

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat).

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit 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).

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit 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).

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG.

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, Nierenerkrankungen oder neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene Patienten mit PNH, aHUS oder gMG

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

Das Dosierungsschema darf in Einzelfällen um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauf folgende

Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.

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

Siehe Tabelle 1

Ergänzungsdosis nach Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) oder intravenösem Immunglobulin (IVIg)

Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) und intravenöses Immunglobulin (IVIg) senken nachweislich die Ravulizumab-Serumspiegel. Bei Behandlungen wie PE, PP oder IVIg ist eine zusätzliche Dosis Ravulizumab erforderlich (Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

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).

Bei Patienten mit gMG wurde die Behandlung mit Ravulizumab nur im Rahmen der chronischen Anwendung untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Ravulizumab wurde bei gMG-Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit PNH, aHUS oder gMG 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. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen zu Ravulizumab bei älteren Patienten mit PNH oder aHUS in klinischen Studien vor.

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg.

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

* Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

Leberfunktionsbeeinträchtigung

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS und einem Körpergewicht ≥ 40 kg werden gemäß den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene behandelt (Tabelle 1). Die nach dem Körpergewicht bemessenen Dosen und Dosierungsintervalle für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg sind in Tabelle 3 gezeigt.

Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden, sollte die Initialdosis von Ravulizumab 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion gegeben werden. Die anschließenden Erhaltungsdosen sollten auf der Grundlage eines körpertgewichtsbasierten Dosierungsschemas, wie es in Tabelle 3 gezeigt ist, ab 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben werden.

Siehe Tabelle 3

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.

Ravulizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und einem Körpergewicht unter 30 kg nicht untersucht. Die Dosierung von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 30 kg stützt sich auf die bei Kindern und Jugendlichen mit aHUS angewendete Dosierung und basiert auf den pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Daten, die für mit Ravulizumab behandelte aHUS- und PNH-Patienten verfügbar sind.

Ravulizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen mit gMG nicht untersucht.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

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

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

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

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml-Durchstechflaschen (100 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der Ver-

dünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben (siehe nachstehende Tabellen 4 und 5).

Siehe Tabelle 4 auf Seite 2 und Tabelle 5 auf Seite 3

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 30-ml-Durchstechflaschen (10 mg/ml) angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 22 bis 194 Minuten (0,4 bis 3,3 Stunden), abhängig vom Körpergewicht, gegeben (siehe nachstehende Tabellen 6 und 7).

Siehe Tabellen 6 und 7 auf Seite 3

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 ausgeheilte Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Char-

Tabelle 2: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach PP, PE oder IVIg

Körpergewicht (kg)	Zuletzt gegebene Ravulizumab-Dosis (mg)	Ergänzungsdosis (mg) nach jedem PE oder jeder PP	Ergänzungsdosis (mg) nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus
≥ 40 bis < 60	2.400	1.200	600
	3.000	1.500	
≥ 60 bis < 100	2.700	1.500	600
	3.300	1.800	
≥ 100	3.000	1.500	600
	3.600	1.800	
Zeitpunkt der Ergänzungsdosis Ravulizumab		Innerhalb von 4 Stunden nach jedem PE oder jeder PP	Innerhalb von 4 Stunden nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus

Abkürzungen: IVIg = intravenöses Immunglobulin, kg = Kilogramm, PE = Plasmaaustausch, PP = Plasmapherese

Tabelle 3: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg mit PNH oder aHUS

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

* Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Tabelle 4: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Nur bei der Indikation PNH und aHUS.

Table 5: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Ergänzungsdosis ^b (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 40 bis < 60	600	15 (0,25)
	1.200	25 (0,42)
	1.500	30 (0,5)
≥ 60 bis < 100	600	12 (0,20)
	1.500	22 (0,36)
	1.800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1.500	15 (0,25)
	1.800	17 (0,28)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Siehe Tabelle 2 zur Auswahl der Ergänzungsdosis von Ravulizumab

Tabelle 6: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Nur bei der Indikation PNH und aHUS.

Tabelle 7: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Ergänzungsdosis ^b (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 40 bis < 60	600	30 (0,5)
	1.200	60 (1,0)
	1.500	72 (1,2)
≥ 60 bis < 100	600	23 (0,4)
	1.500	60 (1,0)
	1.800	65 (1,1)
≥ 100	600	22 (0,4)
	1.500	60 (1,0)
	1.800	65 (1,1)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Zur Wahl der Ravulizumab-Ergänzungsdosis siehe Tabelle 2

genbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenkrankung kann durch jedwede Serogruppe auftreten. Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden. Patienten,

bei denen eine Meningokokkenimpfung zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab weniger als 2 Wochen zurückliegt, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe 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 na-

tionalen Impfpfehlungen ein ausreichender Impfschutz gegen Meningokokken besteht.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, wurde über schwere Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsen berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen.

Immunisierung

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

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung 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 Impfpfehlungen 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 sowie zu allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) führen. In klinischen Prüfungen kam es häufig (1 %) zu Infusionsreaktionen. Diese Reaktionen waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend, einschließlich Schmerzen im unteren Rückenbereich, Abfall des Blutdrucks, Blutdruckanstieg, Gliederbeschwerden, Arznei-

mittelüberempfindlichkeit (allergische Reaktion), Dysgeusie (Geschmacksstörung) und Benommenheit. 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 (Lactatdehydrogenase)-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:

- 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);
- eines der folgenden Symptome einer TMA: Veränderung des mentalen Zustandes oder Krampfanfälle oder andere extraneurale Manifestationen einer TMA, ein-

schließlich kardiovaskulärer Anomalien, Perikarditis, gastrointestinale Symptome/ Diarrhoe oder Thrombose.

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

Behandlungsabbruch bei gMG

Da es sich bei gMG um eine chronische Erkrankung handelt, sollten Patienten, die von einer Behandlung mit Ravulizumab profitieren und die Behandlung abbrechen, auf Symptome der Grunderkrankung überwacht werden. Wenn nach dem Absetzen gMG-Symptome auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ravulizumab in Betracht zu ziehen.

Umstellung von Eculizumab zu Ravulizumab.

Bei Patienten mit gMG, die nicht auf das für Eculizumab zugelassene Dosierungsschema ansprechen, wird eine Behandlung mit Ravulizumab nicht empfohlen.

Natriumgehalt

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

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 0,18 g Natrium pro 72 ml, entsprechend 9,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Siehe Abschnitt 4.2 für Hinweise im Falle einer gleichzeitigen PE-, PP- oder IVIg-Behandlung.

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 Re-

produktionssystem 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, Infektion der oberen Atemwege, 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 8 sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien sowie aus Beobachtungen nach Markteinführung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/100$); 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 abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 8

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 erwachsenen 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 der klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit PNH traten unter den 13 mit Ravulizumab behandelten Patienten keine Meningokokken-Infektionen auf. In klinischen Studien bei aHUS traten unter den 89 Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab erhielten, keine Meningokokken-Infektionen auf. In der Studie bei gMG traten unter den 86 Patienten, die eine Behandlung mit Ravulizumab erhielten, während des randomisierten kontrollierten Zeitraums keine Meningokokkeninfektionen auf. Beachten Sie den Abschnitt 4.4. bzgl. Informationen zur Vorbeugung und zur Behandlung bei Verdacht auf Meningokokkeninfektion. Bei mit Ravulizumab behandelten Patienten zeigten sich Meningokokkeninfektionen als Meningokokken-Sepsis. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Septikämie sowie über eine unverzügliche ärztliche Behandlung informiert werden.

Immunogenität

Die Behandlung mit jedem therapeutischen Protein kann eine Immunreaktion induzieren. In Studien mit erwachsenen PNH-Patienten (N = 261), in einer Studie an Kindern und Jugendlichen mit PNH (N = 13), in Studien bei aHUS (N = 89) und in der Studie bei gMG (N = 86) wurde im Zusammenhang mit Ravulizumab nur über 2 Fälle (0,45 %) mit Bildung von therapiebedingten Anti-Drug-Antikörpern berichtet (1 erwachsener PNH-Patient und 1 erwachsener aHUS-Patient). Diese Anti-Drug-Antikörper waren transient und niedrig-titrig und korrelierten nicht mit dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Bei den in die pädiatrische PNH-Studie (ALXN1210-PNH-304) aufgenommenen Kindern und Jugendlichen mit PNH (im Alter von 9 bis 17 Jahren) schien das Sicherheitsprofil dem bei erwachsenen PNH-Patienten ähnlich zu sein. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit PNH gemeldet wurden, waren abdomineller Schmerz und Nasopharyngitis, die bei 2 Patienten auftraten (15,4 %).

Tabelle 8: Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit	Erbrechen, abdomineller Schmerz, Dyspepsie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Pyrexie, grippe-ähnliche Erkrankung, Abgeschlagenheit	Schüttelfrost
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion ^a
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis		Meningokokkeninfektion ^b , Gonokokkeninfektion ^c
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Infusionsbedingte Reaktion	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Muskelspasmen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria ^a , Pruritus, Ausschlag	

^a Schätzungen auf der Grundlage von Erfahrungen nach der Markteinführung
^b Meningokokkeninfektion umfasst die folgende Gruppe von *Preferred Terms* (PT) [Bevorzugte Begriffe]: Meningokokkeninfektion und Meningokokken-Sepsis
^c Gonokokkeninfektion umfasst disseminierte Gonokokkeninfektion

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

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

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab wurde nicht an Kindern und Jugendlichen mit gMG untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59, 63225 Langen, Telefon +49 61 03 77 0, Telefax: +49 61 03 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden bisher keine Fälle von Überdosierung berichtet. Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, muss die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG_{2/4k}-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initiiierende Untereinheit des Membranangriffskomplexes [MAC oder 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 erwachsenen und pädiatrischen Patienten als auch bei mit Eculi-

zumab vorbehandelten Patienten mit PNH in Phase-3-Studien eine sofortige, vollständige und anhaltende 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 und bei erwachsenen Patienten mit gMG am Ende der ersten Infusion und während des 26-wöchigen Behandlungszeitraums beobachtet. Umfang und Dauer des pharmakodynamischen Ansprechens bei Patienten mit PNH, aHUS und gMG 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. Bei gMG führt die Aktivierung des terminalen Komplements zu MAC-Ablagerungen an den neuromuskulären Verbindungsstellen und zu einer Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei erwachsenen 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 erwachsenen 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 erwachsenen 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, abdomineller 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 9 zeigt die Merkmale der PNH-Patienten, die in die Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten aufgenommen wurden, bei Studienbeginn; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine offensichtlichen, klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Siehe Tabelle 9 auf Seite 7

Die koprimären Endpunkte waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, direkt gemessen an der Normalisierung der LDH-Werte (LDH-Werte $\leq 1 \times \text{ULN}$; 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 dem im Prüfplan spezifizierten Richtlinien und LDH-Normalisierung von Tag 29 bis Tag 183, und bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (Abbildung 1 auf Seite 7).

Studie mit erwachsenen 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 $\leq 1,5 \times \text{ULN}$), 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-Behandlungs-

gruppe 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 10 zeigt die Merkmale bei Studienbeginn der PNH-Patienten, die in die Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten aufgenommen wurden; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine offensichtlichen, klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 8

Der primäre Endpunkt war Hämolyse, gemessen an der prozentualen Veränderung der LDH-Werte gegenüber dem Ausgangswert. Die sekundären Endpunkte umfassten den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse, die Lebensqualität (FACIT-Fatigue-Score), die Transfusionsvermeidung und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel.

In Hinblick auf den primären Endpunkt, die prozentuale Veränderung der LDH-Konzentration vom Ausgangswert bis Tag 183, und bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (Abbildung 2 auf Seite 8).

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

Siehe Tabelle 11 auf Seite 9

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

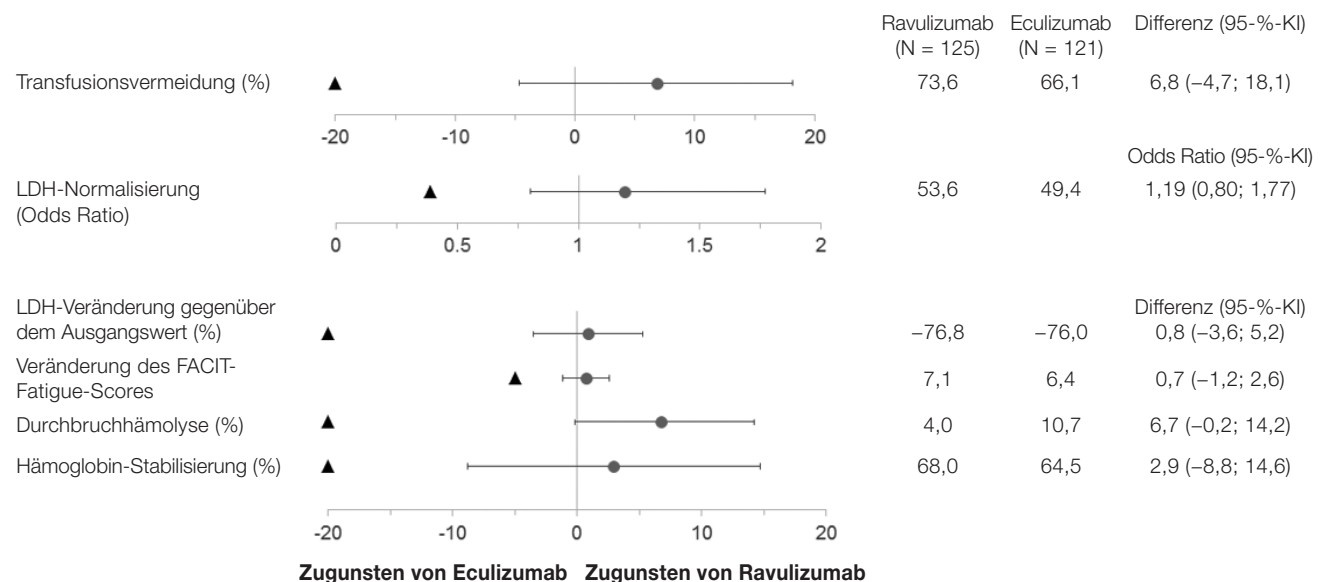
Tabelle 9: Merkmale bei Studienbeginn in der Studie bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Alter (in Jahren) bei PNH-Diagnose	Mittelwert (SD)	37,9 (14,90)	39,6 (16,65)
	Median	34,0	36,5
	Min.; Max.	15; 81	13; 82
Alter (in Jahren) bei der ersten Infusion in der Studie	Mittelwert (SD)	44,8 (15,16)	46,2 (16,24)
	Median	43,0	45,0
	Min.; Max.	18; 83	18; 86
Geschlecht (n, %)	männlich	65 (52,0)	69 (57,0)
	weiblich	60 (48,0)	52 (43,0)
LDH-Werte vor der Behandlung	Mittelwert (SD)	1.633,5 (778,75)	1.578,3 (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.

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.

chigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, belegt durch eine Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/l$ und LDH $\leq 246 E/l$) und eine Verbesserung des Serumkreatinins um $\geq 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten mussten jedes Kriterium für ein

vollständiges Ansprechen der TMA bei 2 verschiedenen Beurteilungen im Abstand von mindestens 4 Wochen (28 Tagen) und bei jeder zwischenzeitlichen Messung erfüllen.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei 30 der 56 Patienten (53,6%) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbe-

urteilung beobachtet, wie es in Tabelle 12 gezeigt ist.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 9

Vier weitere Patienten zeigten ein vollständiges Ansprechen der TMA, das nach dem 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung

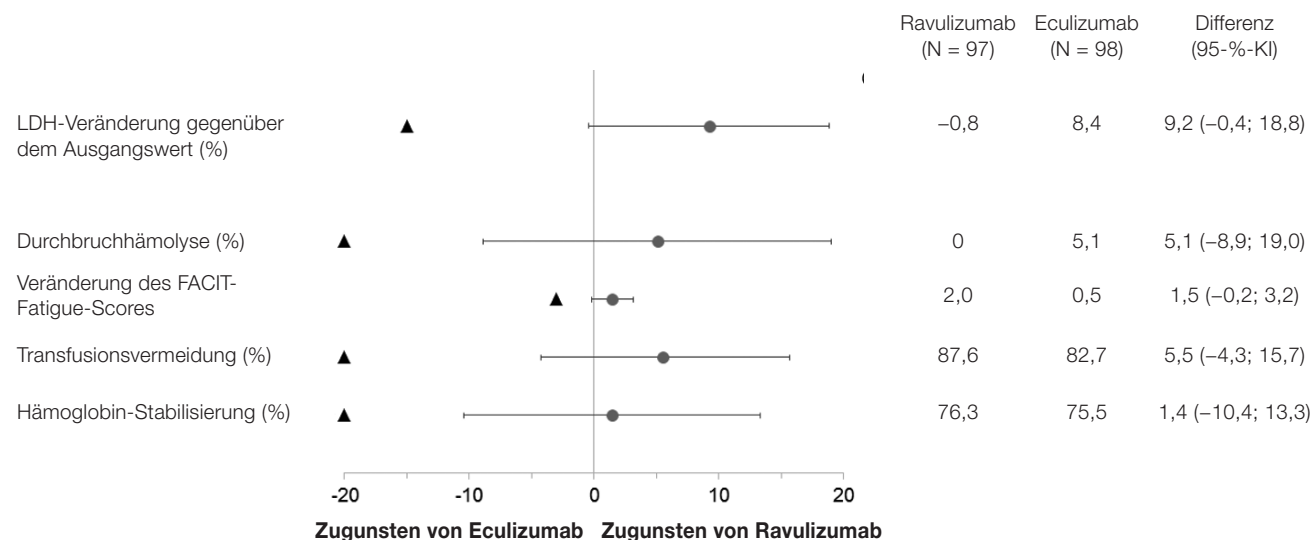
Tabelle 10: Merkmale bei Studienbeginn in der Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten

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

^a Basierend auf Krankengeschichte.

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

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



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

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

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 Zeit-

raums 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 13 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse von Studie ALXN1210-aHUS-311 zusammen.

Siehe Tabelle 13

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Studie an erwachsenen Patienten mit gMG

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit gMG wurden in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie der Phase III (ALXN1210-MG-306) untersucht. Die an dieser Studie teilnehmenden Patienten konnten anschließend in eine nicht verblindete-Verlängerungsphase überführt werden, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten.

Patienten mit gMG (Diagnosestellung vor mindestens 6 Monaten) und positivem Serumtest auf Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper, klinischer Klassifikationsklasse II bis IV gemäß MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) und einer Restsymptomatik, die durch einen Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Gesamtscore ≥ 6 belegt wurde, wurden zu einer Behandlung mit entweder Ravulizumab (N = 86) oder Placebo (N = 89) randomisiert. Patienten mit immunsupprimierenden Therapien (Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus) konnten diese bestehende Therapie während der gesamten Dauer der Studie fortsetzen. Zusätzlich war eine Notfalltherapie (einschließlich hochdosierter Kortikosteroide, PE/PP oder IVIg) erlaubt, falls ein Patient eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll zeigte.

Insgesamt 162 Patienten (92,6%) beendeten den 26-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Zeitraum der Studie ALXN1210-MG-306. Die Merkmale der Patienten zu Studienbeginn sind in Tabelle 14 zusammengestellt. Die überwiegende Mehrheit der in die Studie aufgenommenen Patienten (97%) waren in den letzten zwei Jahren vor Eintritt in die Studie mit mindestens einer immunmodulatorischen Therapie, einschließlich Immunsuppressiva, PE/PP oder IVIg behandelt worden.

Siehe Tabelle 14 auf Seite 10

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores gegenüber Studienbeginn bis Woche 26.

Die sekundären Endpunkte, die ebenfalls die Veränderungen gegenüber Studienbeginn bis Woche 26 bewerteten, umfassten die Veränderung des Quantitative-Myasthenia-Gravis-(QMG-)Gesamtscores, den Anteil von Patienten mit Verbesserungen von mindestens 5 bzw. 3 Punkten bei den QMG- und

Tabelle 11: Ausgangsmerkmale in der Studie an Erwachsenen

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

Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl von Patienten.

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

Tabelle 12: 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)
$\geq 25\%$ ige Verbesserung des Serumkreatinins gegenüber dem Ausgangswert	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalisierung der Blutwerte	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

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

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

Tabelle 13: Sekundäres Wirksamkeitsergebnis für Studie ALXN1210-aHUS-311

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

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung der Tabelle

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
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.

Tabelle 14: Merkmale zu Studienbeginn von Studie ALXN1210-MG-306

Parameter	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Geschlecht	n (%)		
Männlich		44 (49,4)	42 (48,8)
Weiblich		45 (50,6)	44 (51,2)
Alter bei Erstinfusion des Studienmedikaments (Jahre)	Mittel (SD) (Min., Max.)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) bei Eintritt in die Studie	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Dauer der MG seit Diagnosestellung (Jahre)	Mittel (SD) (Min., Max.) Median	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
MG-ADL-Ausgangsscore	Mittel (SD) (Min., Max.) Median	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
QMG-Ausgangsscore	Mittel (SD) (Min., Max.) Median	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA-Klassifikation zu Studienbeginn	n (%)		
Klasse II (leichte Schwäche)		39 (44)	39 (45)
Klasse III (moderate Schwäche)		45 (51)	41 (48)
Klasse IV (stark ausgeprägte Schwäche)		5 (6)	6 (7)
Etwaige frühere Intubationen seit Diagnosestellung (MGFA-Klasse V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Anzahl Patienten mit früherer MG-Krise seit Diagnosestellung^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Anzahl stabiler immunsupprimierender Therapien^b bei Studieneintritt	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Angaben zu früheren MG-Krisen wurden bei Aufnahme der Anamnese erfasst und nicht nach der Definition im klinischen Prüfplan bewertet.

^b Immunsuppressive Therapien umfassen Kortikosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus.

Abkürzungen: Max. = Maximum; Min. = Minimum; MG = Myasthenia gravis; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; SD = Standardabweichung

MG-ADL-Gesamtscores sowie Veränderungen bei den Bewertungen der Lebensqualität.

Ravulizumab zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo. Der primäre und die sekundären Endpunkte sind in Tabelle 15 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 15 auf Seite 11

In der Studie ALXN1210-MG-306 war ein klinischer Responder nach dem MG-ADL-Gesamtscore definiert als ein Patient mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte. Der Anteil der klinischen Responder in Woche 26 betrug 56,7 % unter Ravulizumab gegenüber 34,1 % unter Placebo (nominal p = 0,0049). Ein klinischer Responder war nach dem QMG-Gesamtscore definiert als ein Patient mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte. Der Anteil der klinischen Respondern in Woche 26 lag bei 30,0 % unter Ravulizumab gegenüber 11,3 % unter Placebo (p = 0,0052).

Tabelle 16 zeigt eine Übersicht über die Patienten mit klinischer Verschlechterung und die Patienten, die im Verlauf des 26-wöchigen randomisierten kontrollierten Zeitraums eine Notfallbehandlung benötigten.

Siehe Tabelle 16 auf Seite 11

Zum Zeitpunkt der Analyse waren 150 der 158 Patienten, die in die offene Verlängerungsphase aufgenommen wurden, noch an der Studie beteiligt.

Bei Patienten, die während des randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraums anfangs ULTOMIRIS erhielten und auch während der ersten 26 Wochen der offenen Verlängerungsphaseweiterhin mit ULTOMIRIS behandelt wurden, hielt die Behandlungswirkung an (Abbildung 3). Bei Patienten, die während des 26-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraums zunächst Placebo erhielten und während der offenen Verlängerungsphase eine Behandlung mit ULTOMIRIS begannen, war ein rasches und andauerndes Ansprechen auf die Behandlung zu beobachten (Abbildung 3).

Siehe Abbildung 3 auf Seite 11

In der offenen Verlängerungsphase der Studie hatten die behandelnden Ärzte die Möglichkeit, die immunsuppressiven Therapien anzupassen. Von den Patienten, die in der offenen Verlängerungsphase über eine Dauer von 34 Wochen beobachtet wurden, reduzierten 28,0 % der Patienten ihre tägliche Kortikosteroiddosis und 6,2 % der Patienten beendeten die Kortikosteroidtherapie. Der häufigste Grund für die Anpassung der Kortikosteroidtherapie war eine Besserung der MG-Symptome während der Behandlung mit Ravulizumab.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Studie an pädiatrischen Patienten mit PNH

Die pädiatrische Studie (ALXN1210-PNH-304) ist eine multizentrische, offene Phase-3-Studie, welche an Kindern und Jugendlichen mit PNH durchgeführt wurde, die entweder zuvor mit Eculizumab behandelt worden

Tabelle 15: Analyse des primären und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte

Wirksamkeitsendpunkte in Woche 26	Placebo (N = 89) LS- Mittelwert (SEM)	Ravulizumab (N = 86) LS-Mittelwert (SEM)	Statistik für den Vergleich	Behandlungseffekt (95 %-KI)	p-Wert (mit Mixed Effect Repeated Measures)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-Fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Der Endpunkt wurde nicht formal auf statistische Signifikanz getestet; ein nominaler p-Wert wurde ermittelt.

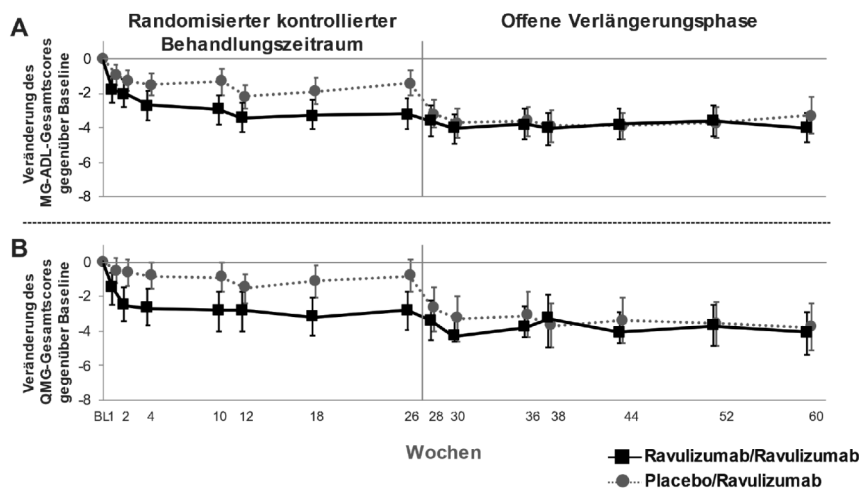
Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; LS = kleinste Quadrate; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r = überarbeitete Lebensqualitätsskala für Myasthenia Gravis mit 15 Items; Neuro-QoL-fatigue = Neurologische Lebensqualität, Fatigue; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; SEM = Standardfehler des Mittelwerts.

Tabelle 16: Klinische Verschlechterung und Notfalltherapie

Parameter	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Gesamtzahl von Patienten mit klinischer Verschlechterung	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Gesamtzahl von Patienten mit Bedarf für eine Notfalltherapie ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Die Notfalltherapie umfasste ein hochdosiertes Kortikosteroid, Plasmaaustausch/Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin.

Abbildung 3: Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores (A) und des QMG-Gesamtscores (B) gegenüber Baseline im randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum bis einschließlich Woche 60 (Mittelwert und 95 %-KI)



Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; MG-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis

waren, oder die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren.

Gemäß den Zwischenergebnissen schlossen insgesamt 13 pädiatrische PNH-Patienten die Behandlung mit Ravulizumab während des primären Auswertungszeitraums (26 Wochen) von Studie ALXN1210-PNH-304 ab. Fünf der 13 Patienten waren noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt wor-

den und 8 Patienten erhielten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Eculizumab.

Die meisten Patienten waren bei der ersten Infusion zwischen 12 und 17 Jahre alt (Durchschnittsalter: 14,4 Jahre), während 2 Patienten unter 12 Jahren (11 Jahre und 9 Jahre alt) waren. Acht der 13 Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsgewicht zu Studienbeginn (Baseline) betrug 56 kg, Bereich: 37 bis 72 kg. Tabelle 17 zeigt die

Krankheitsvorgeschichte und die Merkmale der in Studie ALXN1210-PNH-304 aufgenommenen pädiatrischen Patienten bei Baseline.

Siehe Tabelle 17 auf Seite 12

Die Patienten erhielten an Tag 1 eine Initialdosis Ravulizumab auf der Grundlage des Körpergewichts, gefolgt von einer Erhaltungstherapie an Tag 15 und danach einmal alle 8 Wochen (q8W) für Patienten mit einem Gewicht ≥ 20 kg oder einmal alle 4 Wochen (q4W) für Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg. Bei Patienten, die bei Eintritt in die Studie eine Behandlung mit Eculizumab erhielten, war Tag 1 der Studienbehandlung 2 Wochen nach der letzten Dosis Eculizumab des Patienten geplant.

Das auf dem Körpergewicht basierende Dosierungsschema von Ravulizumab bewirkte eine sofortige, vollständige und anhaltende Hemmung des terminalen Komplementsystems während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, unabhängig davon, ob sie mit Eculizumab vorbehandelt worden waren oder nicht. Nach Beginn der Ravulizumab-Behandlung wurden sofort nach der ersten Dosis therapeutische Steady-State-Serumkonzentrationen von Ravulizumab erreicht und über den gesamten 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung in beiden Kohorten aufrechterhalten. In der Studie traten keine Durchbruchhämolyse-Ereignisse auf und bei keinem Patienten lagen die Konzentrationen von freiem C5-Protein nach der Baseline über $0,5 \mu\text{g/ml}$. Die mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Wertes gegenüber Baseline betrug $-47,91\%$ an Tag 183 in der Kohorte ohne vorherige Behandlung mit einem Komplementinhibitor und blieb in der Kohorte mit Eculizumab-Vorbehandlung während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung stabil. Sechzig Prozent (3/5) der Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem Komplementinhibitor und 75 % (6/8) der Patienten mit Eculizumab-Vorbehandlung erreichten bis Woche 26 eine Hämoglobinstabilisierung. Eine Transfusionsvermeidung wurde von 84,6 % (11/13) der Patienten während des

26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilungszeitraums erreicht.

Diese Zwischenergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 18 unten zusammengestellt.

Siehe Tabelle 18

Ausgehend von diesen Zwischenergebnissen scheint die Wirksamkeit von Ravulizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten ähnlich zu sein wie die bei erwachsenen PNH-Patienten beobachtete.

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 $< 1,5 \times$ 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 19 zeigt die Ausgangsmerkmale von pädiatrischen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-312 aufgenommen wurden.

Siehe Tabelle 19 auf Seite 13

Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung,

Tabelle 17: Krankheitsvorgeschichte und Merkmale bei Baseline (vollständiges Analyseset)

Variable	Nicht mit Komplementinhibitor vorbehandelte Patienten (N = 5)	Mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (N = 8)
Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klongröße (%) Median (Min., Max.)	(N = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Gesamt-PNH-Granulozyten-Klongröße (%) Median (Min., Max.)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Anzahl Patienten mit pRBC/Vollbluttransfusionen innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Anzahl pRBC/Vollblut-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis Insgesamt Median (Min.; Max.)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Transfundierte pRBC/Vollblut-Einheiten innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis Insgesamt Median (Min., Max.)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Patienten mit PNH-assoziierten Erkrankungen vor Einholung der Einwilligungserklärung nach Aufklärung über die Studie, n (%)	5 (100)	8 (100)
Anämie	2 (40,0)	5 (62,5)
Hämaturie oder Hämoglobinurie	2 (40,0)	5 (62,5)
Aplastische Anämie	3 (60,0)	1 (12,5)
Niereninsuffizienz	2 (40,0)	2 (25,0)
Sonstige ^a	0	1 (12,5)
LDH-Spiegel vor der Behandlung (E/l) Median (Min., Max.)	588,50 (444; 2.269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Andere mit PNH assoziierte Erkrankungen wurden als „Nieren- und Milzinfarkte“ und als „multiple Läsionen die auf einen embolischen Prozess hindeuten“ beschrieben.

Hinweis: Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtzahl von Patienten in jeder Kohorte. Abkürzungen: LDH = Laktatdehydrogenase; Max. = Maximum; Min. = Minimum; PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pRBC = Erythrozytenkonzentrat (packed red blood cell); RBC = Erythrozyt.

Tabelle 18: Zwischenergebnisse für die Wirksamkeit in der klinischen Studie an pädiatrischen Patienten mit PNH (ALXN1210-PNH-304) – 26-wöchiger Zeitraum für die Erstbeurteilung

Endpunkt	Ravulizumab (zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt, N = 5)	Ravulizumab (Umstellung, mit Komplementinhibitoren vorbehandelt, N = 8)
LDH- prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Transfusionsvermeidung Prozentualer Anteil (95%-KI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Hämoglobinstabilisierung Prozentualer Anteil (95%-KI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Durchbruchhämolyse (%)	0	0

Abkürzungen: LDH = Laktatdehydrogenase

festgestellt anhand der Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozyten $\geq 150 \times 10^9/l$ und LDH ≤ 246 E/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 mindes-

tens 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 20 gezeigt ist.

Siehe Tabelle 20 auf Seite 13

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

Siehe Tabelle 21 auf Seite 14

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.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

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 der Behandlung von Myasthenia gravis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Da die Art der Anwendung von Ravulizumab eine intravenöse Infusion und die Darrei-

Tabelle 19: Demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale in Studie ALXN1210-aHUS-312

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

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

^a Auf die Patienten können mehrere Ethnien zutreffen.

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

Tabelle 20: 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.

chungsform 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]) zentrale Volumen und Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand (Steady State) bei erwachsenen Patienten und pädiatrischen

Patienten mit PNH und aHUS sowie bei erwachsenen Patienten mit gMG ist in Tabelle 22 gezeigt.

Biotransformation und Elimination

Als monoklonaler Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper wird Ravulizumab voraussichtlich auf die gleiche Weise wie jedes endogene IgG verstoffwechselt (über Abbaueinheiten 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 erwachsenen Patienten mit PNH, erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS und erwachsenen Patienten mit gMG sind in Tabelle 22 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 22

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, aHUS und gMG, die zu einer geringeren Bioverfügbarkeit bei schwereren Patienten führt. Die körperrgewichtsbasierte Dosierung ist in Abschnitt 4.2, Tabelle 1, Tabelle 2 und Tabelle 3 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, aHUS oder gMG 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.

Tabelle 21: Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse von Studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-312 (N = 18)	
	Beobachteter Wert (n = 17)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 17)
Hämatologische Parameter bei TMA, Tag 183		
Thrombozyten (10 ⁹ /l)im Blut		
Mittelwert (SD)	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Median	318,00	247,00
LDH (E/l) im Serum		
Mittelwert (SD)	262,41 (59,995)	-2.044,13 (1328,059)
Median	247,00	-1851,50
Anstieg des Hämoglobins um ≥ 20 g/l gegenüber dem Ausgangswert mit bestätigtem Ergebnis während des Zeitraums für die Erstbeurteilung		
m/N		16/18
Anteil (95%-KI)*		0,889 (0,653; 0,986)
Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183		
Verbesserung ^a		
m/n		15/17
Anteil (95%-KI)*		0,882 (0,636; 0,985)
Verschlechterung ^b		
m/n		0/11
Anteil (95%-KI)*		0,000 (0,000; 0,285)
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Tag 183		
Beobachteter Wert (n = 17)		Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 17)
Mittelwert (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Median	108,0	80,0

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

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

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

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

Tabelle 22: Parameter für das geschätzte zentrale Volumen sowie für die Verteilung, Biotransformation und Elimination nach Behandlung mit Ravulizumab

	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit PNH	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit aHUS	Erwachsene Patienten mit gMG
Geschätztes zentrales Volumen (Liter)	Erwachsene: 3,44 (0,65) Kinder und Jugendliche: 2,87 (0,60)	Erwachsene: 3,25 (0,61) Kinder und Jugendliche: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)
Verteilungsvolumen im Steady State (Liter)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)
Terminale Eliminationshalbwertszeit (Tage)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)
Clearance (Liter/Tag)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)

Abkürzungen: aHUS = atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; gMG = generalisierte Myasthenie gravis; PNH = paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD = Standardabweichung.

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

Basierend auf nicht-klinischen Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 lassen die präklinischen Daten

keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

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

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

18 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

30 Monate.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgröße mit einer Durchstechflasche.

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Ultomiris 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

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

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

Die üblichen aseptischen Bedingungen sind zu beachten.

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wie folgt zubereiten:

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen wird basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt, siehe Abschnitt 4.2.
2. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen visuell überprüft werden; die Lösung sollte frei von Partikeln oder Präzipitat sein. Nicht verwenden, wenn Hinweise auf Partikel oder Präzipitat vorliegen.
3. Die berechnete Arzneimittelmenge wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe nachfolgende

Referenztabellen zur Anwendung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schüttern.

4. Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.
5. Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung angewendet werden, außer sie wird bei 2 °C–8 °C gelagert. Wird die verdünnte Lösung bei 2 °C–8 °C gelagert, muss sie vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden. Die Mindest-Infusionsdauer ist Tabelle 4 und Tabelle 5 zu entnehmen. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
6. Wird das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet, dürfen die Lagerungszeiten bei 2 °C–8 °C nicht mehr als 24 Stunden bzw. bei Raumtemperatur nicht mehr als 4 Stunden betragen, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

Siehe Tabellen 23 und 24 auf dieser Seite und Tabelle 25 auf Seite 16

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

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Die üblichen aseptischen Bedingungen sind zu beachten.

Tabelle 23: Referenztable zur Anwendung der Initialdosis von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

Tabelle 24: Referenztable zur Anwendung der Erhaltungsdosis von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt

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

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wie folgt zubereiten:

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen wird basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt, siehe Abschnitt 4.2.
2. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen visuell überprüft werden; die Lösung sollte frei von Partikeln oder Präzipitat sein. Nicht verwenden, wenn Hinweise auf Partikel oder Präzipitat vorliegen.
3. Die berechnete Arzneimittelmenge wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe nachfolgende Referenztabellen zur Anwendung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 5 mg/ml.
5. Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung angewendet werden, außer sie wird bei 2 °C–8 °C gelagert. Wird die verdünnte Lösung bei 2 °C–8 °C gelagert, muss sie vor der Anwendung Raumtemperatur erreichen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden. Die Mindest-Infusionsdauer ist Tabelle 6 und Tabelle 7 zu entnehmen. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
6. Wird das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet, dürfen die Lagerungszeiten bei 2 °C–8 °C nicht mehr als 24 Stunden bzw. bei Raumtemperatur nicht mehr als 6 Stunden betragen, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

Siehe neben stehende Tabellen 26, 27 und 28.

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. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
02. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

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

Tabelle 25: Referenztablette für die Ergänzungsdosis von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1.100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Ergänzungsdosis (mg)	ULTOMIRIS Volumen (ml)	Volumen der NaCl-Verdünnungslösung ^b (ml)	Gesamtvolumen (ml)
≥ 40 bis < 60	600	6	6	12
	1.200	12	12	24
	1.500	15	15	30
≥ 60 bis < 100	600	6	6	12
	1.500	15	15	30
	1.800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1.500	15	15	30
	1.800	18	18	36

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt

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

Tabelle 26: Referenztablette zur Anwendung der Initialdosis von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

Tabelle 27: Referenztablette zur Verabreichung der Erhaltungsdosis von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

Tabelle 28: Referenztablette für die Ergänzungsdosis von Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Körpergewicht (kg) ^a	Ergänzungsdosis (mg)	ULTOMIRIS Volumen (ml)	Volumen der NaCl-Verdünnungslösung ^b (ml)	Gesamtvolumen (ml)
≥ 40 bis < 60	600	60	60	120
	1.200	120	120	240
	1.500	150	150	300
≥ 60 bis < 100	600	60	60	120
	1.500	150	150	300
	1.800	180	180	360
≥ 100	600	60	60	120
	1.500	150	150	300
	1.800	180	180	360

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt