

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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.

Sonstiger Bestandteil 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.

Sonstiger Bestandteil 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.

Sonstiger Bestandteil 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, leicht weißliche Lösung, 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.

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer 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.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

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

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (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, Nierenerkrankungen, neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung

Erwachsene Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD

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) sollten die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf gelegentlich um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.

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.

Anweisungen zur Einleitung der Behandlung bei Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden sind oder die von Eculizumab umgestellt werden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Ravulizumab

| Population | Körpergewichtsbasierte Initialdosis von Ravulizumab | Zeitpunkt der ersten körpergewichtsbasierten Erhaltungsdosis von Ravulizumab |
|---|---|--|
| Derzeit nicht mit Ravulizumab oder Eculizumab behandelt | Zu Beginn der Behandlung | 2 Wochen nach der Initialdosis von Ravulizumab |
| Derzeit mit Eculizumab behandelt | Zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Eculizumab-Dosis | 2 Wochen nach der Initialdosis von Ravulizumab |

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg

Diese Patienten sollten gemäß den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene behandelt werden (siehe Tabelle 1)

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg

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 körpergewichtsbasierten Dosierungsschemas, wie es in Tabelle 3 gezeigt ist, ab 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben werden.

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 | 1 200 | 2 700 | Alle 8 Wochen |

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

Ravulizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und einem Körpergewicht unter 30 kg nicht untersucht. Die empfohlene Dosierung bei diesen Patienten 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.

PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen von Ravulizumab ist klinisch indiziert (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. Patienten, bei denen nach Feststellung durch den behandelnden Arzt (oder falls klinisch indiziert) ein höheres Risiko für ein TMA-Rezidiv besteht, benötigen möglicherweise eine Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Bei erwachsenen Patienten mit gMG oder NMOSD wurde die Behandlung mit Ravulizumab nur im Rahmen der Langzeittherapie untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

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

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 4).

Tabelle 4: 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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD 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, aHUS oder NMOSD aus klinischen Studien vor.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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

Leberfunktionsbeeinträchtigung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Kindern mit PNH oder aHUS und einem Körpergewicht unter 10 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Kindern mit gMG oder NMOSD ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion.

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

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 Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden) gegeben (siehe nachstehende Tabellen 5 und 6), abhängig vom Körpergewicht.

Tabelle 5: 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.

Tabelle 6: 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 4 zur Auswahl der Ergänzungsdosis von Ravulizumab.

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 7 und 8).

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

| Körpergewicht (kg) ^a | Initialdosis (mg) | Minstdauer der Infusion Minuten (Stunden) | Erhaltungsdosis (mg) | Minstdauer 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 (2,3) |
| ≥ 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 8: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

| Körpergewicht (kg) ^a | Ergänzungsdosis (mg) ^b | Minstdauer 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 4.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe (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 hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden, es sei denn, das Risiko eines Aufschubs der Behandlung mit Ravulizumab überwiegt das Risiko des Auftretens einer

Meningokokkeninfektion. Patienten, die weniger als zwei Wochen nach Erhalt eines Meningokokken-Impfstoffs mit der Behandlung mit Ravulizumab beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B (sofern verfügbar) 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, ob der Meningokokken-Impfschutz gemäß den nationalen Impfempfehlungen aktuell ist.

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, und 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 Impfempfehlungen für jede Altersgruppe strikt 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.

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Verabreichung von Ravulizumab kann zu systemischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie zu allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie führen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer systemischen Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, wenn Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung auftreten, sollte die Verabreichung von Ravulizumab unterbrochen und geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn Patienten mit PNH die Behandlung mit Ravulizumab abbrechen, sollten sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Diese ist an erhöhten LDH (Lactatdehydrogenase)-Werten in Verbindung mit einer plötzlichen Verkleinerung des PNH-Klons oder Abnahme des Hämoglobins oder dem erneuten Auftreten von Symptomen wie Ermüdung/Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), einem schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung erkennbar. Jeder Patient, der die Therapie mit Ravulizumab abbricht, sollte mindestens 16 Wochen lang überwacht werden, damit Hämolysen und andere Reaktionen erkannt werden. Wenn nach einem Abbruch 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 Behandlungsabbruch 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 abbrechen 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 2 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

- eines der folgenden Symptome einer TMA: Veränderung des mentalen Zustandes oder Krampfanfälle oder andere extrarenale Manifestationen einer TMA, einschließlich kardiovaskulärer Anomalien, Perikarditis, gastrointestinaler Symptome/Diarrhö 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 Betracht 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.

Behandlungsabbruch bei NMOSD

Da es sich bei NMOSD um eine chronische Erkrankung handelt, sollten Patienten, die von einer Behandlung mit Ravulizumab profitieren und die Behandlung abbrechen, auf Symptome einer NMOSD-Schubaktivität überwacht werden. Wenn nach dem Absetzen Symptome einer NMOSD-Schubaktivität 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. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Ravulizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Ravulizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern.

Eine chronische Behandlung mit intravenösem humanem Immunglobulin (IVIg) kann den Recyclingmechanismus des endosomalen neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) von monoklonalen Antikörpern wie Ravulizumab beeinträchtigen und dadurch die Serumkonzentration von Ravulizumab herabsetzen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und bis zu 8 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor. Es wurden keine nicht-klinischen 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 Immunglobulin G (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 nicht-klinischen reproduktionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuführen wären.

Ein Risiko für den Säugling 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 von Ravulizumab sind Kopfschmerz (30 %), Infektion der oberen Atemwege (21,1 %), Nasopharyngitis (20,1 %), Diarrhö (18,1 %), Fieber (17,6 %), Übelkeit (14,6 %), Arthralgie (14,1 %), Rückenschmerzen (13,5 %), Ermüdung/Fatigue (13,1 %), Abdominalschmerzen (12,3 %), Schwindelgefühl (10,5 %) und Harnwegsinfektion (10,2 %). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen sind Meningokokkeninfektion (0,7 %) einschließlich Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Enzephalitis und Meningokokkeninfektion (siehe Abschnitt 4.4) und disseminierte Gonokokkeninfektion (0,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 9 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); 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 abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 9: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen 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) |
|---|---|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Harnwegsinfektion ^a , Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis | | Meningokokkeninfektion ^b , disseminierte Gonokokkeninfektion ^c |
| Erkrankungen des Immunsystems | | Überempfindlichkeit ^c | Anaphylaktische Reaktion ^d |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerz, Schwindelgefühl | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Diarrhö, Übelkeit, Abdominalschmerz | Erbrechen, Dyspepsie | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | Urtikaria, Pruritus, Ausschlag | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Arthralgie, Rückenschmerzen | Myalgie, Muskelspasmen | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber, Ermüdung/Fatigue | Grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit | |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | |

^a Harnwegsinfektion ist ein Sammelbegriff und umfasst die bevorzugten Begriffe [*Preferred Terms* (PT)] Harnwegsinfektion, bakterielle Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion durch Enterokokken und Harnwegsinfektion durch Escherichia

^b Meningokokkeninfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Meningokokkeninfektion, Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis

^c Disseminierte Gonokokkeninfektion umfasst die bevorzugten Begriffe [*Preferred Terms* (PT)] disseminierte Gonokokkeninfektion und Gonokokkeninfektion

^d Schätzungen auf der Grundlage von Erfahrungen nach der Markteinführung

^e Überempfindlichkeit ist ein Sammelbegriff für den bevorzugten Begriff Arzneimittelüberempfindlichkeit mit verbundener Kausalität und den bevorzugten Begriff Überempfindlichkeit

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Meningokokkeninfektion/-Sepsis/-Enzephalitis

Die Impfung verringert das Risiko von Meningokokkeninfektionen, schließt dieses jedoch nicht vollständig aus. In klinischen Studien entwickelten < 1 % der Patienten während der Behandlung mit Ravulizumab schwere Meningokokkeninfektionen; alle waren erwachsene Patienten mit PNH oder NMOsD, die geimpft waren.

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 und Meningokokken-Enzephalitis. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion informiert und angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion häufig auf (≥ 1 %). Diese Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Sie umfassten Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen, Muskelspasmen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg, Rigor, Gliederbeschwerden, Überempfindlichkeit (allergische Reaktion), Dysgeusie (schlechter Geschmack) und Schläfrigkeit. Diese Reaktionen erforderten kein Absetzen von Ravulizumab.

Immunogenität

In Studien mit erwachsenen PNH-Patienten (N = 475), in einer Studie mit pädiatrischen PNH-Patienten (N = 13), in Studien bei aHUS (N = 89), in einer Studie bei gMG (N = 86) und in einer Studie bei NMOSD (N = 58) wurde im Zusammenhang mit Ravulizumab über 2 Fälle (0,3 %) mit Bildung von therapiebedingten Anti-Wirkstoff-Antikörpern berichtet (1 erwachsener PNH-Patient und 1 erwachsener aHUS-Patient). Diese Anti-Wirkstoff-Antikörper waren vorübergehend 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) eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen mit PNH (N = 13, 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 Abdominalschmerzen, Übelkeit, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen, die bei 3 Patienten auftraten (23,1 %).

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Bei Kindern und Jugendlichen mit Anzeichen eines aHUS (N = 34, 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 häufigsten (> 20 %) bei pädiatrischen Patienten gemeldeten Nebenwirkungen waren Fieber, Erbrechen, Diarrhö, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege und Abdominalschmerz.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab wurde nicht an Kindern und Jugendlichen mit gMG untersucht.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Ravulizumab wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit NMOSD 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 über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollte die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen erfolgen sowie eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04A J02

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 Eculizumab vorbehandelten Patienten mit PNH in Phase-3-Studien eine sofortige, vollständige und anhaltende Hemmung von freiem Serum-C5 (Konzentration von < 0,5 µg/ml) am Ende der ersten Infusion beobachtet und über den gesamten 26-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten, und zwar bei allen Patienten. Eine sofortige und vollständige Hemmung von freiem C5 im Serum wurde auch bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS, bei erwachsenen Patienten mit gMG und bei erwachsenen Patienten mit NMOSD am Ende der ersten Infusion und während des primären Behandlungszeitraums beobachtet.

Umfang und Dauer des pharmakodynamischen Ansprechens bei Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD waren bei Ravulizumab expositionsabhängig. Konzentrationen von freiem C5 von weniger als 0,5 µg/ml korrelierten mit einer maximalen intravasalen Hämolysekontrolle und einer vollständigen Hemmung des terminalen Komplements. Bei gMG führt die Aktivierung des terminalen Komplements zu MAC-Ablagerungen an den neuromuskulären Verbindungsstellen und zu einer Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung. Bei NMOSD führt eine Aktivierung des terminalen Komplements zur MAC-Entstehung und C5a-abhängigen Entzündung, Astrozytennekrose und Schädigung von umliegenden Ganglienzellen und Neuronen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

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 oder zu Studienbeginn vorliegenden Merkmalen. Die 12-monatige Transfusionshistorie war in beiden Phase-3-Studien in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich.

Studie bei erwachsenen PNH-Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren (ALXN1210-PNH-301)

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; gefolgt von einer Langzeit-Verlängerungsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten. 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: Ermüdung/Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, 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, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden war, 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 10 zeigt die Merkmale der PNH-Patienten, die zu Studienbeginn zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten wurden; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Tabelle 10: Merkmale zu 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 | 1 513,5 | 1 445,0 |
| Anzahl Patienten mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten in den 12 Monaten vor der ersten Dosis | n (%) | 103 (82,4) | 100 (82,6) |
| Einheiten von in den 12 Monaten vor der ersten Dosis transfundierten Erythrozytenkonzentraten | Gesamtwert | 925 | 861 |
| | Mittelwert (SD) | 9,0 (7,74) | 8,6 (7,90) |
| | Median | 6,0 | 6,0 |
| Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klonggröße | Median | 33,6 | 34,2 |
| Gesamt-PNH-Granulozyten-Klonggröße | Median | 93,8 | 92,4 |

| Parameter | Statistik | Ravulizumab (N = 125) | Eculizumab (N = 121) |
|---|-----------|--------------------------|-------------------------|
| 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) |

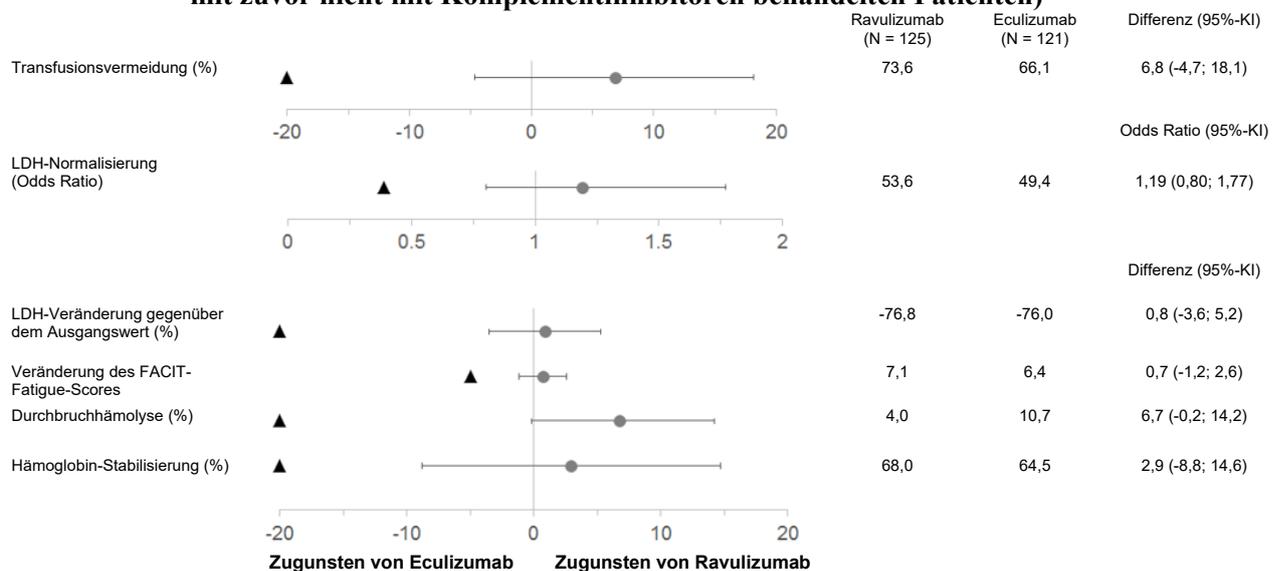
^a Basierend auf der Krankengeschichte.

^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 Eculizumab 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*.

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie bezog alle Patienten ein, die jemals mit Ravulizumab (n = 244) behandelt worden waren und die mediane Behandlungsdauer betrug 1 423 Tage. Die abschließende Analyse bestätigte, dass das im primären Auswertungszeitraum beobachtete Ansprechen auf die Ravulizumab-Behandlung über die gesamte Studiendauer hinweg anhielt.

Studie bei erwachsenen PNH-Patienten, die zuvor mit Eculizumab behandelt wurden (ALXN1210-PNH-302)

Die Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie 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; gefolgt von einer Langzeit-Verlängerungsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten.

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

Die Tabelle 11 zeigt die Merkmale der PNH-Patienten, die zu Studienbeginn zuvor mit Eculizumab behandelt wurden; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine offensichtlichen, klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Tabelle 11: Merkmale zu 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 der Krankengeschichte.

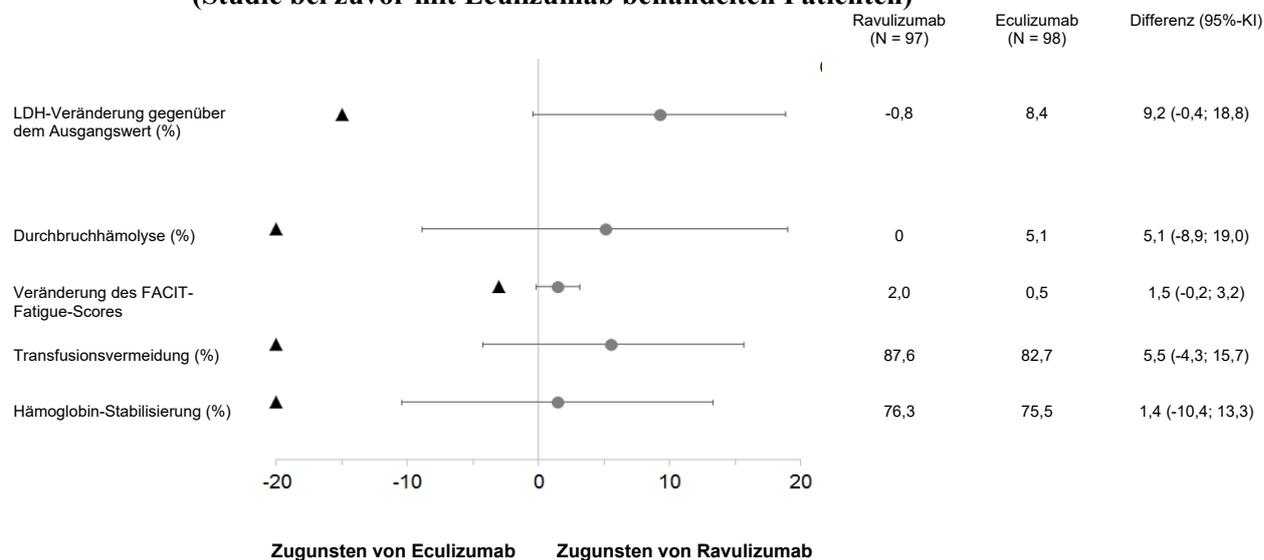
^b Die Kategorie „Sonstige“ umfasste Neutropenie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Thrombopenie sowie eine Reihe weiterer Symptome und Erkrankungen.

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.

Im 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.

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie bezog alle Patienten ein, die jemals mit Ravulizumab behandelt worden waren (n = 192) und eine mittlere Behandlungsdauer von 968 Tagen hatten. Die abschließende Analyse bestätigte, dass das im primären Auswertungszeitraum beobachtete Ansprechen auf die Ravulizumab-Behandlung über die gesamte Studiendauer hinweg anhielt.

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Studie bei erwachsenen Patienten mit aHUS (ALXN1210-aHUS-311)

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 aufgrund einer ADAMTS13-Defizienz (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), einem durch Shigatoxin-produzierende *Escherichia coli* verursachten hämolytisch-urämisches Syndrom (STEC-HUS) und einem genetischen Defekt im Cobalamin-C-Stoffwechsel 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 12 zeigt die demographischen Merkmale und Ausgangsmerkmale von 56 erwachsenen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-311 aufgenommen wurden und das vollständige Analyseset bildeten.

Tabelle 12: 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 Asiatisch Weißhütig Unbekannt/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: 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 E/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 13 gezeigt ist.

Tabelle 13: Analyse des vollständigen Ansprechens der TMA und der Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA für den 26-wöchigen Zeitraum 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.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei sechs weiteren Patienten während der Verlängerungsphase an den Tagen 169, 302, 401, 407, 1247 und 1359 festgestellt. Somit zeigten insgesamt 36 von 56 Patienten ein vollständiges Ansprechen der TMA (64,3 %; 95%-KI: 50,8 %, 77,7 %) bis zum Ende der Studie. 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 49 Patienten (87,5 %; 95%-KI: 77,9 %, 97,1) bei der Normalisierung der LDH und auf 37 Patienten (66,1 %; 95%-KI: 52,8 %, 79,4 %) bei der Besserung der Nierenfunktion.

Der mediane Zeitraum bis zum vollständigen Ansprechen der TMA betrug 86 Tage (7 bis 1359 Tage). Eine rasche Zunahme der durchschnittlichen Thrombozytenzahl wurde nach Behandlungsbeginn mit Ravulizumab beobachtet, wobei ein Anstieg von $118,52 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $243,54 \times 10^9/l$ 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.

Über zwei Drittel der Patientenpopulation, die zu Studienbeginn größtenteils mit einer chronischen Nierenerkrankung in Stadium 4 oder 5 vorstellig wurde, zeigten bis zu Tag 743 der Studie eine Besserung der chronischen Nierenerkrankung um 1 oder mehrere Stadien. Die Besserung der anhand der eGFR gemessenen Nierenfunktion blieb bis zum Ende der Studie stabil. 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 27 Patienten, die bei Eintritt in die Studie nicht dialysepflichtig waren, kamen 19 Patienten während des gesamten Studienzeitraums ohne Dialyse aus und bei 8 Patienten wurde während der Studie eine Dialysebehandlung begonnen. Bei zwei dieser Patienten wurde die Dialysebehandlung während der Studie abgesetzt. Einer der Patienten, welche die Dialysebehandlung während der Verlängerungsphase der Studie absetzten, nahm die Dialysebehandlung wieder auf und setzte sie bis zum Ende der Studie fort.

Tabelle 14: Sekundäres Wirksamkeitsergebnis für den 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung von 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) | | |
| Median | 237,96 (73,528) | 114,79 (105,568) |
| LDH (E/l) im Serum | 232,00 | 125,00 |
| Mittelwert (SD) | | |
| Median | 194,46 (58,099) | -519,83 (572,467) |
| | 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 n/m | | 40/56 |
| Anteil (95%-KI)* | | 0,714 (0,587; 0,842) |
| Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183 | | |
| Verbesserung ^a | | |
| n/m | | 32/47 |
| Anteil (95%-KI)* | | 0,681 (0,529; 0,809) |
| Verschlechterung ^b | | |
| n/m | | 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.

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie für alle Patienten, die über eine mediane Behandlungsdauer von 130,36 Wochen mit Ravulizumab behandelt wurden, bestätigte, dass das während des primären Auswertungszeitraums beobachtete Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab während der gesamten Studiendauer erhalten blieb.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Studie bei 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 vorbestehende 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 15 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.

Tabelle 15: 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

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 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 16 zusammengestellt.

Tabelle 16: 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.

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 Responder in Woche 26 lag bei 30,0 % unter Ravulizumab gegenüber 11,3 % unter Placebo ($p=0,0052$).

Tabelle 17 zeigt eine Übersicht über die Patienten mit klinischer Verschlechterung und die Patienten, die im Verlauf des 26-wöchigen randomisierten kontrollierten Zeitraums eine Notfallbehandlung benötigten.

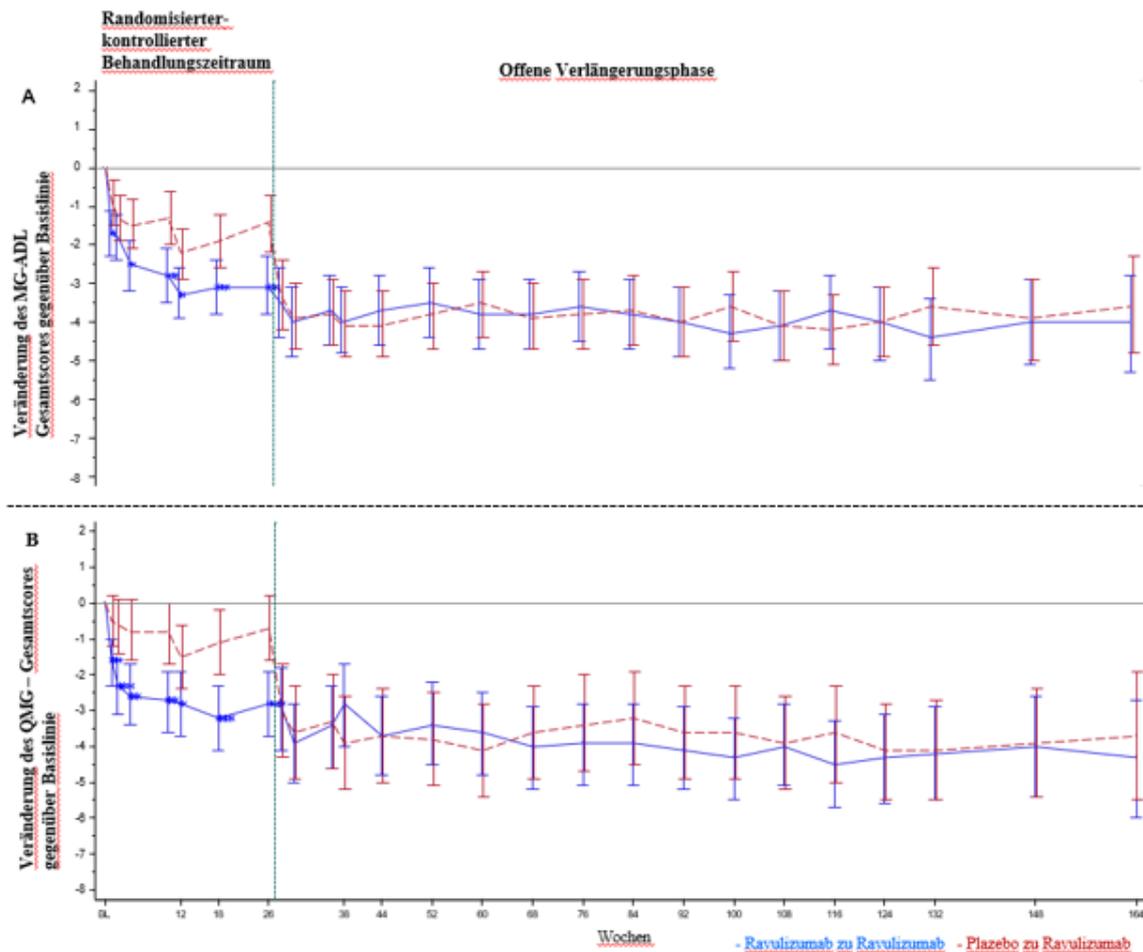
Tabelle 17: Klinische Verschlechterung und Notfalltherapie

| 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.

Bei Patienten, die während des randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraums anfangs Ultomiris erhielten und auch in der offenen Verlängerungsphase bis zu 164 Wochen lang mit Ultomiris weiterbehandelt wurden, hielt die Behandlungswirkung weiter 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 bei allen Endpunkten, einschließlich MG-ADL und QMG, ein rasches und andauerndes Ansprechen auf die Behandlung über eine mediane Behandlungsdauer von ungefähr 2 Jahren zu beobachten (Abbildung 3).

Abbildung 3: Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores (A) und des QMG-Gesamtscores (B) gegenüber Baseline im randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum bis zu Woche 164 (Mittelwert und 95 %-KI)



Hinweis: Die Werte für den randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum beruhen auf Daten von 175 Patienten. Die Werte für die offene Verlängerungsphase beruhen auf Daten von 161 Patienten.
 Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living*; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis

In der offenen Verlängerungsphase der Studie hatten die behandelnden Ärzte die Möglichkeit, die immunsuppressiven Therapien anzupassen. Am Ende der offenen Verlängerungsphase (die mediane Dauer der ULTOMIRIS-Behandlung betrug sowohl während des randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraums als auch während der offenen Verlängerungsphase 759 Tage) reduzierten 30,1 % der Patienten ihre tägliche Kortikosteroiddosis und 12,4 % der Patienten beendeten die Kortikosteroidtherapie. Der häufigste Grund für die Anpassung der Kortikosteroidtherapie war eine Besserung der MG-Symptome während der Behandlung mit Ravulizumab.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Studie bei erwachsenen Patienten mit NMOSD

Die Wirksamkeit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper positiver NMOSD wurde in einer globalen, offenen klinischen Studie (ALXN1210-NMO-307) untersucht.

In die Studie ALXN1210-NMO-307 wurden 58 erwachsene Patienten mit NMOSD und positivem serologischen Test auf Anti-AQP4-Antikörper, mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Screening sowie einem *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) Score von ≤ 7 eingeschlossen. Eine vorherige Behandlung mit einer Immunsuppressiva-Therapie (IST) war für die Aufnahme nicht

erforderlich, und 51,7 % der Patienten erhielten eine Ravulizumab-Monotherapie. Patienten unter definierter IST (d. h. Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus) durften die Therapie in Kombination mit Ravulizumab fortsetzen, wobei die Dosis bis zum Erreichen von Studienwoche 106 stabil sein musste. Zudem war eine Akutbehandlung bei Schüben (einschließlich hochdosierte Kortikosteroide, PE/PP und IVIg) zulässig, wenn der Patient während der Studie einen Schub erlitt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 47,4 Jahren (Spanne 18 bis 74 Jahre) und waren überwiegend weiblich (90 %). Das mediane Alter bei der klinischen Erstmanifestation der NMOSD betrug 42,5 Jahre (Spanne 16 bis 73 Jahre). Die Merkmale zu Studienbeginn sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Krankheitsvorgeschichte und Merkmale zu Studienbeginn von Studie ALXN1210-NMO-307

| Parameter | Statistik | ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58) |
|---|-----------------|---|
| Zeitraum von der klinischen Erstmanifestation der NMOSD bis zur Anwendung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Jahre) | Mittelwert (SD) | 5,2 (6,38) |
| | Median | 2,0 |
| | Min.; Max. | 0,19; 24,49 |
| Anamnestische annualisierte Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening | Mittelwert (SD) | 1,87 (1,59) |
| | Median | 1,44 |
| | Min.; Max. | 0,5; 6,9 |
| HAI-Score zu Studienbeginn | Mittelwert (SD) | 1,2 (1,42) |
| | Median | 1,0 |
| | Min.; Max. | 0, 7 |
| EDSS-Score zu Studienbeginn | Mittelwert (SD) | 3,30 (1,58) |
| | Median | 3,25 |
| | Min.; Max. | 0,0; 7,0 |
| Frühere Anwendung von Rituximab | n (%) | 21 (36,2) |
| Anzahl Patienten mit stabiler Kortikosteroid-Dosis zu Studienbeginn | n (%) | 12 (20,7) |
| Anzahl Patienten ohne IST-Behandlung zu Studienbeginn | n (%) | 30 (51,7) |

Abkürzungen: EDSS = *Expanded Disability Status Scale*; HAI = Hauser Ambulation Index; IST = Immunsuppressive Therapie; Max = Maximum; Min = Minimum; NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; SD = Standardabweichung (*standard deviation*).

Der primäre Endpunkt von Studie ALXN1210-NMO-307 war die Zeit bis zum ersten, durch ein unabhängiges Komitee bestätigten Schubs während der Studie. Während des primären Behandlungszeitraums wurde bei mit Ravulizumab behandelten Patienten kein bestätigter Schub beobachtet. Bei keinem mit Ravulizumab behandelten Patienten trat im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 90,93 Wochen ein Schub auf. Die mit Ravulizumab behandelten Patienten erreichten sowohl mit als auch ohne begleitende IST-Therapie den primären Endpunkt konsistent schubfrei.

Ravulizumab wurde nicht für die Akutbehandlung von Schüben bei NMOSD-Patienten untersucht.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Studie an pädiatrischen Patienten mit PNH (ALXN1210-PNH-304)

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 waren, oder die 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 worden und 8 Patienten erhielten vor Studieneintritt 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 betrug 56 kg, Bereich: 37 bis 72 kg. Tabelle 19 zeigt die Krankheitsvorgeschichte und die Merkmale der in die Studie ALXN1210-PNH-304 aufgenommenen pädiatrischen Patienten zu Studienbeginn.

Tabelle 19: Krankheitsvorgeschichte und Merkmale zu Studienbeginn (vollständiges Analyseset)

| Parameter | Nicht mit Komplementinhibitor vorbehandelte Patienten (N = 5) | Mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (N = 8) |
|---|--|---|
| Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klonggröße (%) Median (Min., Max.) | (N = 4) 40,05 (6,9; 68,1) | (N = 6) 71,15 (21,2; 85,4) |
| Gesamt-PNH-Granulozyten-Klonggröße (%) 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.

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 µg/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 Erstbeurteilung erreicht. Diese Zwischenergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 20 unten zusammengestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse für die Wirksamkeit in der klinischen Studie bei 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

Die Langzeitergebnisse für die Wirksamkeit bis zum Studienende über eine Behandlungsdauer von im Median 915 Tagen zeigten ein anhaltendes Ansprechen der Behandlung bei pädiatrischen Patienten mit PNH.

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 bei pädiatrischen Patienten mit aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Bei dieser pädiatrischen Studie handelte es sich um eine 26-wöchige multizentrische, einarmige Phase-3-Studie an Kindern und Jugendlichen. Die Patienten hatten die Möglichkeit, an einem Verlängerungszeitraum von bis zu 4,5 Jahren teilzunehmen.

Insgesamt wurden 24 Patienten ohne Eculizumab-Vorbehandlung mit der dokumentierten Diagnose eines aHUS und Anhaltspunkten für eine TMA in die Studie aufgenommen; davon wurden 20 in das vollständige Analyseset eingeschlossen. Die Einschlusskriterien schlossen Patienten aus, die mit einer TMA aufgrund einer ADAMTS13-Defizienz (*a disintegrin and*

metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13), STEC-HUS und einem genetischen Defekt im Cobalamin-C-Stoffwechsel vorstellig wurden. Vier Patienten erhielten 1 oder 2 Einzeldosen; die Patienten brachen die Behandlung aber dann ab und wurden aus dem vollständigen Analyseset ausgeschlossen, weil die Eignung in Bezug auf aHUS nicht bestätigt war. Das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn betrug insgesamt 21,2 kg; die Mehrheit der Patienten befand sich zu Studienbeginn in der Gewichtskategorie ≥ 10 bis < 20 kg. Die meisten Patienten (70,0 %) 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 35,0 % (n = 7) 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 21 zeigt die Ausgangsmerkmale von pädiatrischen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-312 aufgenommen wurden.

Tabelle 21: Demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale in Studie ALXN1210-aHUS-312

| Parameter | Statistik | Ravulizumab (ohne Vorbehandlung, N = 20) | Ravulizumab (Behandlungs- wechsel, N = 10) |
|---|---------------------|--|--|
| Alterskategorie bei Erstinfusion (Jahre) | n (%) | | |
| Geburt bis < 2 Jahre | | 4 (20,0) | 1 (10,0) |
| 2 bis < 6 Jahre | | 9 (45,0) | 1 (10,0) |
| 6 bis < 12 Jahre | | 5 (25,0) | 1 (10,0) |
| 12 bis < 18 Jahre | | 2 (10,0) | 7 (70,0) |
| Geschlecht | n (%) | | |
| Männlich | | 8 (40,0) | 9 (90,0) |
| Ethnie ^a | n (%) | | |
| Ureinwohner Nordamerikas (Indianer) oder Alaskas | | 1 (5,0) | 0 (0,0) |
| Asiatisch | | 5 (25,0) | 4 (40,0) |
| Schwarz oder Afroamerikaner | | 3 (15,0) | 1 (10,0) |
| Weißhäutig | | 11 (55,0) | 5 (50,0) |
| Unbekannt | | 1 (5,0) | 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.) | 1 963,0 (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 (%) | 7 (35,0) | 0 (0,0) |

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

^a Auf die Patienten können mehrere Ethnien zutreffen.

Abkürzungen: 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 E/l) sowie einer Verbesserung des Serumkreatinins von ≥ 25 % gegenüber dem Ausgangswert bei nicht mit Eculizumab vorbehandelten Patienten. 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 15 der 20 nicht vorbehandelten Patienten (75,0 %) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung festgestellt, wie es in Tabelle 22 gezeigt ist.

Tabelle 22: 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 | 20 | 15 | 0,750 (0,509; 0,913) |
| Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA | | | |
| Normalisierung der Thrombozytenzahl | 20 | 19 | 0,950 (0,751; 0,999) |
| Normalisierung von LDH | 20 | 18 | 0,900 (0,683; 0,988) |
| Verbesserung des Serumkreatinins um ≥ 25 % gegenüber dem Ausgangswert | 20 | 16 | 0,800 (0,563; 0,943) |
| Normalisierung der Blutwerte | 20 | 18 | 0,900 (0,683; 0,988) |

^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 99 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 $71,70 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $302,41 \times 10^9/l$ an Tag 8 zu beobachten, die bei allen anschließenden Besuchsterminen nach Tag 22 im Zeitraum für die Erstbeurteilung (26 Wochen) über $304 \times 10^9/l$ lag.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei drei weiteren Patienten während der Verlängerungsphase beobachtet, und zwar an Tag 295 bei 2 Patienten und an Tag 351 bei 1 Patienten; somit zeigten 18 der 20 pädiatrischen Patienten (90 %; 95%-KI: 68,3 %; 98,8 %) ein vollständiges Ansprechen der TMA bis zum Ende der Studie. Das Ansprechen individueller Komponenten erhöhte sich auf 19 von 20 Patienten (95,0 %; 95%-KI: 75,1 %, 99,9 %) für die Normalisierung der Thrombozytenzahl, auf 19 von 20 Patienten (95,0 %; 95%-KI: 75,1 %, 99,9 %) für die LDH-Normalisierung und auf 18 von 20 Patienten (90,0 %; 95%-KI: 68,3 %, 98,8 %) für die Besserung der Nierenfunktion.

Alle 7 Patienten, die bei Eintritt in die Studie dialysepflichtig waren, konnten die Dialysebehandlung absetzen. Bei sechs dieser Patienten war dies bereits spätestens an Tag 36 möglich. Kein Patient begann während der Studie eine Dialysebehandlung oder nahm eine solche Behandlung wieder auf. Von den 16 Patienten, für die Daten bei Studienbeginn und für Woche 52 (Tag 351) vorlagen, zeigten 16 Patienten eine Verbesserung des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung im Vergleich zum Studienbeginn. Patienten, für die Daten bis zum Ende der Studie vorlagen, zeigten weiterhin Verbesserungen des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung oder keine Veränderung. Die Verbesserung der Nierenfunktion, die anhand der eGFR gemessen wurde, blieb bis zum Ende der Studie stabil. Tabelle 23 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse für Studie ALXN1210-aHUS-312 zusammen.

Tabelle 23: Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung von Studie ALXN1210-aHUS-312

| Parameter | Studie ALXN1210-aHUS-312 (N =20) | |
|---|-------------------------------------|---|
| | 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 (E/l) im Serum | 318,00 | 247,00 |
| Mittelwert (SD) | | |
| Median | 262,41 (59,995) | -2 044,13 (1328,059) |
| | 247,00 | -1.851,50 |
| Anstieg des Hämoglobins um ≥ 20 g/l gegenüber dem Ausgangswert mit bestätigtem Ergebnis während des Zeitraums für die Erstbeurteilung | | |
| n/m | 17/20 | |
| Anteil (95%-KI)* | 0,850 (0,621; 0,968) | |
| Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183 | | |
| Verbesserung ^a | | |
| n/m | 15/17 | |
| Anteil (95%-KI)* | 0,882 (0,636; 0,985) | |
| Verschlechterung ^b | | |
| n/m | 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: geschätzte 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.

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie für alle pädiatrischen Patienten, die über eine mediane Behandlungsdauer von 130,60 Wochen mit Ravulizumab behandelt wurden, bestätigte, dass das während des Zeitraums der Erstbeurteilung beobachtete Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab während der gesamten Studiendauer erhalten blieb.

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).

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

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 NMOSD 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 Darreichungsform eine Lösung ist, gilt die verabreichte Dosis von Ravulizumab 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 oder aHUS sowie bei erwachsenen Patienten mit gMG oder NMOSD ist in Tabelle 24 gezeigt.

Biotransformation und Elimination

Als monoklonaler Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper wird Ravulizumab voraussichtlich auf die gleiche Weise wie jedes endogene IgG verstoffwechselt (über Abbauewege in kleine Peptide und Aminosäuren zerlegt) und unterliegt einer ähnlichen Elimination. Ravulizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metabolite. Die Mittelwerte (SD) für die terminale Eliminationshalbwertszeit bzw. die Clearance von Ravulizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PNH, erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS und erwachsenen Patienten mit gMG oder NMOSD sind in Tabelle 24 zusammengestellt.

Tabelle 24: Parameter für das geschätzte zentrale Volumen, 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 | Erwachsene Patienten mit NMOSD |
|--|--|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Geschätztes zentrales Volumen (Liter) Mittelwert (SD) | Erwachsene: 3,44 (0,66) Kinder und Jugendliche: 2,87 (0,60) | Erwachsene: 3,25 (0,61) Kinder und Jugendliche: 1,14 (0,51) | 3,42 (0,756) | 2,91 (0,571) |
| Verteilungsvolumen im Steady State (Liter) Mittelwert (SD) | 5,30 (0,9) | 5,22 (1,85) | 5,74 (1,16) | 4,77 (0,819) |
| Terminale Eliminations-Halbwertszeit (Tage) Mittelwert (SD) | 49,6 (9,1) | 51,8 (16,2) | 56,6 (8,36) | 64,3 (11,0) |
| Clearance (Liter/Tag) Mittelwert (SD) | 0,08 (0,022) | 0,08 (0,04) | 0,08 (0,02) | 0,05 (0,016) |

Abkürzungen: aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; gMG: generalisierte Myasthenie gravis; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung.

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, gMG oder NMOSD, die zu einer geringeren Bioverfügbarkeit bei schwereren Patienten führt. Die körperlsgewichtsbaſierte Dosierung ist in Abschnitt 4.2, Tabelle 1, Tabelle 3 und Tabelle 4 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, gMG oder NMOSD 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 tierexperimentellen Studien 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 (E 433)
Arginin
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Natriumchlorid
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, 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. Die chemische und physikalische Stabilität des verdünnten Arzneimittels wurde jedoch für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C und bis zu 6 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen.

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 Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen und Siegel.

Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

30 ml steriles Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) 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.

Aseptische Bedingungen müssen eingehalten werden.

Bereiten Sie Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wie folgt zu:

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen wird basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der verordneten Dosis ermittelt, siehe Abschnitt 4.2.
2. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen visuell überprüft werden; die Lösung sollte frei von Partikeln oder Präzipitat sein. Nicht verwenden, wenn Hinweise auf Partikel oder Präzipitat vorliegen.
3. Die berechnete Arzneimittelmenge wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe nachfolgende Referenztabellen zur Anwendung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.
5. Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung angewendet werden, außer sie wird bei 2 °C – 8 °C gelagert. Bei Lagerung bei 2 °C – 8 °C lassen Sie die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur erwärmen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden. Die Mindestinfusionsdauer ist Tabelle 5 und Tabelle 6 zu entnehmen. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
6. Wenn das Arzneimittel nach der Verdünnung nicht unmittelbar verwendet wird, darf die Lagerungszeit 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C bzw. 4 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

Tabelle 25: 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 (ml) ^b | 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 26: Referenztabelle zur Anwendung der Erhaltungsdosis von Ultomiris 300 mg/3 ml und 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

| Körpergewicht (kg) ^a | Erhaltungsdosis (mg) | Ultomiris-Volumen (ml) | Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml) ^b | Gesamtmenge (ml) |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|---|------------------|
| ≥ 10 bis < 20 | 600 | 6 | 6 | 12 |
| ≥ 20 bis < 30 | 2 100 | 21 | 21 | 42 |
| ≥ 30 bis < 40 | 2 700 | 27 | 27 | 54 |
| ≥ 40 bis < 60 | 3 000 | 30 | 30 | 60 |
| ≥ 60 bis < 100 | 3 300 | 33 | 33 | 66 |
| ≥ 100 | 3 600 | 36 | 36 | 72 |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

Tabelle 27: Referenztabelle 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 (ml) ^b | 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.

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.

Aseptische Bedingungen müssen eingehalten werden.

Bereiten Sie Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wie folgt zu:

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 Referenztabelle 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. Bei Lagerung bei 2 °C – 8 °C lassen Sie die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur erwärmen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden. Die Mindestinfusionsdauer ist Tabelle 7 und Tabelle 8 zu entnehmen. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.

6. Wenn das Arzneimittel nicht unmittelbar nach der Verdünnung verwendet wird, darf die Lagerungszeit 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C bzw. 6 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

Tabelle 28: Referenztable 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 (ml) ^b | 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 29: Referenztable 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 (ml) ^b | 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 30: Referenztable für die Ergänzungsdosis von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

| Körpergewicht (kg) ^a | Ergänzungsdosis (mg) | Ultomiris Volumen (ml) | Volumen der NaCl-Verdünnungslösung (ml) ^b | 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.

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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH 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 BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs 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

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
VEREINIGTES KÖNIGREICH

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

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/Anwendung 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 im Hinblick auf Erkennung, engmaschige Überwachung und/oder ordnungsgemäßes Management von ausgewählten Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Ultomiris ab.

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

- Schulungsmaterialien für Ärzte
- Informationspaket für Patienten/Eltern

Die Schulungsmaterialien für Ärzte sollten 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 Behandlungsabbruch 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 Antibiotikaprophylaxe.
 - 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 Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und bis zu acht Monate danach. Während der Behandlung und bis zu acht Monate danach sollte nicht gestillt werden.
 - Risiko für eine schwere Hämolyse nach Absetzen/einer Verzögerung der Verabreichung von Ravulizumab, 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 aHUS).
 - Die Notwendigkeit, die Patienten zu informieren und sicherzustellen, dass diese die folgenden Informationen verstanden haben:
 - Das Risiko einer Behandlung mit Ravulizumab (einschließlich der potenziellen Risiken für Malignome und hämatologische Anomalien bei PNH-Patienten und 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 die PNH- und aHUS-Register.
 - Einzelheiten über das PNH-Register, das aHUS-Register und wie Patienten dort eingetragen werden.

Das Informationspaket für Patienten/Eltern sollte enthalten:

- Packungsbeilage
- Eine Richtlinie für Patienten
- Eine Richtlinie für Eltern
- Eine Patientenkarte
- **Die Richtlinie für Patienten** sollte die folgenden Schlüsselinformationen enthalten:
 - Information über folgende Risiken: Meningokokkeninfektion, schwere Hämolyse nach Behandlungsabbruch 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

- Antibiotikaphylaxe.
- Das Risiko einer Immunogenität mit Ravulizumab, einschließlich Anaphylaxie, und die Notwendigkeit der klinischen Überwachung nach der Infusion.
 - Die Notwendigkeit einer wirksamen Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und bis zu acht Monate danach, und dass während der Behandlung und bis zu acht Monate danach nicht gestillt werden sollte.
 - 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 die PNH- und aHUS-Register.
 - **Die Richtlinie für Eltern** (die zusammen mit der Richtlinie für Patienten bereitgestellt wird) sollte folgende Schlüsselinformationen enthalten:
 - Hinweise auf die Risiken einer Meningokokkeninfektion und schwerwiegenden Infektion bei Säuglingen und Kindern.
 - **Die Patientenkarte** sollte folgende Schlüsselinformationen enthalten:
 - Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion
 - Der Warnhinweis, sich sofort 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 Patientenkarte sollte 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 300 mg/30 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ravulizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche à 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab.
(10 mg/ml)

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

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid, Polysorbat
80 und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nicht mit Ultomiris 1 100 mg/11 ml (100 mg/ml) oder Ultomiris 300 mg/3 ml (100 mg/ml) mischen.

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

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 mit 300 mg/30 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ultomiris 300 mg/30 ml steriles Konzentrat
Ravulizumab
(10 mg/ml)
i.v. nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Etikett des Umkartons 1 100 mg/11 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ravulizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche à 11 ml enthält 1 100 mg Ravulizumab.
(100 mg/ml)

Nach der Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) beträgt die
Endkonzentration der Lösung 50 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Polysorbat 80, Arginin,
Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nicht mit Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml) mischen.

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

EU/1/19/1371/003

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 mit 1 100 mg/11 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ultomiris 1 100 mg/11 ml steriles Konzentrat.
Ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

Etikett des Umkartons 300 mg/3 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ravulizumab

2. WIRKSTOFF

Eine Durchstechflasche à 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab.
(100 mg/ml)

Nach der Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) beträgt die Endkonzentration der Lösung 50 mg/ml.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Polysorbat 80, Arginin, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.
Packungsbeilage beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.
Nicht mit Ultomiris 300 mg/30 ml (10 mg/ml) mischen.

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

EU/1/19/1371/002

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 mit 300 mg/3 ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ultomiris 300 mg/3 ml steriles Konzentrat.
Ravulizumab
(100 mg/ml)
i.v. nach Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ravulizumab

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.
- 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 sowie von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 10 kg mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems angewendet, die als paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bezeichnet wird, einschließlich Patienten, die noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und Patienten, die Eculizumab mindestens seit den letzten 6 Monaten erhalten haben. 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-Komplementproteins 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 sowie von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 10 kg mit einer Erkrankung des Blutsystems und der Nieren angewendet, die als atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) bezeichnet wird, einschließlich Patienten, die noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und Patienten, die Eculizumab mindestens seit den letzten 3 Monaten erhalten haben. 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.

Ferner wird Ultomiris zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer bestimmten Muskelerkrankung angewendet, die als generalisierte Myasthenia gravis (gMG) bezeichnet wird. Bei Patienten mit gMG kann es dazu kommen, dass das Immunsystem die Muskeln angreift und schädigt. Dies kann zu ausgeprägter Muskelschwäche, Sehstörungen und eingeschränkter Mobilität, Kurzatmigkeit, extremer Müdigkeit, Aspirationsgefahr und einer starken Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führen. Ultomiris kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und den Körper davon abhalten, die eigenen Muskeln anzugreifen und zu zerstören. Dadurch können die Muskeln wieder besser arbeiten und die Symptome der Erkrankung und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens reduziert werden. Ultomiris ist insbesondere angezeigt bei Patienten, die trotz Behandlung mit anderen Therapien symptomatisch bleiben.

Ultomiris wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems angewendet, die hauptsächlich die Sehnerven und das Rückenmark betrifft und als Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) bezeichnet wird. Bei Patienten mit NMOSD werden Sehnerven und Rückenmark durch eine Fehlfunktion des Immunsystems angegriffen und geschädigt, was zum Sehverlust eines oder beider Augen, Schwäche oder Verlust der Bewegung in Armen und Beinen, schmerzhaften Krämpfen, Gefühlsverlust, Problemen mit der Blasen- und Darmfunktion und erheblichen Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten führen kann. Ultomiris kann die fehlerhafte Immunreaktion blockieren, welche körpereigene Sehnerven und Rückenmark angreift und zerstört, wodurch das Risiko eines NMOSD-Schubs/einer NMOSD-Attacke verringert wird.

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

Ultomiris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ravulizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie nicht gegen eine 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 schwere Infektionen der Hirnhäute, die eine Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) verursachen und sich im Blut und Körper ausbreiten können (Blutvergiftung/Sepsis).

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 Ihnen Antibiotika verschreiben, um das Infektionsrisiko bis 2 Wochen nach der Impfung 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 nicht immer verhindern kann. Unter Berücksichtigung nationaler Empfehlungen könnte Ihr Arzt der Ansicht sein, dass Sie zusätzliche Maßnahmen zur Verhinderung einer Infektion benötigen.

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 sollen, und auf der typische Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion/Sepsis/Enzephalitis 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, kann Ihnen Ihr Arzt ein Antibiotikum gegen *Neisseria meningitidis* verschreiben, das Sie dann bei sich haben. Falls eines der oben aufgeführten Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie das Antibiotikum wie verschrieben einnehmen. Denken Sie daran, dass Sie auch dann dennoch schnellstmöglich einen Arzt aufsuchen sollten, wenn Sie sich nach Einnahme des Antibiotikums besser fühlen.

Infektionen

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Ultomiris können bei Ihnen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten, wie Kopfschmerzen, Schmerzen im unteren Rücken und infusionsbedingten Schmerzen. Bei manchen Patienten können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (einschließlich Anaphylaxie, einer schweren allergischen Reaktion, die Atmenbeschwerden oder Schwindel verursacht).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Für die Behandlung von Patienten ab 65 Jahren sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Allerdings sind die Erfahrungen mit der Anwendung von Ultomiris bei älteren Patienten mit PNH, aHUS oder NMOSD in klinischen Studien begrenzt.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft/Stillzeit

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.

Die Anwendung von Ultomiris wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

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.

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 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.

Ultomiris enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 6,0 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,2 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihren Arzt mit, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

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 Impfeempfehlungen für jede Altersgruppe vorsehen.

Hinweise zur richtigen Anwendung

Ihre Dosis Ultomiris wird basierend auf Ihrem Körpergewicht, wie in Tabelle 1 dargestellt, von Ihrem Arzt berechnet. 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, aHUS, gMG oder NMOSD mit Namen Eculizumab erhalten haben, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion gegeben werden.

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ultomiris

| Körpergewicht (kg) | Initialdosis (mg) | Erhaltungsdosis (mg) |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 10 bis weniger als 20 ^a | 600 | 600 |
| 20 bis weniger als 30 ^a | 900 | 2 100 |
| 30 bis weniger als 40 ^a | 1 200 | 2 700 |
| 40 bis weniger als 60 | 2 400 | 3 000 |
| 60 bis weniger als 100 | 2 700 | 3 300 |
| über 100 | 3 000 | 3 600 |

^a Nur bei Patienten mit PNH und aHUS.

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

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 gehört eine vermehrte Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen, was zu Folgendem führen kann:

- einen Anstieg Ihrer Laktatdehydrogenase-(LDH-)Werte, ein Labormarker für die Zerstörung von roten Blutkörperchen,
- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie),
- dunkelgefärbten Urin,
- Ermüdung/Fatigue,
- Bauchschmerzen,
- Kurzatmigkeit,
- Schluckbeschwerden,
- Erektionsstörungen (Impotenz),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Schmerzen im Brustkorb oder Angina pectoris,
- 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 gehört eine vermehrte Schädigung Ihrer kleinen Blutgefäße, was zu Folgendem führen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine deutliche Zunahme der Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen,
- einen Anstieg Ihrer Laktatdehydrogenase-(LDH-)Werte, ein Labormarker für die Zerstörung von roten Blutkörperchen,
- verminderte Harnausscheidung (Probleme mit den Nieren),
- einen Anstieg Ihres Serum-Kreatininspiegels (Probleme mit den Nieren),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Sehstörungen,
- Schmerzen im Brustkorb oder Angina pectoris,
- Kurzatmigkeit,
- Bauchschmerzen, Durchfall oder
- Thrombose (Blutgerinnsel).

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

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei gMG abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass Ihre gMG-Symptome zurückkehren. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Anwendung von Ultomiris abbrechen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand engmaschig überwachen.

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei NMOSD abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass ein NMOSD-Schub auftritt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Anwendung von Ultomiris

abbrechen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand engmaschig überwachen.

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.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine Meningokokkeninfektion einschließlich Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis.

Sollten Sie irgendwelche der Symptome einer Meningokokkeninfektion (siehe Symptome einer Meningokokkeninfektionen in Abschnitt 2) bemerken, sollten Sie sofort Ihren Arzt darüber informieren.

Sonstige Nebenwirkungen

Wenn Sie sich bei den unten aufgeführten Nebenwirkungen nicht sicher sind, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

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

- Kopfschmerz
- Schwindelgefühl
- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Fieber, Ermüdung/Fatigue
- Infektion der oberen Atemwege
- Erkältung (Nasopharyngitis)
- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Harnwegsinfektion

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

- Erbrechen, Magenbeschwerden nach dem Essen (Verdauungsstörungen)
- Nesselsucht, Ausschlag, juckende Haut (Pruritus)
- Muskelschmerz (Myalgie) und Muskelspasmen
- grippeartige Erkrankung, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit (Asthenie)
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)

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

- Meningokokkeninfektion
- schwerwiegende allergische Reaktion, die zu Schwierigkeiten beim Atmen oder zu Schwindel führt (anaphylaktische Reaktion)
- Disseminierte Gonokokkeninfektion

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 Etikett bzw. dem Umkarton nach „verw. bis“ oder „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-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) 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. Jede Durchstechflasche mit Lösung enthält 300 mg Ravulizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid, Polysorbat 80, 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 (Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 30 ml).

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

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

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

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

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

Ireland
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

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

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland
Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge
Alexion Pharma Nordics AB
Tlf: +46 (0)8 557 727 50

Österreich
Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em
Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Sverige

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

<----->
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Anwendung für medizinisches Fachpersonal
Handhabung von Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1- Wie wird Ultomiris bereitgestellt?

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

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

2- Vor der Verabreichung

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

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht mit Ultomiris 300 mg/3 ml oder 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

Ultomiris sollte von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen 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-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) 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 (ml)^b | Gesamt-volumen (ml) | Mindest-infusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---|----------------------------|---|
| ≥ 10 bis < 20 ^c | 600 | 60 | 60 | 120 | 113 (1,9) |
| ≥ 20 bis < 30 ^c | 900 | 90 | 90 | 180 | 86 (1,5) |
| ≥ 30 bis < 40 ^c | 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-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) verdünnt werden.

^c Nur bei den Anwendungsgebieten PNH und aHUS.

Tabelle 2: Referenztabelle zur Verabreichung der Erhaltungsdosis

| Körpergewicht (kg) ^a | Erhaltungsdosis (mg) | Ultomiris-Volumen (ml) | Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml) ^b | Gesamt-volumen (ml) | Mindest-infusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|---|---------------------|--|
| ≥ 10 bis < 20 ^c | 600 | 60 | 60 | 120 | 113 (1,9) |
| ≥ 20 bis < 30 ^c | 2 100 | 210 | 210 | 420 | 194 (3,3) |
| ≥ 30 bis < 40 ^c | 2 700 | 270 | 270 | 540 | 167 (2,8) |
| ≥ 40 bis < 60 | 3 000 | 300 | 300 | 600 | 140 (2,3) |
| ≥ 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-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) verdünnt werden.

^c Nur bei den Anwendungsgebieten PNH und aHUS.

Tabelle 3: Referenztabelle für die Ergänzungsdosis

| Körpergewicht (kg) ^a | Ergänzungsdosis (mg) | Ultomiris Volumen (ml) | Volumen der NaCl-Verdünnungslösung (ml) ^b | Gesamt-volumen (ml) | Mindest-infusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|--|---------------------|--|
| ≥ 40 bis < 60 | 600 | 60 | 60 | 120 | 30 (0,5) |
| | 1 200 | 120 | 120 | 240 | 60 (1,0) |
| | 1 500 | 150 | 150 | 300 | 72 (1,2) |
| ≥ 60 bis < 100 | 600 | 60 | 60 | 120 | 23 (0,4) |
| | 1 500 | 150 | 150 | 300 | 60 (1,0) |
| | 1 800 | 180 | 180 | 360 | 65 (1,1) |
| ≥ 100 | 600 | 60 | 60 | 120 | 22 (0,4) |
| | 1 500 | 150 | 150 | 300 | 60 (1,0) |
| | 1 800 | 180 | 180 | 360 | 65 (1,1) |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

- Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Ultomiris-Lösung leicht hin- und her bewegen, 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.
- Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung verabreicht werden. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
- Wenn das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet wird, darf die Lagerungszeit 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C bzw. 6 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

3- Verabreichung

- Ultomiris nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen.
- Ultomiris darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die verdünnte Ultomiris-Lösung sollte über einen Zeitraum von ungefähr 2 Stunden als intravenöse Infusion mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden. 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 Etikett bzw. dem Umkarton nach „verw. bis“ oder „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.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ravulizumab

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.
- 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 sowie von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 10 kg mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems angewendet, die als paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bezeichnet wird, einschließlich Patienten, die noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und Patienten, die Eculizumab mindestens seit den letzten 6 Monaten erhalten haben. 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-Komplementproteins 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 sowie von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 10 kg mit einer Erkrankung des Blutsystems und der Nieren angewendet, die als atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) bezeichnet wird, einschließlich Patienten, die noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und Patienten, die Eculizumab mindestens seit den letzten 3 Monaten erhalten haben. 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.

Ferner wird Ultomiris zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer bestimmten Muskelerkrankung angewendet, die als generalisierte Myasthenia gravis (gMG) bezeichnet wird. Bei Patienten mit gMG kann es dazu kommen, dass das Immunsystem die Muskeln angreift und schädigt. Dies kann zu ausgeprägter Muskelschwäche, Sehstörungen und eingeschränkter Mobilität, Kurzatmigkeit, extremer Müdigkeit, Aspirationsgefahr und einer starken Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führen. Ultomiris kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und den Körper davon abhalten, die eigenen Muskeln anzugreifen und zu zerstören. Dadurch können die Muskeln wieder besser arbeiten und die Symptome der Erkrankung und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens reduziert werden. Ultomiris ist insbesondere angezeigt bei Patienten, die trotz Behandlung mit anderen Therapien symptomatisch bleiben.

Ultomiris wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems angewendet, die hauptsächlich die Sehnerven und das Rückenmark betrifft und als Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) bezeichnet wird. Bei Patienten mit NMOSD werden Sehnerven und Rückenmark durch eine Fehlfunktion des Immunsystems angegriffen und geschädigt, was zum Sehverlust eines oder beider Augen, Schwäche oder Verlust der Bewegung in Armen und Beinen, schmerzhaften Krämpfen, Gefühlsverlust, Problemen mit der Blasen- und Darmfunktion und erheblichen Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten führen kann. Ultomiris kann die fehlerhafte Immunreaktion blockieren, welche körpereigene Sehnerven und Rückenmark angreift und zerstört, wodurch das Risiko eines NMOSD-Schubs/einer NMOSD-Attacke verringert wird.

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

Ultomiris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ravulizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie nicht gegen eine 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 schwere Infektionen der Hirnhäute, die eine Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) verursachen und sich im Blut und Körper ausbreiten können (Blutvergiftung/Sepsis).

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 Ihnen Antibiotika verschreiben, um das Infektionsrisiko bis 2 Wochen nach der Impfung 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 nicht immer verhindern kann. Unter Berücksichtigung nationaler Empfehlungen könnte Ihr Arzt der Ansicht sein, dass Sie zusätzliche Maßnahmen zur Verhinderung einer Infektion benötigen.

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 sollen, und auf der typische Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion/-Sepsis/Enzephalitis 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, kann Ihnen Ihr Arzt ein Antibiotikum gegen *Neisseria meningitidis* verschreiben, das Sie dann bei sich haben. Falls eines der oben aufgeführten Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie das Antibiotikum wie verschrieben einnehmen. Denken Sie daran, dass Sie auch dann schnellstmöglich einen Arzt aufsuchen sollen, wenn Sie sich nach Einnahme des Antibiotikums besser fühlen.

Infektionen

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Ultomiris können bei Ihnen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten, wie Kopfschmerzen, Schmerzen im unteren Rücken und infusionsbedingten Schmerzen. Bei manchen Patienten können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (einschließlich Anaphylaxie, einer schweren allergischen Reaktion, die Atmenbeschwerden oder Schwindel verursacht).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Für die Behandlung von Patienten ab 65 Jahren sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Allerdings sind die Erfahrungen mit der Anwendung von Ultomiris bei älteren Patienten mit PNH, aHUS oder NMOSD in klinischen Studien begrenzt.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft/Stillzeit

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.

Die Anwendung von Ultomiris während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

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.

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

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

Ultomiris enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 5,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihren Arzt mit, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

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

Ihre Dosis Ultomiris wird basierend auf Ihrem Körpergewicht, wie in Tabelle 1 dargestellt, von Ihrem Arzt berechnet. 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, aHUS, gMG oder NMOSD mit Namen Eculizumab erhalten haben, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion gegeben werden.

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ultomiris

| Körpergewicht (kg) | Initialdosis (mg) | Erhaltungsdosis (mg) |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 10 bis weniger als 20 ^a | 600 | 600 |
| 20 bis weniger als 30 ^a | 900 | 2 100 |
| 30 bis weniger als 40 ^a | 1 200 | 2 700 |
| 40 bis weniger als 60 | 2 400 | 3 000 |
| 60 bis weniger als 100 | 2 700 | 3 300 |
| über 100 | 3 000 | 3 600 |

^a Nur bei Patienten mit PNH und aHUS.

Ultomiris wird als Infusion in eine Vene gegeben. Die Infusion wird ungefähr 45 Minuten dauern.

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 gehört eine vermehrte Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen, was zu Folgendem führen kann:

- einen Anstieg Ihrer Laktatdehydrogenase-(LDH-)Werte, ein Labormarker für die Zerstörung von roten Blutkörperchen,
- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie),
- dunkelgefärbten Urin,
- Ermüdung/Fatigue,
- Bauchschmerzen,
- Kurzatmigkeit,
- Schluckbeschwerden,
- Erektionsstörungen (Impotenz),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Schmerzen im Brustkorb oder Angina pectoris,
- 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 gehört eine vermehrte Schädigung Ihrer kleinen Blutgefäße, was zu Folgendem führen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine deutliche Zunahme der Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen,
- einen Anstieg Ihrer Laktatdehydrogenase (LDH)-Werte, ein Labormarker für die Zerstörung von roten Blutkörperchen,
- verminderte Harnausscheidung (Probleme mit den Nieren),
- einen Anstieg Ihres Serum-Kreatininspiegels (Probleme mit den Nieren),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Sehstörungen,
- Schmerzen im Brustkorb oder Angina pectoris,
- Kurzatmigkeit,
- Bauchschmerzen, Durchfall oder
- Thrombose (Blutgerinnsel).

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

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei gMG abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass Ihre gMG-Symptome zurückkehren. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Anwendung von Ultomiris abbrechen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand engmaschig überwachen.

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei NMOSD abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass ein NMOSD-Schub auftritt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Anwendung von Ultomiris

abbrechen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand engmaschig überwachen.

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.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine Meningokokkeninfektion einschließlich Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis.

Sollten Sie irgendwelche der Symptome einer Meningokokkeninfektion (siehe Symptome einer Meningokokkeninfektionen in Abschnitt 2) bemerken, sollten Sie sofort Ihren Arzt darüber informieren.

Sonstige Nebenwirkungen

Wenn Sie sich bei den unten aufgeführten Nebenwirkungen nicht sicher sind, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

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

- Kopfschmerz
- Schwindelgefühl
- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Fieber, Ermüdung/Fatigue
- Infektion der oberen Atemwege
- Erkältung (Nasopharyngitis)
- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Harnwegsinfektion

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

- Erbrechen, Magenbeschwerden nach dem Essen (Verdauungsstörungen)
- Nesselsucht, Ausschlag, juckende Haut (Pruritus)
- Muskelschmerz (Myalgie) und Muskelspasmen
- grippeartige Erkrankung, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit (Asthenie)
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)

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

- Meningokokkeninfektion
- schwerwiegende allergische Reaktion, die zu Schwierigkeiten beim Atmen oder zu Schwindel führt (anaphylaktische Reaktion)
- Disseminierte Gonokokkeninfektion

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 Etikett bzw. dem Umkarton nach „verw. bis“ oder „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-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, bzw. innerhalb von 24 Stunden bei Aufbewahrung im Kühlschrank oder innerhalb von 4 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. Jede Durchstechflasche mit Lösung enthält 1 100 mg Ravulizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Polysorbat 80, Arginin, Saccharose, 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 (Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 11 ml).

Ultomiris ist eine durchscheinende, klare bis gelbliche, praktisch partikelfreie Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

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

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +46 0 8 557 727 50

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

<----->
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Anwendung für medizinisches Fachpersonal
Handhabung von Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1- Wie wird Ultomiris bereitgestellt?

Jede Durchstechflasche mit Ultomiris enthält 1 100 mg Wirkstoff in 11 ml Arzneimittellösung.

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

2- Vor der Verabreichung

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

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nicht mit Ultomiris 300 mg/30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung gemischt werden.

Ultomiris sollte von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen 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 50 mg/ml (Anfangskonzentration geteilt durch zwei) verdünnen, dazu die entsprechende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) 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 (ml) ^b | Gesamt-volumen (ml) | Mindest-infusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------|-------------------|------------------------|---|---------------------|--|
| ≥ 10 bis < 20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥ 20 bis < 30 ^c | 900 | 9 | 9 | 18 | 35 (0,6) |
| ≥ 30 bis < 40 ^c | 1 200 | 12 | 12 | 24 | 31 (0,5) |
| ≥ 40 bis < 60 | 2 400 | 24 | 24 | 48 | 45 (0,8) |
| ≥ 60 bis < 100 | 2 700 | 27 | 27 | 54 | 35 (0,6) |
| ≥ 100 | 3 000 | 30 | 30 | 60 | 25 (0,4) |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

^c Nur bei den Anwendungsgebieten PNH und aHUS.

Tabelle 2: Referenztable zur Verabreichung der Erhaltungsdosis

| Körpergewicht (kg) ^a | Erhaltungsdosis (mg) | Ultomiris-Volumen (ml) | Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml) ^b | Gesamtvolumen (ml) | Mindestinfusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|---|--------------------|---|
| ≥ 10 bis < 20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥ 20 bis < 30 ^c | 2 100 | 21 | 21 | 42 | 75 (1,3) |
| ≥ 30 bis < 40 ^c | 2 700 | 27 | 27 | 54 | 65 (1,1) |
| ≥ 40 bis < 60 | 3 000 | 30 | 30 | 60 | 55 (0,9) |
| ≥ 60 bis < 100 | 3 300 | 33 | 33 | 66 | 40 (0,7) |
| ≥ 100 | 3 600 | 36 | 36 | 72 | 30 (0,5) |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

^c Nur bei den Anwendungsgebieten PNH und aHUS.

Tabelle 3: Referenztable für die Ergänzungsdosis

| Körpergewicht (kg) ^a | Ergänzungsdosis (mg) | Ultomiris-Volumen (ml) | Volumen der NaCl-Verdünnungslösung (ml) ^b | Gesamtvolumen (ml) | Mindestinfusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|--|--------------------|---|
| ≥ 40 bis < 60 | 600 | 6 | 6 | 12 | 15 (0,25) |
| | 1 200 | 12 | 12 | 24 | 25 (0,42) |
| | 1 500 | 15 | 15 | 30 | 30 (0,5) |
| ≥ 60 bis < 100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 12 (0,20) |
| | 1 500 | 15 | 15 | 30 | 22 (0,36) |
| | 1 800 | 18 | 18 | 36 | 25 (0,42) |
| ≥ 100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 10 (0,17) |
| | 1 500 | 15 | 15 | 30 | 15 (0,25) |
| | 1 800 | 18 | 18 | 36 | 17 (0,28) |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

- Den Infusionsbeutel mit der verdünnten Ultomiris-Lösung leicht hin- und her bewegen, 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.
- Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung verabreicht werden. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
- Wenn das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet wird, darf die Lagerungszeit 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C bzw. 4 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

3- Verabreichung

- Ultomiris nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen.
- Ultomiris darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die verdünnte Ultomiris-Lösung sollte über einen Zeitraum von ungefähr 45 Minuten als intravenöse Infusion mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden. 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 Etikett bzw. dem Umkarton nach „verw. bis“ oder „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.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Ravulizumab

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.
- 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 sowie von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 10 kg mit einer bestimmten Erkrankung des Blutsystems angewendet, die als paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) bezeichnet wird, einschließlich Patienten, die noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und Patienten, die Eculizumab mindestens seit den letzten 6 Monaten erhalten haben. 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-Komplementproteins 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 sowie von Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ab 10 kg mit einer Erkrankung des Blutsystems und der Nieren angewendet, die als atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) bezeichnet wird, einschließlich Patienten, die noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden und Patienten, die Eculizumab mindestens seit den letzten 3 Monaten erhalten haben. 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.

Ferner wird Ultomiris zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer bestimmten Muskelerkrankung angewendet, die als generalisierte Myasthenia gravis (gMG) bezeichnet wird. Bei Patienten mit gMG kann es dazu kommen, dass das Immunsystem die Muskeln angreift und schädigt. Dies kann zu ausgeprägter Muskelschwäche, Sehstörungen und eingeschränkter Mobilität, Kurzatmigkeit, extremer Müdigkeit, Aspirationsgefahr und einer starken Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führen. Ultomiris kann die Entzündungsreaktion des Körpers blockieren und den Körper davon abhalten, die eigenen Muskeln anzugreifen und zu zerstören. Dadurch können die Muskeln wieder besser arbeiten und die Symptome der Erkrankung und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens reduziert werden. Ultomiris ist insbesondere angezeigt bei Patienten, die trotz Behandlung mit anderen Therapien symptomatisch bleiben.

Ultomiris wird auch zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einer Erkrankung des zentralen Nervensystems angewendet, die hauptsächlich die Sehnerven und das Rückenmark betrifft und als Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD) bezeichnet wird. Bei Patienten mit NMOSD werden Sehnerven und Rückenmark durch eine Fehlfunktion des Immunsystems angegriffen und geschädigt, was zum Sehverlust eines oder beider Augen, Schwäche oder Verlust der Bewegung in Armen und Beinen, schmerzhaften Krämpfen, Gefühlsverlust, Problemen mit der Blasen- und Darmfunktion und erheblichen Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten führen kann. Ultomiris kann die fehlerhafte Immunreaktion blockieren, welche körpereigene Sehnerven und Rückenmark angreift und zerstört, wodurch das Risiko eines NMOSD-Schubs/einer NMOSD-Attacke verringert wird.

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

Ultomiris darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ravulizumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie nicht gegen eine 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 schwere Infektionen der Hirnhäute, die eine Entzündung des Gehirns (Enzephalitis) verursachen und sich im Blut und Körper ausbreiten können (Blutvergiftung/Sepsis).

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 Ihnen Antibiotika verschreiben, um das Infektionsrisiko bis 2 Wochen nach der Impfung 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 nicht immer verhindern kann. Unter Berücksichtigung nationaler Empfehlungen könnte Ihr Arzt der Ansicht sein, dass Sie zusätzliche Maßnahmen zur Verhinderung einer Infektion benötigen.

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 sollen, und auf der typische Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion/-Sepsis/Enzephalitis 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, kann Ihnen Ihr Arzt ein Antibiotikum gegen *Neisseria meningitidis* verschreiben, das Sie dann bei sich haben. Falls eines der oben aufgeführten Symptome bei Ihnen auftritt, sollten Sie das Antibiotikum wie verschrieben einnehmen. Denken Sie daran, dass Sie auch dann schnellstmöglich einen Arzt aufsuchen sollen, wenn Sie sich nach Einnahme des Antibiotikums besser fühlen.

Infektionen

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

Infusionsbedingte Reaktionen

Nach der Verabreichung von Ultomiris können bei Ihnen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten, wie Kopfschmerzen, Schmerzen im unteren Rücken und infusionsbedingten Schmerzen. Bei manchen Patienten können allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten (einschließlich Anaphylaxie, einer schweren allergischen Reaktion, die Atmenbeschwerden oder Schwindel verursacht).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Für die Behandlung von Patienten ab 65 Jahren sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Allerdings sind die Erfahrungen mit der Anwendung von Ultomiris bei älteren Patienten mit PNH, aHUS oder NMOSD in klinischen Studien begrenzt.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

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

Schwangerschaft/Stillzeit

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.

Die Anwendung von Ultomiris während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

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.

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

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

Ultomiris enthält Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 1,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,5 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihren Arzt mit, wenn bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

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

Ihre Dosis Ultomiris wird basierend auf Ihrem Körpergewicht, wie in Tabelle 1 dargestellt, von Ihrem Arzt berechnet. 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, aHUS, gMG oder NMOSD mit Namen Eculizumab erhalten haben, sollte die Initialdosis 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion gegeben werden.

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ultomiris

| Körpergewicht (kg) | Initialdosis (mg) | Erhaltungsdosis (mg) |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 10 bis weniger als 20 ^a | 600 | 600 |
| 20 bis weniger als 30 ^a | 900 | 2 100 |
| 30 bis weniger als 40 ^a | 1 200 | 2 700 |
| 40 bis weniger als 60 | 2 400 | 3 000 |
| 60 bis weniger als 100 | 2 700 | 3 300 |
| über 100 | 3 000 | 3 600 |

^a Nur bei Patienten mit PNH und aHUS.

Ultomiris wird als Infusion in eine Vene gegeben. Die Infusion wird ungefähr 45 Minuten dauern.

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 gehört eine vermehrte Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen, was zu Folgendem führen kann:

- einen Anstieg Ihrer Laktatdehydrogenase-(LDH-)Werte, ein Labormarker für die Zerstörung von roten Blutkörperchen,
- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer roten Blutkörperchen (Anämie),
- dunkelgefärbten Urin,
- Ermüdung/Fatigue,
- Bauchschmerzen,
- Kurzatmigkeit,
- Schluckbeschwerden,
- Erektionsstörungen (Impotenz),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Schmerzen im Brustkorb oder Angina pectoris,
- 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 gehört eine vermehrte Schädigung Ihrer kleinen Blutgefäße, was zu Folgendem führen kann:

- eine deutliche Abnahme der Anzahl Ihrer Blutplättchen (Thrombozytopenie),
- eine deutliche Zunahme der Zerstörung Ihrer roten Blutkörperchen,
- einen Anstieg Ihrer Laktatdehydrogenase-(LDH-)Werte, ein Labormarker für die Zerstörung von roten Blutkörperchen,
- verminderte Harnausscheidung (Probleme mit den Nieren),
- einen Anstieg Ihres Serum-Kreatininspiegels (Probleme mit den Nieren),
- Verwirrtheit oder Unaufmerksamkeit,
- Sehstörungen,
- Schmerzen im Brustkorb oder Angina pectoris,
- Kurzatmigkeit,
- Bauchschmerzen, Durchfall oder
- Thrombose (Blutgerinnsel).

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

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei gMG abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass Ihre gMG-Symptome zurückkehren. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Anwendung von Ultomiris abbrechen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand engmaschig überwachen.

Wenn Sie die Anwendung von Ultomiris bei NMOSD abbrechen

Eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung mit Ultomiris kann dazu führen, dass ein NMOSD-Schub auftritt. Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Anwendung von Ultomiris

abbrechen. Ihr Arzt wird die möglichen Nebenwirkungen und Risiken mit Ihnen besprechen. Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand engmaschig überwachen.

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.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist eine Meningokokkeninfektion einschließlich Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis.

Sollten Sie irgendwelche der Symptome einer Meningokokkeninfektion (siehe Symptome einer Meningokokkeninfektionen in Abschnitt 2) bemerken, sollten Sie sofort Ihren Arzt darüber informieren.

Sonstige Nebenwirkungen

Wenn Sie sich bei den unten aufgeführten Nebenwirkungen nicht sicher sind, bitten Sie Ihren Arzt, sie Ihnen zu erklären.

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

- Kopfschmerz
- Schwindelgefühl
- Durchfall, Übelkeit, Bauchschmerzen
- Fieber, Ermüdung/Fatigue
- Infektion der oberen Atemwege
- Erkältung (Nasopharyngitis)
- Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Harnwegsinfektion

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

- Erbrechen, Magenbeschwerden nach dem Essen (Verdauungsstörungen)
- Nesselsucht, Ausschlag, juckende Haut (Pruritus)
- Muskelschmerz (Myalgie) und Muskelspasmen
- grippeartige Erkrankung, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit (Asthenie)
- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion
- allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)

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

- Meningokokkeninfektion
- schwerwiegende allergische Reaktion, die zu Schwierigkeiten beim Atmen oder zu Schwindel führt (anaphylaktische Reaktion)
- Disseminierte Gonokokkeninfektion

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 Etikett bzw. dem Umkarton nach „verw. bis“ oder „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-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, bzw. innerhalb von 24 Stunden bei Aufbewahrung im Kühlschrank oder innerhalb von 4 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. Jede Durchstechflasche mit Lösung enthält 300 mg Ravulizumab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Polysorbat 80, Arginin, Saccharose, 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 (Packungsgröße: 1 Durchstechflasche mit 3 ml).

Ultomiris ist eine durchscheinende, klare bis gelbliche, praktisch partikelfreie Lösung.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

Almac Pharma Services Limited
22 Seagoe Industrial Estate
Craigavon, Armagh BT63 5QD
Vereinigtes Königreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Ísland

Alexion Pharma Nordics AB

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Alexion Europe SAS
Tel: +353 1 800 882 840

Nederland

Alexion Pharma Netherlands B.V.
Tel: +32 (0)2 548 36 67

Norge

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

Österreich

Alexion Pharma Austria GmbH
Tel: +41 44 457 40 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

Alexion Pharma Spain, S.L. - Sucursal em Portugal
Tel: +34 93 272 30 05

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +46 0 8 557 727 50

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

Alexion Pharma Italy srl
Tel: +39 02 7767 9211

Suomi/Finland

Alexion Pharma Nordics AB
Puh/Tel: +46 0 8 557 727 50

Κύπρος

Alexion Europe SAS
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

<----->
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Anwendung für medizinisches Fachpersonal Handhabung von Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1- Wie wird Ultomiris bereitgestellt?

Jede Durchstechflasche mit Ultomiris enthält 300 mg Wirkstoff in 3 ml Arzneimittellösung.

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

2- Vor der Verabreichung

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

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

Ultomiris sollte von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen 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 50 mg/ml (Anfangskonzentration geteilt durch zwei) verdünnen, dazu die entsprechende Menge Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) gemäß den Anweisungen in der nachfolgenden Tabelle zur Infusion hinzugeben.

Tabelle 1: Referenztabelle zur Verabreichung der Initialdosis

| Körpergewicht (kg)^a | Initialdosis (mg) | Ultomiris-Volumen (ml) | Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml)^b | Gesamt-volumen (ml) | Mindest-infusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|---|----------------------------|---|
| ≥ 10 bis < 20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥ 20 bis < 30 ^c | 900 | 9 | 9 | 18 | 35 (0,6) |
| ≥ 30 bis < 40 ^c | 1 200 | 12 | 12 | 24 | 31 (0,5) |
| ≥ 40 bis < 60 | 2 400 | 24 | 24 | 48 | 45 (0,8) |
| ≥ 60 bis < 100 | 2 700 | 27 | 27 | 54 | 35 (0,6) |
| ≥ 100 | 3 000 | 30 | 30 | 60 | 25 (0,4) |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

^c Nur bei den Anwendungsgebieten PNH und aHUS.

Tabelle 2: Referenztable zur Verabreichung der Erhaltungsdosis

| Körpergewicht (kg) ^a | Erhaltungsdosis (mg) | Ultomiris-Volumen (ml) | Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml) ^b | Gesamtvolumen (ml) | Mindestinfusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|---|--------------------|---|
| ≥ 10 bis < 20 ^c | 600 | 6 | 6 | 12 | 45 (0,8) |
| ≥ 20 bis < 30 ^c | 2 100 | 21 | 21 | 42 | 75 (1,3) |
| ≥ 30 bis < 40 ^c | 2 700 | 27 | 27 | 54 | 65 (1,1) |
| ≥ 40 bis < 60 | 3 000 | 30 | 30 | 60 | 55 (0,9) |
| ≥ 60 bis < 100 | 3 300 | 33 | 33 | 66 | 40 (0,7) |
| ≥ 100 | 3 600 | 36 | 36 | 72 | 30 (0,5) |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

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

^c Nur bei den Anwendungsgebieten PNH und aHUS.

Tabelle 3: Referenztable für die Ergänzungsdosis

| Körpergewicht (kg) ^a | Ergänzungsdosis (mg) | Ultomiris-Volumen (ml) | Volumen der NaCl-Verdünnungslösung (ml) ^b | Gesamtvolumen (ml) | Mindestinfusionsdauer Minuten (Stunden) |
|---------------------------------|----------------------|------------------------|--|--------------------|---|
| ≥ 40 bis < 60 | 600 | 6 | 6 | 12 | 15 (0,25) |
| | 1 200 | 12 | 12 | 24 | 25 (0,42) |
| | 1 500 | 15 | 15 | 30 | 30 (0,5) |
| ≥ 60 bis < 100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 12 (0,20) |
| | 1 500 | 15 | 15 | 30 | 22 (0,36) |
| | 1 800 | 18 | 18 | 36 | 25 (0,42) |
| ≥ 100 | 600 | 6 | 6 | 12 | 10 (0,17) |
| | 1 500 | 15 | 15 | 30 | 15 (0,25) |
| | 1 800 | 18 | 18 | 36 | 17 (0,28) |

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9 %) 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.
- Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung verabreicht werden. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden.
- Wenn das Arzneimittel nicht sofort nach der Verdünnung verwendet wird, darf die Lagerungszeit 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C bzw. 4 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

3- Verabreichung

- Ultomiris nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen.
- Ultomiris darf nur als intravenöse Infusion verabreicht werden.
- Die verdünnte Ultomiris-Lösung sollte über einen Zeitraum von ungefähr 45 Minuten als intravenöse Infusion mit einer Spritzenpumpe oder einer Infusionspumpe verabreicht werden. 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 Etikett bzw. dem Umkarton nach „verw. bis“ oder „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.