhand der Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozyten $\geq 150 \times 10^9/l$ und LDH ≤ 246 U/l) sowie eine Besserung des Serumkreatinins von ≥ 25 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten mussten alle Kriterien 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 14 der 18 nicht vorbehandelten Patienten (77,8 %) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung festgestellt, wie es in Tabelle 11 gezeigt ist.

Tabelle 11: 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.

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 12 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse für Studie ALXN1210-aHUS-312 zusammen.

Tabelle 12: 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)		
Median	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
LDH (U/l) im Serum	318,00	247,00
Mittelwert (SD)		
Median	262,41 (59,995)	-2044,13 (1328,059)
	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.

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.

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 körperrgewichtsbasierten 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 Abbauege 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 körperrgewichtsbasierte 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 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.

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.

Die üblichen aseptischen Bedingungen sind zu beachten.

Ultomiris 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 und 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 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe nachfolgende Referenztabelle zur Verabreichung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Nach Verdünnung beträgt die endgültige Konzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.
5. 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 Tabelle 13 zu entnehmen. Die Infusion muss durch ein 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
6. 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.

Tabelle 13: Referenztabelle zur Verabreichung der Initialdosis

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	1200	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 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden.

Tabelle 14: Referenztabelle zur Verabreichung der Erhaltungsdosis

Körpergewicht (kg) ^a	Erhaltungsdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamtvolumen (ml)
≥ 10 bis < 20	600	60	60	120
≥ 20 bis < 30	2100	210	210	420
≥ 30 bis < 40	2700	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 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden.

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: 02. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Patheon Biologics LLC
4766 La Guardia Drive
St. Louis, Missouri 63134
VEREINIGTE STAATEN

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Alexion Pharma International Operations Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility (ADMF)
College Business and Technology Park
Blanchardstown Road North
Dublin 15
IRLAND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sich vor der Markteinführung von Ultomiris mit den zuständigen nationalen Behörden der einzelnen Mitgliedstaaten über Inhalt und Format des Programms hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes – einschließlich Kommunikationsmedien, Vertriebsmodalitäten und andere Aspekte des Programms – abzustimmen.

Das Programm hinsichtlich Schulung und eines kontrollierten Arzneimittel-Vertriebes zielt auf die Schulung und Anleitung von Ärzten/Patienten in Hinblick auf Erkennung engmaschiger Überwachung und/oder ein ordnungsgemäßes Management von ausgewählten Sicherheitsbedenken in Zusammenhang mit Ultomiris.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, alle Ärzte und Patienten, die Ultomiris voraussichtlich verschreiben, ausgeben und anwenden, Zugang zu folgenden über Fachverbände vertriebene Schulungsmaterialien haben bzw diese erhalten:

- Schulungsmaterialien für Ärzte
- Informationspaket für Patienten

Die Schulungsmaterialien für Ärzte müssen enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Eine Richtlinie für Ärzte

Die Richtlinie für Ärzte muss die folgenden Schlüsselemente enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels bei PNH-Patienten, schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach dem Absetzen von Ravulizumab, Immunogenität, schwere Infektionen, Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko für Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Alle Patienten müssen auf Anzeichen einer Meningitis überwacht werden.
- Die Notwendigkeit einer Impfung von Patienten gegen *N. meningitidis* zwei Wochen vor Behandlungsbeginn mit Ravulizumab und/oder einer Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität und Ratschläge zur Überwachung nach der Infusion.
- Das Risiko einer Entwicklung von Antikörpern gegen Ravulizumab.
- Es liegen keine klinischen Daten zur Exposition während der Schwangerschaft vor. Ravulizumab sollte Schwangeren nur gegeben werden, wenn es eindeutig erforderlich ist. Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach. Während der Behandlung und bis zu acht Monate danach darf nicht gestillt werden.
- Risiko für eine schwere Hämolyse nach Absetzen von Ravulizumab und bei einer Verzögerung bei der Verabreichung, die damit verbundenen Kriterien, die erforderliche Überwachung nach der Behandlung und Empfehlungen für das Management (nur PNH).
- Risiko für schwere TMA-Komplikationen nach dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab, die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und die Empfehlungen zu Überwachung und Management (nur PNH).
- Die Notwendigkeit, die Patienten zu informieren und sicherzustellen, dass diese die

Informationen verstanden haben:

- Das Risiko einer Behandlung mit Ravulizumab (einschließlich der potenziellen Risiken für schwere Infektionen)
- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und welche Maßnahmen zu ergreifen sind
- Die Richtlinien für Patienten/Eltern und deren Inhalt
- Die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird
- Die Notwendigkeit von Impfungen/einer Antibiotikaprophylaxe vor der Behandlung
- Die Aufnahme in das PNH-Register und das aHUS-Register
- Einzelheiten über das PNH-Register, das aHUS-Register und wie Patienten dort eingetragen werden

Das Informationspaket für Patienten/Eltern muss enthalten:

- Packungsbeilage
- Eine Richtlinie für Patienten
- Eine Richtlinie für Eltern (nur aHUS)
- Eine Patienten-Sicherheitskarte

Die Richtlinie für Patienten muss die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:

- Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Hämolyse nach Absetzen des Arzneimittels bei PNH-Patienten, schwere TMA-Komplikationen bei aHUS-Patienten nach dem Absetzen von Ravulizumab, Immunogenität, schwere Infektionen, Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, Anwendung bei Frauen während Schwangerschaft und Stillzeit.
- Die Behandlung mit Ravulizumab erhöht das Risiko von Infektionen durch *N. meningitidis*.
- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion und die Notwendigkeit, dringend einen Arzt zu konsultieren.
- Die Patientenkarte und die Notwendigkeit, die Patientenkarte immer mit sich zu führen und jedem behandelnden medizinischen Fachpersonal mitzuteilen, dass er/sie mit Ravulizumab behandelt wird.
- Die Notwendigkeit einer Meningokokken-Impfung vor der Behandlung und/oder einer Antibiotikaprophylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität mit Ravulizumab, einschließlich Anaphylaxie, und die Notwendigkeit der klinischen Überwachung nach der Infusion.
- Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei gebärfähigen Frauen während der Behandlung und bis zu acht Monate danach, und dass während der Behandlung und bis zu acht Monate danach nicht gestillt werden darf.
- Das Risiko für eine schwere Hämolyse nach dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab, die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und die Empfehlung, vor dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab den verordnenden Arzt zu konsultieren (nur PNH).
- Risiko für schwere TMA-Komplikationen nach dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab, die damit verbundenen Anzeichen und Symptome und die Empfehlung, vor dem Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab den verordnenden Arzt zu konsultieren (nur aHUS).
- Potenzielle Risiken für schwere Infektionen, die nicht durch Neisseria verursacht werden, sowie für Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten, die mit Ravulizumab behandelt werden.
- Aufnahme in das PNH-Register und das aHUS-Register.
- Die Richtlinie für Eltern (die zusammen mit der Richtlinie für Patienten bereitgestellt wird) muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:
- Hinweise auf die Risiken einer Meningokokkeninfektion und schwerwiegenden Infektion bei Säuglingen und Kindern.

Die Patienten-Sicherheitskarte muss folgende Schlüsselinformationen enthalten:

- Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion

- Der Warnhinweis, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten
- Information, dass der Patient Ravulizumab erhält
- Kontaktdaten, unter denen medizinisches Fachpersonal weitere Informationen erhält
- Die Patienten-Sicherheitskarte soll bis 8 Monate nach der letzten Dosis von Ravulizumab aufbewahrt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährlich Erinnerungsschreiben an die behandelnden Ärzte oder bestellenden Apotheker verschicken, damit diese die Notwendigkeit einer (Nach-)Impfung gegen *Neisseria meningitidis* ihrer mit Ravulizumab behandelten Patienten überprüfen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass in jedem einzelnen Mitgliedstaat, in dem Ultomiris vermarktet wird, ein System für einen kontrollierten Arzneimittel-Vertrieb etabliert ist, das über das Maß von routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung hinaus geht. Vor der Ausgabe des Produktes müssen folgende Anforderungen erfüllt sein:

- Vorlage einer schriftlichen Bestätigung über die Impfung des Patienten gegen alle vorhandenen Meningokokken-Serotypen von *N. meningitidis* und/oder einer prophylaktischen Antibiotikabehandlung entsprechend der nationalen Impfleitlinie.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Etikett des Umkartons

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ravulizumab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche à 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab.

Nach der Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung beträgt die endgültige Konzentration der Lösung 5 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Nähere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1371/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

Durchstechflasche aus Glas Typ I für den Einmalgebrauch

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ravulizumab
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30 ml
5 mg/ml nach Verdünnung

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ultomiris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ravulizumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ultomiris und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ultomiris beachten?
3. Wie ist Ultomiris anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ultomiris aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ultomiris und wofür wird es angewendet?

Was ist Ultomiris?

Ultomiris ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Ravulizumab enthält und zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als monoklonale Antikörper bezeichnet werden und die an ein bestimmtes Ziel im Körper binden. Ravulizumab wurde entwickelt, um an das Komplementprotein C5 zu binden, das Teil des so genannten „Komplementsystems“ ist und zum Abwehrsystem des Körpers gehört.

Wofür wird Ultomiris angewendet?

Ultomiris wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems angewendet, die als paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bezeichnet wird. Bei Patienten mit PNH ist das Komplementsystem überaktiv und greift die roten Blutkörperchen an, was eine erniedrigte Anzahl von Blutzellen (Anämie), Müdigkeit, eingeschränkte Funktionsfähigkeit, Schmerzen, Bauchschmerzen, dunklen Urin, Kurzatmigkeit, Schluckbeschwerden, Erektionsstörungen und Blutgerinnsel zur Folge haben kann. Durch die Bindung und die Blockade des C5-Proteins kann dieses Arzneimittel die Komplementproteine daran hindern, die roten Blutkörperchen anzugreifen und so die Symptome der Krankheit kontrollieren.

Ultomiris wird auch zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit einer Erkrankung des Blutsystems und der Nieren angewendet, die als atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) bezeichnet wird. Bei Patienten mit aHUS können Entzündungen der Nieren und Blutgefäße vorliegen, wodurch auch die Blutplättchen beeinträchtigt werden, was eine erniedrigte Anzahl von Blutzellen (Thrombozytopenie und Anämie), eine eingeschränkte oder fehlende Nierenfunktion, Blutgerinnsel, Müdigkeit und eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit zur Folge haben kann. Ultomiris kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und ihn daran hindern, seine eigenen verwundbaren Blutgefäße anzugreifen und zu zerstören, und so die Krankheitssymptome, einschließlich der Nierenschädigung, kontrollieren.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ultomiris beachten?

Ultomiris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ravulizumab, von der Maus stammende Proteine, andere monoklonale Antikörper oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie nicht gegen Meningokokkeninfektion geimpft sind.
- wenn Sie an einer Meningokokkeninfektion erkrankt sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Ultomiris anwenden.

Warnhinweis zu Meningokokken- und anderen *Neisseria*-Infektionen

Da dieses Arzneimittel das Komplementsystem blockiert, das Teil der Körperabwehr gegen Infektionen ist, erhöht die Anwendung von Ultomiris Ihr Risiko für eine durch *Neisseria meningitidis* verursachte Meningokokkeninfektion. Dabei handelt es sich um eine schwere Infektion der Hirnhäute, die sich im Blut und Körper ausbreiten kann (Blutvergiftung/Sepsis).

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie mit der Anwendung von Ultomiris beginnen, um sicherzustellen, dass Sie spätestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn eine Impfung gegen *Neisseria meningitidis* erhalten. Falls Sie nicht 2 Wochen im Voraus geimpft werden können, wird Ihr Arzt für den Zeitraum bis 2 Wochen nach der Impfung Antibiotika verschreiben, um das Risiko einer Infektion zu verringern. Sorgen Sie dafür, dass Ihr Meningokokken-Impfstatus aktuell ist. Außerdem sollten Sie sich darüber im Klaren sein, dass eine Impfung diese Art von Infektion unter Umständen nicht immer verhindern kann. Unter Berücksichtigung nationaler Empfehlungen könnte Ihr Arzt der Ansicht sein, dass für Sie zusätzliche Maßnahmen zur Verhinderung der Infektion erforderlich sind.

Symptome einer Meningokokkeninfektion

Weil eine schnelle Feststellung und Behandlung einer Meningokokkeninfektion bei Patienten, die Ultomiris erhalten, wichtig ist, wird Ihnen eine „Patientenkarte“ ausgehändigt, die Sie stets bei sich tragen sollten und auf der typische Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion/-Blutvergiftung aufgelistet sind.

Falls eines der folgenden Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt informieren:

- Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen und Fieber
- Kopfschmerzen mit einem steifen Nacken oder steifen Rücken
- Fieber
- Fieber und Hautausschlag
- Verwirrtheit
- Muskelschmerzen mit grippeähnlichen Symptomen
- lichtempfindliche Augen

Behandlung einer Meningokokkeninfektion auf Reisen

Wenn Sie in eine Gegend reisen, wo Sie Ihren Arzt nicht erreichen können oder wo es vorübergehend keine Möglichkeit einer ärztlichen Behandlung gibt, könnte Ihnen Ihr Arzt ein Rezept für ein Antibiotikum gegen *Neisseria meningitidis* ausstellen, das Sie dann bei sich haben. Falls eines der oben aufgeführten Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie das Antibiotikum wie verschrieben einnehmen. Sie sollten daran denken, dass Sie dann dennoch schnellstmöglich einen Arzt aufsuchen sollen, auch wenn es Ihnen nach Einnahme des Antibiotikums besser geht.

Infektionen

Informieren Sie vor Beginn der Behandlung mit Ultomiris Ihren Arzt, wenn Sie an Infektionen leiden.

Infusionsreaktionen

Wenn Ultomiris verabreicht wird, kann es bei Ihnen zu Infusionsreaktionen, wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen und infusionsbedingten Schmerzen, kommen.

Kinder und Jugendliche

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden.

Anwendung von Ultomiris zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Gebärfähige Frauen

Es ist nicht bekannt, ob das Arzneimittel Auswirkungen auf ungeborene Kinder hat. Frauen, die schwanger werden können, sollten daher während der Behandlung und für bis zu 8 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft/Stillzeit

Die Anwendung von Ultomiris während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Ultomiris enthält Natrium.

Die Höchstdosis dieses Arzneimittels enthält nach Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung 2,65 g Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro 720 ml. Dies entspricht 133 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

Dies sollten Sie berücksichtigen, wenn Sie eine natriumkontrollierte Diät einhalten.

3. Wie ist Ultomiris anzuwenden?

Mindestens 2 Wochen, bevor Sie die Behandlung mit Ultomiris beginnen, wird Ihr Arzt Ihnen einen Impfstoff gegen Meningokokkeninfektionen verabreichen, falls dies nicht bereits zuvor geschehen ist oder Ihr Impfschutz aufgefrischt werden muss. Wenn Sie nicht mindestens 2 Wochen vor Beginn der Ultomiris-Behandlung geimpft werden können, wird Ihr Arzt Ihnen Antibiotika verschreiben, um das Infektionsrisiko bis 2 Wochen nachdem Sie geimpft wurden zu reduzieren.

Wenn Ihr Kind jünger als 18 Jahre ist, wird Ihr Arzt es gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen impfen (sofern dies noch nicht erfolgt ist), wie es die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe vorsehen.

Hinweise zur richtigen Anwendung

Ultomiris wird als Infusion in eine Vene gegeben. Die Infusion wird ungefähr 2 Stunden dauern.

Ihre Dosis wird basierend auf Ihrem Körpergewicht, wie in Tabelle 1 dargestellt, von Ihrem Arzt festgelegt. Ihre erste Dosis ist die so genannte Initialdosis. Zwei Wochen nach Erhalt Ihrer Initialdosis, wird Ihnen eine Erhaltungsdosis von Ultomiris verabreicht, die dann bei Patienten mit einem Körpergewicht über 20 kg einmal alle 8 Wochen wiederholt wird und bei Patienten mit einem Körpergewicht unter 20 kg alle 4 Wochen.

Falls Sie zuvor schon einmal ein anderes Arzneimittel gegen PNH und aHUS mit Namen Soliris erhalten haben, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Soliris-Infusion gegeben werden.

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ultomiris

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)
10 bis weniger als 20	600	600
20 bis weniger als 30	900	2.100
30 bis weniger als 40	1.200	2.700
40 bis zu 60	2.400	3.000
60 bis zu 100	2.700	3.300
über 100	3.000	3.600

Wenn Sie eine größere Menge von Ultomiris erhalten, als Sie sollten

Wenn Sie vermuten, dass Ihnen versehentlich eine höhere Dosis von Ultomiris als verordnet gegeben wurde, sprechen Sie bitte sofort mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie einen Termin für die Verabreichung von Ultomiris vergessen haben

Falls Sie einen Behandlungstermin vergessen haben, wenden Sie sich bitte sofort an Ihren Arzt und beachten Sie den nachfolgenden Abschnitt „Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris abbrechen“.

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei PNH abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass Ihre PNH-Symptome mit einem höheren Schweregrad zurückkehren. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen mit Ihnen besprechen und Ihnen die Risiken erläutern. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand mindestens 16 Wochen lang engmaschig überwachen.

Zu den Risiken des Absetzens von Ultomiris zählt unter anderem eine vermehrte Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen, die Folgendes verursachen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Brustkorbschmerz oder Angina,
- einen Anstieg Ihres Serum-Kreatininspiegels (Probleme mit den Nieren) oder
- Thrombose (Blutgerinnsel).

Wenn Sie irgendwelche dieser Symptome haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei aHUS abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass Ihre aHUS-Symptome zurückkehren. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen mit Ihnen besprechen und Ihnen die Risiken erläutern. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand engmaschig überwachen.

Zu den Risiken des Absetzens von Ultomiris zählt unter anderem eine vermehrte Schädigung Ihrer kleinen Blutgefäße, die Folgendes verursachen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine deutliche Zunahme der Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen,
- verminderte Harnausscheidung (Probleme mit den Nieren),
- einen Anstieg Ihres Serum-Kreatininspiegels (Probleme mit den Nieren),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Sehstörungen,
- Brustkorbschmerz oder Angina,
- Kurzatmigkeit oder
- Thrombose (Blutgerinnsel).

Wenn Sie irgendwelche dieser Symptome haben, kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Ihr Arzt wird vor der Behandlung die möglichen Nebenwirkungen mit Ihnen besprechen und Ihnen die Risiken und den Nutzen von Ultomiris erläutern.

Die schwerwiegendste Nebenwirkung war Meningokokkeninfektion/-Sepsis. Sollten Sie irgendwelche der Symptome einer Meningokokkeninfektion (siehe Symptome einer Meningokokkeninfektionen in Abschnitt 2) bemerken, sollten Sie sofort Ihren Arzt darüber informieren.

Wenn Sie sich über die nachfolgenden Nebenwirkungen nicht sicher sind, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

Sehr häufig (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerz
- Übelkeit, Durchfall, Infektion der oberen Atemwege
- Schnupfen (Nasopharyngitis)
- Fieber, Müdigkeit

Häufig (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwindelgefühl
- Bauchschmerzen, Erbrechen, Magenbeschwerden nach dem Essen (Verdauungsstörungen)
- Hautausschlag, juckende Haut (Pruritus)
- Rückenschmerzen, Gelenkschmerz (Arthralgie), Muskelschmerz (Myalgie) und Muskelspasmen
- Grippeartige Erkrankung, Müdigkeit (Asthenie)

Gelegentlich (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Meningokokkeninfektion
- Schüttelfrost

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ultomiris aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

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

Nach der Verdünnung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, bzw. innerhalb von 24 Stunden bei Aufbewahrung im Kühlschrank oder innerhalb von 6 Stunden bei Raumtemperatur.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ultomiris enthält

- Der Wirkstoff ist Ravulizumab (300 mg/30 ml in einer Durchstechflasche entsprechend 10 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat
 - Dinatriumphosphat-Dihydrat
 - Natriumchlorid
 - Polysorbat 80Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Dieses Arzneimittel enthält Natrium (siehe Abschnitt 2 „Ultomiris enthält Natrium“).

Wie Ultomiris aussieht und Inhalt der Packung

Ultomiris wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angeboten (30 ml in einer Durchstechflasche – Packungsgröße: 1).

Ultomiris ist eine klare bis durchscheinende, praktisch partikelfreie Lösung mit einer leicht weißlichen Farbe.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Alexion Pharma International Operations
Unlimited Company
Alexion Dublin Manufacturing Facility
College Business and Technology Park
Blanchardstown Rd North
Dublin 15 R925
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Anwendung für medizinisches Fachpersonal Handhabung von Ultomiris

1- Wie wird Ultomiris bereitgestellt?

Jede Durchstechflasche mit Ultomiris enthält 300 mg Wirkstoff in 30 ml Arzneimittellösung.

2- Vor der Verabreichung

Die Verdünnung sollte unter Beachtung ordnungsgemäßer Arbeitstechniken, insbesondere im Hinblick auf Sterilität, durchgeführt werden.

Ultomiris sollte von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Kautelen für die Verabreichung zubereitet werden.

- Die Ultomiris-Lösung visuell im Hinblick auf Partikel und Verfärbungen überprüfen.
- Die benötigte Menge Ultomiris aus der (den) Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen.
- Die empfohlene Dosis in einen Infusionsbeutel überführen.
- Ultomiris auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml (Anfangskonzentration geteilt durch zwei) verdünnen, dazu die entsprechende Menge Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung gemäß den Anweisungen in der nachfolgenden Tabelle zur Infusion hinzugeben.

Tabelle 1: Referenztable zur Verabreichung der Initialdosis

Körpergewicht (kg) ^a	Initialdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamt-volumen (ml)	Mindest-Infusionsdauer Minuten (Stunden)
≥ 10 bis < 20	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 bis < 30	900	90	90	180	86 (1,5)
≥ 30 bis < 40	1.200	120	120	240	77 (1,3)
≥ 40 bis < 60	2.400	240	240	480	114 (1,9)
≥ 60 bis < 100	2.700	270	270	540	102 (1,7)
≥ 100	3.000	300	300	600	108 (1,8)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt

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

Tabelle 2: Referenztable zur Verabreichung der Erhaltungsdosis

Körpergewicht (kg) ^a	Erhaltungsdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels ^b (ml)	Gesamt-volumen (ml)	Mindest-Infusionsdauer Minuten (Stunden)
≥ 10 bis < 20	600	60	60	120	113 (1,9)
≥ 20 bis < 30	2.100	210	210	420	194 (3,3)
≥ 30 bis < 40	2.700	270	270	540	167 (2,8)
≥ 40 bis < 60	3.000	300	300	600	140 (2,4)
≥ 60 bis < 100	3.300	330	330	660	120 (2,0)
≥ 100	3.600	360	360	720	132 (2,2)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt

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

- Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Ultomiris-Lösung leicht hin- und herbewegen, um sicherzustellen, dass das Arzneimittel und das Verdünnungsmittel gut vermischt werden. Ultomiris sollte nicht geschüttelt werden.
- Die verdünnte Lösung vor der Verabreichung an der Umgebungsluft für etwa 30 Minuten auf Raumtemperatur (18 °C - 25 °C) erwärmen lassen.
- Die verdünnte Lösung darf nicht im Mikrowellengerät oder mit einer anderen Wärmequelle als der Umgebungstemperatur erwärmt werden.

- Nicht verbrauchten Rest in der Durchstechflasche entsorgen, da das Arzneimittel keine Konservierungsmittel enthält.
- Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung verabreicht werden. 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.

3- Verabreichung

- Ultomiris nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen.
- Ultomiris sollte nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die verdünnte Ultomiris-Lösung ist über einen Zeitraum von ungefähr 2 Stunden als intravenöse Infusion mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe zu verabreichen. Es ist nicht erforderlich, die verdünnte Ultomiris-Lösung während der Verabreichung vor Licht zu schützen.

Der Patient sollte nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Verabreichung von Ultomiris ein unerwünschtes Ereignis auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgebrochen werden.

4- Besondere Handhabung und Lagerung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ÄHNLICHKEIT UND AUSNAHMEREGLUNG

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur:

- **Ähnlichkeit**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, Ultomiris des Arzneimittels dem (den) zugelassenen Arzneimittel(n) für seltene Leiden im Sinne von Artikel 3 der Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission ähnlich ist.

- **Ausnahmeregelung**

Der CHMP ist der Ansicht, dass, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird, gemäß Artikel 8 der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 die folgende(n) Ausnahmeregelung(en), die in Artikel 8 Absatz 3 der genannten Verordnung festgelegt ist(sind), gilt(gelten):

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Soliris hat dem Antragsteller seine Zustimmung gegeben.