



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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektionslösung enthält 140 mg Rozanolixizumab.
Eine 2-ml-Durchstechflasche enthält 280 mg Rozanolixizumab.

Rozanolixizumab ist ein rekombinanter, humanisierter gegen den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) gerichteter monoklonaler Immunglobulin-G4P(IgG4P)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Injektionslösung enthält 29 mg Prolin, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Farblose bis schwach bräunlich-gelbe, klare bis leicht opalisierende Lösung, pH-Wert 5,6. Rystiggo hat eine Osmolalität von 309 bis 371 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rystiggo wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von medizinischen Fachkräften eingeleitet und überwacht werden, die in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahren sind.

Dosierung

Ein Behandlungszyklus besteht aus 1 Dosis pro Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen.

Die folgende Tabelle zeigt die empfohlene wöchentliche Gesamtdosis von Rozanolixizumab in Abhängigkeit vom Körpergewicht des Patienten:

Siehe Tabelle

Nachfolgende Behandlungszyklen müssen entsprechend der klinischen Beurteilung verabreicht werden. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann von Patient zu Patient variieren. Im klinischen Entwicklungspro-

Körpergewicht	≥ 35 bis < 50 kg	≥ 50 bis < 70 kg	≥ 70 bis < 100 kg	≥ 100 kg
Wöchentliche Dosis (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg
Wöchentliche Dosis (ml)	2 ml	3 ml	4 ml	6 ml
Anzahl der zu verwendenden Durchstechflaschen*	1	2	2	3

* Jede Durchstechflasche enthält ein Übervolumen zum Vorfüllen der Infusionsleitung, siehe „Art der Anwendung“.

gramm hatten die meisten Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4 – 13 Wochen zwischen den Zyklen. Von Zyklus zu Zyklus hatten etwa 10 % der Patienten ein behandlungsfreies Intervall von weniger als 4 Wochen.

Wenn eine geplante Infusion versäumt wird, kann Rozanolixizumab bis zu 4 Tage nach dem geplanten Zeitpunkt verabreicht werden. Danach soll das ursprüngliche Dosierungsschema wieder aufgenommen werden, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Personen

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR > 45 ml/min/1,73 m²) liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet, da die Pharmakokinetik von Rozanolixizumab durch eine Nierenfunktionsstörung wahrscheinlich nicht beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor. Eine Dosisanpassung wird nicht als notwendig erachtet, da die Pharmakokinetik von Rozanolixizumab durch eine Leberfunktionsstörung wahrscheinlich nicht beeinflusst wird (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Rozanolixizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Zur subkutanen Infusion mit einer Pumpe.

Es müssen Infusionspumpen, Spritzen und Infusionssets verwendet werden, die für die subkutane Anwendung von Arzneimitteln geeignet sind (siehe Abschnitt 6.6). Es wird empfohlen, Pumpen zu verwenden, bei denen das verabreichte Volumen voreingestellt werden kann, da jede Durchstechflasche Übervolumen für das Vorfüllen der Infusionsleitung enthält.

Es wird empfohlen, Rozanolixizumab subkutan vorzugsweise in den unteren rechten oder linken Teil des Bauches, unterhalb des Bauchnabels, zu verabreichen. Infusionen sollen nicht in Bereiche verabreicht werden, in denen die Haut empfindlich, erythematös oder verhärtet ist.

Während der Anwendung im ersten Behandlungszyklus und der Anwendung der ersten Dosis des zweiten Behandlungszyklus von Rozanolixizumab soll eine angemessene Behandlung für Injektions- und Überempfindlichkeitsreaktionen unmittelbar verfügbar sein (siehe Abschnitt 4.4).

Infusionsrate

Rozanolixizumab wird mit einer Infusionspumpe mit einer konstanten Flussrate von bis zu 20 ml/h verabreicht.

Für weitere Anweisungen zu den Materialanforderungen für die Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Vor der Anwendung von Rozanolixizumab muss die Gebrauchsanweisung sorgfältig gelesen werden, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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.

Myasthene Krise

Die Behandlung von Patienten mit drohender oder manifester myasthener Krise mit Rozanolixizumab wurde nicht untersucht. Die Reihenfolge der Einleitung von etablierten Therapien für MG-Krisen und von Rozanolixizumab, sowie deren mögliche Wechselwirkungen, sind zu erwägen (siehe Abschnitt 4.5).

Aseptische Meningitis

Über aseptische Meningitis (arzneimittelinduzierte aseptische Meningitis) wurde nach Behandlung mit Rozanolixizumab in einer höheren Dosierung berichtet, die nach Absetzen der Behandlung ohne Folgeschäden überstanden wurde. Treten Symptome auf, die auf eine aseptische Meningitis hindeuten (Kopfschmerzen, Fieber, Nackensteifheit, Übelkeit, Erbrechen), müssen Diagnosestellung und Behandlung gemäß Versorgungsstandard erfolgen.

Infektionen

Da Rozanolixizumab eine vorübergehende Reduktion der IgG-Spiegel verursacht, kann das Infektionsrisiko ansteigen (siehe Abschnitt 5.1). Infektionen der oberen Atemwege und Herpes-simplex-Infektionen wurden bei Rozanolixizumab in höherer



Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung

Dosierung beobachtet. Insgesamt wurden in Phase-III-Studien bei gMG bei 45,2 % aller mit Rozanolixizumab behandelten Patienten Infektionen gemeldet. Es wurde kein Anstieg der Infektionshäufigkeit von Zyklus zu Zyklus beobachtet. Schwerwiegende Infektionen wurden bei 4,3 % der Patienten gemeldet.

Bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion soll die Behandlung mit Rozanolixizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird. Während der Behandlung mit Rozanolixizumab sollen klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden. Wenn eine klinisch bedeutsame aktive Infektion auftritt, soll in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Rozanolixizumab auszusetzen, bis die Infektion abgeklungen ist.

Überempfindlichkeit

Infusionsreaktionen wie Ausschlag oder Angioödem können auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In der klinischen Prüfung waren diese leicht bis mittelschwer. Die Patienten müssen während der Behandlung mit Rozanolixizumab und noch 15 Minuten nach Abschluss der Anwendung auf klinische Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden. Wenn eine Überempfindlichkeitsreaktion während der Anwendung des Arzneimittels auftritt (siehe Abschnitt 4.8), muss die Rozanolixizumab-Infusion abgebrochen werden und bei Bedarf sind geeignete Maßnahmen einzuleiten. Nach dem Abklingen kann die Anwendung wieder aufgenommen werden.

Impfung

Die Immunisierung mit Impfstoffen während der Rozanolixizumab-Therapie wurde nicht untersucht. Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen und die Reaktion auf die Immunisierung mit Impfstoffen sind nicht bekannt. Alle Impfstoffe sollen gemäß den Impfrichtlinien und mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung verabreicht werden. Während der Behandlung wird eine Impfung der Patienten mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Bei allen anderen Impfstoffen sollen sie mindestens 2 Wochen nach der letzten Infusion eines Behandlungszyklus und 4 Wochen vor Beginn des nächsten Zyklus erfolgen.

Immunogenität

In den gepoolten zyklischen Behandlungsdaten aus dem Phase-III-Programm entwickelten nach 1 Behandlungszyklus mit 6 wöchentlichen Rozanolixizumab-Dosen 27,1 % (42/155) der Patienten Antikörper gegen den Wirkstoff (Anti-Wirkstoff-Antikörper, *antidrug antibodies*) und 10,3 % (16/155) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden. Bei Wiederaufnahme der Therapie stieg der Anteil der Patienten, die Antikörper gegen den Wirkstoff bzw. neutralisierende Antikörper entwickelten, nach 5 Behandlungszyklen auf 65 % (13/20) bzw. 50 % (10/20) an. Die Entwicklung neutralisierender Antikörper war mit einer Abnahme der Gesamtplasmaexposition von Rozanolixizumab um 24 % verbunden. Die Immunogenität hatte keinen erkennbaren Einfluss

auf die Wirksamkeit und Sicherheit, (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Sonstiger Bestandteil

Dieses Arzneimittel enthält 29 mg Prolin pro ml.

Die Anwendung bei Patienten mit Hyperprolinämie sollte auf Fälle beschränkt bleiben, in denen keine alternative Behandlung verfügbar ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Da Rozanolixizumab in den FcRn-Recycling-Mechanismus von Immunglobulin G (IgG) eingreift, wird erwartet, dass die Serumkonzentrationen von IgG-basierten Arzneimitteln (z. B. monoklonalen Antikörpern und intravenösem Immunglobulin [IVIg]) und Fc-Peptid-Fusionsproteinen verringert werden, wenn diese gleichzeitig oder innerhalb von 2 Wochen nach der Anwendung von Rozanolixizumab angewendet werden. Es wird empfohlen, diese Behandlungen 2 Wochen nach der Anwendung von Rozanolixizumab einzuleiten und bei gleichzeitiger Anwendung auf eine abgeschwächte Wirksamkeit dieser Arzneimittel zu überwachen.

Die Behandlung mit i.v. (intravenös) oder s.c. (subkutan) verabreichten Immunglobulinen, PLEX/Plasmapherese oder Immunadsorption kann die zirkulierenden Konzentrationen von Rozanolixizumab senken.

Die Impfung während der Behandlung mit Rozanolixizumab wurde nicht untersucht und das Ansprechen auf einen Impfstoff ist unbekannt. Da Rozanolixizumab eine Reduktion der IgG-Spiegel verursacht, wird eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen während der Behandlung mit Rozanolixizumab nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Rozanolixizumab bei Schwangeren vor. In Tierstudien wiesen Nachkommen von behandelten Muttertieren bei der Geburt sehr niedrige IgG-Spiegel auf, wie bei dem pharmakologischen Wirkmechanismus von Rozanolixizumab zu erwarten ist (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien ergaben jedoch keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Die Behandlung von schwangeren Frauen mit Rozanolixizumab sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Da erwartet wird, dass Rozanolixizumab die mütterlichen Antikörperspiegel senkt und auch die Übertragung von mütterlichen Antikörpern auf den Fötus hemmt, wird mit einer Verringerung des Nestschutzes beim Neugeborenen gerechnet. Daher sollten Risiken und Nutzen der Anwendung von Lebendimpfstoffen/attenuierten Lebendimpf-

stoffen an Säuglingen, die *in utero* Rozanolixizumab ausgesetzt waren, abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4, Unterabschnitt „Impfung“).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Rozanolixizumab in die Muttermilch übergeht. Da maternales IgG bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergeht, was bald darauf nur noch in geringen Konzentrationen geschieht, kann ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Danach könnte die Anwendung von Rozanolixizumab während der Stillzeit nur in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Fertilität

Die Wirkung von Rozanolixizumab auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (48,4 %), Diarrhö (25,0 %) und Fieber (12,5 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien bei gMG sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst genannt werden.

Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kopfschmerzen

In MG0003 waren Kopfschmerzen die häufigste Nebenwirkung, die bei 31 (48,4 %) der mit Rozanolixizumab behandelten Patienten und bei 13 (19,4 %) Patienten unter Placebo berichtet wurde. Kopfschmerzen traten am häufigsten nach der ersten Infusion von Rozanolixizumab und innerhalb von 1 bis 4 Tagen nach der Infusion auf. Mit Ausnahme von 1 (1,6 %) schwerem Kopfschmerz waren alle Kopfschmerzen entweder leicht (28,1 % [n = 18]) oder mittelschwer (18,8 % [n = 12]) und die Inzidenz stieg bei wiederholter zyklischer Behandlung nicht an.



Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen ¹	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag ²	Häufig
	Angioödem ³	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	Reaktionen an der Injektionsstelle ⁴	Häufig

¹ Einschließlich Kopfschmerzen und Migräne

² Umfasst Ausschlag, Ausschlag papulös und Ausschlag erythematös

³ Umfasst geschwollene Zunge

⁴ Umfasst Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle, Erythem, Entzündung, Beschwerden, Erythem und Schmerzen an der Infusionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Symptomen im Zusammenhang mit einer Überdosierung vor. Eine einzelne subkutane Dosis von bis zu 20 mg/kg (2 162 mg) und wöchentliche subkutane Dosen von ≈ 10 mg/kg (1 120 mg) für bis zu 52 Wochen wurden gemäß Prüfplan in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen, und es sollen umgehend geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L04AG16

Wirkmechanismus

Rozanolixumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, der die Serum-IgG-Konzentration senkt, indem er die Bindung von IgG an FcRn hemmt. FcRn ist ein Rezeptor, der unter physiologischen Bedingungen IgG vor intrazellulärem Abbau schützt und IgG zurück an die Zelloberfläche recycelt.

Durch den selben Mechanismus der Hemmung senkt Rozanolixumab die Konzentration pathogener IgG-Autoantikörper, die

mit gMG assoziiert sind. Klinische Daten zu Rozanolixumab ergaben keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Spiegel von Albumin, welches an einer anderen Stelle an FcRn bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an gMG-Patienten führte die wöchentliche subkutane Anwendung von Rozanolixumab in der empfohlenen Dosis (siehe Abschnitt 4.2) zu einer schnellen und anhaltenden Reduktion der Gesamt-IgG-Serumkonzentrationen mit einer signifikanten Senkung des IgG um 45 % gegenüber *Baseline* innerhalb von 1 Woche und einer maximalen Abnahme um 73 % nach etwa 3 Wochen. Nach Beendigung der Anwendung erreichten die IgG-Konzentrationen innerhalb von etwa 8 Wochen wieder *Baseline*. Vergleichbare Veränderungen wurden in den nachfolgenden Zyklen der Studie beobachtet.

Die Reduktion des Gesamt-IgG durch Rozanolixumab bei Patienten, die neutralisierende Antikörper aufwiesen, unterschied sich nicht von jener bei Patienten, die Anti-Wirkstoff-Antikörper-negativ waren (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rozanolixumab wurden bei Patienten mit gMG in der Phase-III-Pivotstudie MG0003 untersucht. Die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rozanolixumab wurden in 2 offenen Verlängerungsstudien (OLE [*open-label extension*]) der Phase III beurteilt, wobei Rozanolixumab in 1 OLE (MG0007) in 6-wöchigen Behandlungszyklen auf Basis der klinischen Bedürfnisse verabreicht wurde.

Studie MG0003

Studie MG0003 untersuchte 200 Patienten bis zu 18 Wochen. Die Patienten wurden randomisiert auf den Erhalt gewichtsspezifischer Dosen von Rozanolixumab von etwa (≈) 7 mg/kg (entsprechend der empfohlenen Dosis; siehe Abschnitt 4.2) oder höherer Dosierung beziehungsweise auf Placebo. Die Behandlung bestand aus 1 Dosis pro Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen, gefolgt von einem 8-wöchigen Beobachtungszeitraum.

In dieser Studie mussten die Patienten beim Screening die folgenden Hauptkriterien erfüllen:

- mindestens 18 Jahre alt, Körpergewicht von mindestens 35 kg
- diagnostizierte gMG und Autoantikörper gegen AChR oder MuSK
- Klasse II bis IVa gemäß *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA)
- MG-ADL-Score (*-Activities of Daily Living-*, ein vom Patienten berichtetes Ergebnis [*patient-reported outcome*, PRO] Maß bezüglich der täglichen Aktivitäten) von mindestens 3 (mit ≥ 3 Punkten von Symptomen, die nicht die Augen betreffen)
- QMG(Quantitativer-Myasthenia-Gravis)-Score von mindestens 11
- bei Erhalt einer gMG-Therapie, Stabilität dieser Therapie vor Ausgangswert (*Baseline*) und für die Dauer der Studie (außer Cholinesterase-Inhibitoren)
- eine zusätzliche Behandlung wie IVIg und/oder PLEX kommt in Betracht

Patienten wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn sie Folgendes hatten:

- einen IgG-Gesamtspiegel im Serum von ≤ 5,5 g/l oder eine absolute Neutrophilenzahl < 1 500 Zellen/mm³
- eine klinisch relevante aktive Infektion oder schwere Infektionen, mykobakterielle Infektionen, Hepatitis-B-, Hepatitis-C-, HIV-Infektionen
- Therapie mit PLEX, IVIg 1 Monat vor *Baseline* und mit monoklonalen Antikörpern 3 bis 6 Monate vor *Baseline*

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des MG-ADL-Scores von *Baseline* bis Tag 43. Die sekundären Wirksamkeitseindpunkte umfassten eine Veränderung des MGC-Scores (Myasthenia-Gravis-zusammengesetzter(*Composite*)-Score) und des QMG-Scores von *Baseline* bis Tag 43. Als Ansprechen in dieser Studie wurde eine Verbesserung der MG-ADL um mindestens 2,0 Punkte am Tag 43 gegenüber *Baseline* des Behandlungszyklus definiert.

Im Allgemeinen waren die demografischen Daten der Patienten und die Krankheitsmerkmale bei *Baseline* über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. Die Mehrheit der Patienten war weiblich (60,5 %), unter 65 Jahre alt (75,5 %), weiß (68,0 %) oder asiatischer Abstammung (10,5 %) und stellte sich mit gMG-MGFA-Klasse II oder III vor (96,0 %). Das mediane Alter bei MG-Diagnose war 44,0 Jahre und die mediane Zeit seit der Diagnose betrug 5,8 Jahre. In der Placebogruppe war der Anteil der männlichen Patienten geringer (29,9 %) als in der Gruppe mit Rozanolixumab mit einer Dosis von ≈ 7 mg/kg (40,9 %). Die Autoantikörperverteilung bei den MG0003-Patienten war 10,5 % Anti-MuSK-positiv und 89,5 % Anti-AChR-positiv. Insgesamt wurden 95,5 % der Patienten bei *Baseline* mit mindestens einem MG-Medikament behandelt, das sie während der Studie weiter erhielten, wobei 85,5 % Acetylcholinesterase-Hemmer, 64,0 % Kortikosteroide, 50,0 % Immunsuppressiva und 35,5 % Kortikosteroide und Immunsuppressiva in stabilen Dosen erhielten.

In der Rozanolixumab- und der Placebogruppe lag der mediane MG-ADL-Gesamt-



Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung

Score bei 8,0 und der mediane QMG-Gesamt-Score bei 15,0.

Die Ergebnisse für primäre und sekundäre Wirksamkeitseindpunkte sind nachfolgend in Tabelle 2 zusammengefasst. Insgesamt erfüllten 71,9% der Patienten in der Rozanolixumab- bzw. 31,3% in der Placebo-Gruppe die MG-ADL-Responder-Kriterien.

Siehe Tabelle 2

Bei den MuSK+-Patienten, die Rozanolixumab \approx 7 mg/kg erhielten und für die an Tag 43 Daten zur Verfügung standen (n = 5), stimmten die Ergebnisse mit denen der Gesamtgruppe überein.

Keine mit Rozanolixumab behandelten Patienten und 3 mit Placebo behandelte Patienten erhielten während des Behandlungszeitraums eine Rettungs-(Rescue-)Therapie. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums erhielt ein Patient unter den mit \approx 7 mg/kg behandelten Patienten eine Rescue-Therapie und 19 Patienten wechselten frühzeitig zu einer offenen Verlängerungsstudie, um eine Behandlung mit Rozanolixumab zu erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rystiggo eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der Myasthenia gravis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung von Rozanolixumab werden nach etwa 2 Tagen Spitzenplasmakonzentrationen erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Rozanolixumab nach subkutaner Anwendung betrug etwa 70%, geschätzt anhand einer populationspharmakokinetischen Analyse.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Rozanolixumab beträgt ungefähr 7 l, geschätzt durch populationspharmakokinetische Analyse.

Biotransformation

Man geht davon aus, dass Rozanolixumab über katabole Stoffwechselwege, ähnlich wie endogenes IgG, zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Die scheinbare lineare Clearance für den freien Wirkstoff beträgt ca. 0,9 l/Tag. Die Halbwertszeit von Rozanolixumab ist konzentrationsabhängig und kann nicht berechnet werden. Die Rozanolixumab-Plasmakonzentrationen sind innerhalb einer Woche nach der Dosisgabe nicht nachweisbar.

Linearität/Nicht-Linearität

Rozanolixumab zeigte eine nichtlineare Pharmakokinetik, die typisch für einen monoklonalen Antikörper ist, der eine zielvermittelte Disposition durchläuft. Im Steady-State wurden die maximalen Plasmakonzentrationen bzw. die Fläche unter der Konzentra-

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse – Veränderung von Baseline bis Tag 43

	Placebo (N = 67)	Rozanolixumab \approx 7 mg/kg (N = 66)
MG-ADL		
Durchschnitt Baseline	8,4	8,4
Veränderung gegenüber Baseline LS-Mittelwert (SF)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)
Unterschied zu Placebo	-2,586	
95%-KI für Unterschied	-4,091; -1,249	
p-Wert für Unterschied	< 0,001	
MGC		
Durchschnitt Baseline	15,6	15,9
Veränderung gegenüber Baseline LS-Mittelwert (SF)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)
Unterschied zu Placebo	-3,901	
95%-KI für Unterschied	-6,634; -1,245	
p-Wert für Unterschied	< 0,001	
QMG		
Durchschnitt Baseline	15,8	15,4
Veränderung gegenüber Baseline LS-Mittelwert (SF)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)
Unterschied zu Placebo	-3,483	
95%-KI für Unterschied	-5,614; -1,584	
p-Wert für Unterschied	< 0,001	

\approx = ungefähre Dosis; KI = Konfidenzintervall; N = Gesamtzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe; LS = kleinste-Quadrate- (least square); SF = Standardfehler; MG-ADL = MG-Aktivitäten des täglichen Lebens; MGC = Myasthenia Gravis zusammengesetzter (Composite) Score; QMG = Quantitative Myasthenia Gravis; MG = Myasthenia gravis.

tions-Zeit-Kurve (area under the concentration time curve, AUC) bei gewichtsspezifischen Dosen von \approx 10 mg/kg als 3-fach bzw. 4-fach höher vorhergesagt als bei \approx 7 mg/kg.

Besondere Patientengruppen

Alter, Geschlecht oder ethnische Zugehörigkeit

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte keine klinisch signifikanten Auswirkungen von Alter, Geschlecht oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Rozanolixumab.

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung durchgeführt. Es wird jedoch nicht erwartet, dass eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Rozanolixumab beeinflusst. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatte die Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [estimated glomerular filtration rate, eGFR] 38–161 ml/min/1,73 m²) oder die Biochemie- und Funktionstests der Leber (Alaninaminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST], alkalische Phosphatase und Bilirubin) keine klinisch signifikante Wirkung auf die scheinbare lineare Clearance von Rozanolixumab.

Immunogenität

Die Entwicklung neutralisierender Antikörper war mit einer Abnahme der Gesamtplasmaexposition von Rozanolixumab um 24% verbunden. Die Immunogenität hatte keinen

Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich sicherheitspharmakologischer und Fertilitätsendpunkte) und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die Anwendung an Javaneraffen und Rhesusaffen führte zu der erwarteten Verringerung des IgG. Eine Impfung während der Behandlungsphase führte zu normalen IgM-Spiegeln und einer geringen IgG-Antwort aufgrund eines beschleunigten IgG-Abbaus. Eine Auffrischungsimpfung nach der Rozanolixumab-Clearance führte jedoch zu einer normalen IgM- und IgG-Antwort.

Das mutagene Potenzial von Rozanolixumab wurde nicht untersucht; es ist jedoch nicht zu erwarten, dass monoklonale Antikörper die DNA oder Chromosomen verändern.

Mit Rozanolixumab wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

In der 26-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden keine behandlungsbedingten Veränderungen der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorgane oder der männlichen und weiblichen Fertilitätsparameter geschlechtsreifer Tiere festgestellt.

Rozanolixumab hatte keine Auswirkungen auf die embryofetale und postnatale Entwick-



lung. Nachkommen von behandelten Muttertieren wiesen bei der Geburt sehr niedrige IgG-Spiegel auf, wie aufgrund der Pharmakologie zu erwarten ist. Der IgG-Spiegel erreichte innerhalb von 60 Tagen wieder Kontrollwerte oder höher. Es gab keine Auswirkungen auf die Anzahl der Immunzellen, die lymphatische Organarchitektur und die Immunfunktion der Jungtiere von behandelten Müttern in der Beurteilung mittels TDAR(T-Zell-abhängige Antikörperantwort-, T-cell Dependent Antibody Response)-Assay.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
 Histidinhydrochlorid-Monohydrat
 Prolin
 Polysorbat 80
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln zur Infusion gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für einen Zeitraum von 19 Stunden bei 25 °C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht soll das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Vorbereitungsmethode schließt die Risiken einer mikrobiologischen Verunreinigung aus. Wird das Arzneimittel nicht sofort verwendet, liegen die Lagerzeiten und -bedingungen nach dem Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.
 Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen (Gummi), verschlossen mit einer Bördelung und einer Flip-off-Kappe. Die Packungsgröße umfasst 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Materialanforderungen

Rozanolixumab-Injektionslösung kann mit Polypropylen-Spritzen sowie Infusionssets verabreicht werden, die Polyethylen (PE), Polyethylen niedriger Dichte (*low density polyethylene*, LDPE), Polyester, Polyvinylchlorid (PVC ohne DEHP), Polycarbonat (PC), fluoriertes Ethylenpolypropylen (FEP), Urethan/Acrylat, Polyurethan, Methylmethacrylat-Acrylnitril-Butadien-Styrol (MABS), Silikon oder Cyclohexanon enthalten. Zur Anwendung dürfen keine Geräte verwendet werden, die laut Kennzeichnung Di(2-ethylhexyl)-Phthalat (DEHP) enthalten.

Um mögliche Unterbrechungen bei der Anwendung von Rystiggo zu vermeiden, sollen die folgenden Kriterien beachtet werden:

- Die Grenzwerte für den Verschlussalarm der Spritzenpumpe müssen auf Maximum eingestellt werden.
- Für den Verabreichungsschlauch wird eine Länge von 61 cm oder weniger empfohlen.
- Es soll ein Infusionsset mit einem Nadel-durchmesser von mindestens 26 Gauge verwendet werden.

Jede Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gebrauchsanweisung

Vor der Anwendung von Rystiggo muss die Gebrauchsanweisung sorgfältig gelesen werden (weitere Einzelheiten siehe Gebrauchsanweisung in der Packungsbeilage):

- Die Durchstechflaschen Raumtemperatur annehmen lassen. Dies kann mindestens 30 Minuten und bis zu 120 Minuten dauern. Es dürfen keine Geräte zum Erwärmen verwendet werden.
- Jede Durchstechflasche muss vor der Verwendung geprüft werden:
 - Verfalldatum: nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwenden.
 - Farbe: Die Lösung muss farblos bis schwach bräunlich-gelb, klar bis leicht opalisierend sein. Die Durchstechflasche darf nicht verwendet werden, wenn die Flüssigkeit trüb aussieht, Fremdpartikel enthält oder die Farbe verändert hat.
 - Kappe: Nicht verwenden, wenn die Schutzkappe der Durchstechflasche fehlt oder defekt ist.
- Alle Utensilien für die Infusion bereitlegen. Neben der/den Durchstechflasche(n) gehören dazu die folgenden Utensilien, die nicht mitgeliefert werden: Spritze, Spritzennadel(n), Alkoholtupfer, Infusionsset, Klebeband oder transparenter Verband, Infusionspumpe und Nadelabwurfbehälter.
- Bei der Vorbereitung und Anwendung dieses Produkts sind aseptische Techniken anzuwenden.
- Zur Befüllung der Spritze TransfERNadeln nutzen.
- Der gesamte Inhalt der Durchstechflasche wird in die Spritze übertragen. Eine kleine Menge verbleibt in der Durchstechflasche und muss entsorgt werden.
- Bei mehreren Durchstechflaschen muss jeweils eine frische Nadel verwendet werden. Die vorherigen Schritte müssen wiederholt werden.
- Die Nadel von der Spritze entfernen und das Infusionsset an der Spritze befestigen.
- Die Infusionspumpe wird gemäß den ihr beiliegenden Anweisungen vorbereitet und die Infusionsleitung befüllt. Die Anwendung erfolgt unmittelbar nach dem Vorfüllen des Infusionssets.
- Jede Durchstechflasche enthält ein Über-volumen (für das Vorfüllen der Infusionsleitung); daher muss die Pumpe so vor-eingestellt werden, dass das verschriebe-ne Volumen verabreicht wird. Bei Pumpen, die nicht vorab eingestellt werden können,

muss das zu verabreichende Volumen nach dem Vorfüllen der Infusionsleitung durch Ausstoßen des Übervolumens angepasst werden.

- Wählen des Infusionsbereichs: rechter oder linker Unterbauch, unterhalb des Bauchnabels. In Bereiche, in denen die Haut Blutergüsse aufweist oder empfindlich, gerötet bzw. hart ist, darf niemals infundiert werden. Infusionen in Narben oder Dehnungsstreifen sind zu vermeiden.
- Die Infusionsstelle mit einem Alkoholtupfer reinigen und trocknen lassen.
- Die Nadel des Infusionssets wird in das subkutane Gewebe eingeführt.
- Falls erforderlich, wird die Nadel mit Klebeband oder einem transparenten Verband fixiert.
- Nach Abschluss der Infusion darf die Infusionsleitung nicht gespült werden, da das Infusionsvolumen unter Berücksichtigung der Verluste in der Leitung ermittelt wurde.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma S.A.
 Allée de la Recherche 60
 B-1070 Bruxelles
 Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/23/1780/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 05. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
 Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
 40789 Monheim am Rhein
 Telefon: 02173 48 4848
 Telefax: 02173 48 4841

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt