

*Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung erstellt und mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) abgestimmt. Dieser wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Eculizumab verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.*



# LEITFADEN ZUR VERRINGERUNG VON ARZNEIMITTEL- UND ANWENDUNGSRISIKEN – VERORDNER

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu BEKEMV®

## ▼ BEKEMV® (Eculizumab)

▼ 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 letzte Seite.

# INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung	3
Anwendungsgebiete von BEKEMV®	3
Wichtige Sicherheitsinformationen	3
Risiko für eine schwere Meningokokkeninfektion und Sepsis	3–5
Andere systemische Infektionen	6
Andere schwerwiegende Nebenwirkungen	7
Warnhinweis zum Sorbitol-Gehalt	7
Risiken, die mit einem Abbruch der BEKEMV®-Behandlung im Zusammenhang stehen	8
Referenzen	10
Meldung von Nebenwirkungen	11
Weitere Informationen	11

In dem vorliegenden Material wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

## EINLEITUNG

Das Ziel dieses Leitfadens ist es, Angehörige der Heilberufe über die Präventionsmaßnahmen sowie die Erkennung, sorgfältige Überwachung und/oder das ordnungsgemäße Management ausgewählter Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit BEKEMV® (Eculizumab) aufzuklären und/oder daran zu erinnern.

Dieser Leitfaden ist zusammen mit der Fachinformation für BEKEMV® zu verwenden.

Sie erhalten das folgende Informationsmaterial, das jedem mit BEKEMV® behandelten Patienten ausgehändigt werden muss (QR-Code zum Download der folgenden Materialien siehe Seite 11 unten):

- **Patientenkarte:** Zur Information von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe über das Risiko einer Meningokokkeninfektion im Zusammenhang mit BEKEMV® sowie zum Warnhinweis bezüglich des Sorbitol-Gehaltes.
- **Leitfaden für Patienten/Eltern:** Zur Information von Patienten, Eltern/Betreuungspersonen über BEKEMV®.
- **Gebrauchsinformation**

## ANWENDUNGSGEBIETE VON BEKEMV®<sup>1</sup>

BEKEMV® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit:

- Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig
- Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) von der Transfusionshistorie.

## WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATIONEN<sup>1</sup>

### Informationen für Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI)<sup>2</sup>

BEKEMV® ist altersunabhängig bei Patienten mit HFI kontraindiziert. BEKEMV® ist bei Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert, da bei diesen eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde. Sorbitol-Warnhinweis siehe Seite 7.

### Risiko für eine schwere Meningokokkeninfektion und Sepsis

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht die Anwendung von Eculizumab das Risiko für schwere Infektionen und Sepsis, insbesondere für eine Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet.

- Eine **Sepsis** ist eine häufige Präsentationsform einer Meningokokkeninfektion bei Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden.
- **Überwachen** Sie Ihre Patienten auf frühe Anzeichen einer Meningokokkeninfektion.
- **Untersuchen** Sie Ihre Patienten umgehend bei Infektionsverdacht und behandeln Sie sie, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika.

Folgende Maßnahmen müssen getroffen werden zur Minimierung des Risikos einer Infektion und des Risikos eines schlechten Therapieansprechens nach einer Infektion:

### NEISSERIA MENINGITIDIS: IMPFUNG UND ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE

- Impfen Sie Ihre Patienten mindestens 2 Wochen vor der ersten Anwendung von BEKEMV® gegen Meningokokken, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der BEKEMV®-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion.
- Es werden Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y und W-135 empfohlen, um gegen die üblichen krankheitserregenden Meningokokken-Serogruppen vorzubeugen. Ein Impfstoff gegen die Serogruppe B wird ebenfalls empfohlen, sofern verfügbar.
- Impfen Sie entsprechend den nationalen Impfempfehlungen.<sup>3</sup>
- Die Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Berücksichtigen Sie die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika.
- Patienten, die mit ihrer BEKEMV®-Behandlung weniger als 2 Wochen nach der Impfung beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung prophylaktisch mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.
- Bei Patienten, die mit Komplementinhibitoren behandelt werden, sind Auffrischungsimpfungen gemäß den nationalen Impfempfehlungen vorzunehmen.

#### Einfluss der Impfung auf die zugrunde liegende Erkrankung

Eine Impfung bzw. Auffrischungsimpfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse bei PNH und thrombotische Mikroangiopathie (TMA) bei aHUS. Daher sollten Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

#### Informationen, die Sie Ihren Patienten zum Risiko einer Meningokokkeninfektion mitteilen müssen

**Händigen Sie den Leitfaden für Patienten und Eltern aus. Erklären Sie den Inhalt des Leitfadens** Ihren mit **Eculizumab** behandelten Patienten oder deren Betreuungspersonen. Dies soll deren Aufmerksamkeit für möglicherweise schwerwiegende Infektionen und die damit einhergehenden Anzeichen und Symptome schärfen. Zu diesen Anzeichen und Symptomen<sup>3</sup> gehören:

- Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder Rücken
- Fieber
- Hautausschlag
- Verwirrtheit
- Starke Muskelschmerzen kombiniert mit grippeartigen Symptomen
- Lichtempfindlichkeit

#### Bei Kindern können neben den oben erwähnten Anzeichen und Symptomen noch folgende auftreten:



- Schneller Atem
- Kalte Hände und Füße
- Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen
- Schrilles Schreien und Wimmern
- Nackensteifigkeit
- Schläfrigkeit oder schwere Erweckbarkeit
- Reizbarkeit
- Zittern und Schmerzen in den Beinen

**Händigen Sie eine Patientenkarte** an Patienten aus, die mit **Eculizumab** behandelt werden. Informieren Sie darüber, dass diese Patientenkarte jederzeit und bis 3 Monate nach der letzten Anwendung mitgeführt werden muss und konsultierten Ärzten gezeigt werden sollte.

- Als Arzt müssen Sie mit Ihren Patienten bzw. deren Eltern den Nutzen und die Risiken einer Eculizumab-Behandlung besprechen.
- **Informieren Sie Ihre Patienten bzw. deren Eltern darüber, dass sie umgehend einen Arzt aufsuchen müssen, sobald bei ihnen bzw. deren Kind ein Infektionsverdacht besteht.**
- Bitte informieren Sie über Folgendes:
  - Die Notwendigkeit einer Impfung und/oder Antibiotikaprophylaxe vor der Behandlung mit BEKEMV®
  - Das Risiko von schwerwiegenden metabolischen Schäden für Patienten mit HFI, wenn sie Soribtol intravenös erhalten (Sorbitol ist Bestandteil von BEKEMV®).



Stellen Sie sicher, dass Eltern bzw. die Sorgeberechtigten in der Lage sind, die typischen Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteifigkeit zuverlässig festzustellen. Da diese Symptome bei kleinen Kindern schwierig zu erkennen sind, sollten sie auch auf andere Symptome einschließlich Bewegungslosigkeit, Reizbarkeit, Erbrechen und Nahrungsverweigerung achten und unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

## ANDERE SYSTEMISCHE INFEKTIONEN

### **Haemophilus influenzae- und Pneumokokkeninfektionen**

Impfen Sie Patienten unter 18 Jahren vor Beginn der BEKEMV®-Behandlung gegen *Haemophilus influenzae* und gegen Pneumokokken. Die für die jeweilige Altersgruppe geltenden nationalen Impfempfehlungen sind streng einzuhalten.

### **Neisseria-Infektionen**

Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte die Therapie mit Eculizumab bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden (insbesondere bei Infektionen mit *Neisseria* und bekapselten Bakterien). Es wurden schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen berichtet.

Ärzte sollten die Patienten dahingehend beraten, wie man einer Gonorrhö vorbeugen kann, basierend auf Empfehlungen zur Prävention anderer sexuell übertragbarer Infektionen einschließlich der Verwendung einer geeigneten Barriere-Kontrazeption und von Kondomen bei sexuell aktiven Patienten.

### **Aspergillus-Infektionen**

Es wurden Fälle von *Aspergillus*-Infektionen, einige mit tödlichem Ausgang, bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet. Die Symptome entsprechen denen bei Asthma, Pneumonie oder Sinusitis.

Achten Sie auf zugrunde liegende Risikofaktoren, wie Langzeitanwendung von Kortikosteroiden, immunsuppressive Behandlungen, schwere Panzytopenie, Belastung durch Bau-/oder Abbrucharbeiten und bereits bestehende Lungenfunktionsstörung oder *Aspergillus*-Infektion. Wenn einer der genannten Risikofaktoren vor der Behandlung mit Eculizumab bekannt ist, sind geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung einer *Aspergillus*-Infektion angeraten, z. B. Expositionsvermeidung (Vermeiden von staubigen Bereichen wie Bau-/oder Abbruchstellen).

## ANDERE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN<sup>1</sup>

### **Infusionsreaktionen einschließlich Anaphylaxie**

Wie bei allen therapeutischen Proteinen kann die Anwendung von BEKEMV® (Eculizumab) zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen können.

Die Patienten sollen nach der Infusion für eine Stunde überwacht werden. Falls während der Anwendung von BEKEMV® eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusionsrate nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusionsrate verlangsamt wird, sollte die Gesamtinfusionsdauer 2 Stunden bei Erwachsenen und 4 Stunden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht überschreiten.

### **Immunogenität**

In klinischen Studien wurden in seltenen Fällen Antikörperreaktionen bei mit Eculizumab behandelten Patienten beobachtet. Es war keine Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen zu beobachten.

## WARNHINWEIS ZUM SORBITOL-GEHALT

Jeder ml dieses Arzneimittels enthält 50 mg Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI<sup>2</sup>) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten. Bei Patienten mit HFI, die älter als 2 Jahre sind, kann sich eine spontane Abneigung gegen Fructose-haltige Lebensmittel entwickeln, die auch mit ersten Symptomen einhergehen kann (Erbrechen, gastrointestinale Störungen, Apathie, Wachstumsverzögerung und verzögerte Gewichtszunahme). Deshalb ist vor der Anwendung von BEKEMV® für jeden Patienten eine detaillierte Anamnese im Hinblick auf HFI-Symptome zu erheben.

Nach intravenöser Anwendung von Sorbitol-haltigen Arzneimitteln wie BEKEMV® können Patienten mit HFI Hypoglykämie, metabolische Acidose, Krämpfe oder Koma entwickeln, welche lebensbedrohlich sein können.

Im Falle einer unbeabsichtigten Anwendung bei einem Patienten mit bekannter oder vermuteter HFI muss die Infusion umgehend gestoppt werden, ein normaler Blutzuckerspiegel wiederhergestellt und die Organfunktionen intensivmedizinisch stabilisiert werden. Eine chronische Exposition von Sorbitol gegenüber Patienten mit HFI kann zu Gedeihstörungen sowie Nieren- und Leberversagen führen.

Bei Kindern (unter 2 Jahren) wurde eine HFI möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten, können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert.

## RISIKEN, DIE MIT EINEM ABRUCH DER BEKEMV®-BEHANDLUNG IM ZUSAMMENHANG STEHEN<sup>1</sup>

### Patienten mit PNH

#### Schwere intravaskuläre Hämolyse

Patienten, die mit einer Eculizumab-Therapie aufgrund einer PNH beginnen, sollten die Eculizumab-Therapie fortführen, auch wenn ihr Zustand sich verbessert hat.

Patienten, die die Behandlung mit BEKEMV® jedoch abbrechen, sollten für einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse und anderer Reaktionen überwacht werden. Bei einer Dosisverschiebung sollte eine Überwachung bis zur Wiederaufnahme der Behandlung erfolgen. Eine schwere Hämolyse liegt vor, wenn das Serum-LDH größer als der LDH-Wert vor der Behandlung ist und Patienten eines der folgenden Kriterien erfüllen: absolute Abnahme der Größe des PNH-Klons um mehr als 25 % (nicht eingerechnet Verdünnungseffekte aufgrund von Transfusionen) in einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von < 5 g/dl oder eine Abnahme von > 4 g/dl in einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderung des Geisteszustandes; Anstieg des Serumkreatinins um 50 % oder Thrombose.

Erwägen Sie die folgenden Maßnahmen/Therapien im Falle einer schweren Hämolyse: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrat) oder Austauschtransfusion, falls mittels Durchflusszytometrie festgestellt wird, dass die PNH-Erythrozyten > 50 % der Erythrozyten insgesamt ausmachen; Antikoagulanzen; Kortikosteroide; erneute Anwendung der BEKEMV®-Therapie.

### Patienten mit aHUS

#### Schwere thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Patienten, die mit einer Eculizumab-Therapie aufgrund einer aHUS beginnen, sollten die Eculizumab-Therapie fortführen, auch wenn ihr Zustand sich verbessert hat.

Komplikationen durch eine schwere thrombotische Mikroangiopathie (TMA) wurden nach dem Absetzen von Eculizumab in klinischen Studien zu aHUS beobachtet.

Wenn die Behandlung mit BEKEMV® bei Patienten mit aHUS abgesetzt wird, müssen sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer TMA überwacht werden.

Diese können sein:

- die Kombination von zwei oder wiederholte Messungen eines der folgenden Parameter:
  - Abnahme der Thrombozytenzahl um mindestens 25 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der BEKEMV®-Behandlung,
  - Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der BEKEMV®-Behandlung,
  - Anstieg der Serum-LDH um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der BEKEMV®-Behandlung,

#### ODER

- eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Veränderung des Geisteszustandes oder Krampfanfälle, Angina pectoris oder Dyspnoe oder Thrombose.

Wenn nach Absetzen von BEKEMV® schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie auftreten, sollten eine Fortsetzung der BEKEMV®-Behandlung, unterstützende Maßnahmen durch Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder geeignete supportive Maßnahmen wie eine Dialyse zur Unterstützung der Nierenfunktion, eine mechanische Beatmung zur Unterstützung der Atemfunktion oder eine Behandlung mit Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

## REFERENZEN

1. BEKEMV® Fachinformation. Amgen Technology (Ireland) UC
2. Hereditäre Fructoseintoleranz: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-fructose-sorbitol-used-excipients-medicinal-products-human-use\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/information-package-leaflet-regarding-fructose-sorbitol-used-excipients-medicinal-products-human-use_en.pdf) (aufgerufen am 04.03.2024)
3. Robert Koch-Institut: Meningokokkenerkrankungen – RKI-Ratgeber für Ärzte: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Meningokokken.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html) (aufgerufen am 04.03.2024)

## MELDUNG VON 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 zu melden an:

### 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

**E-Mail:** [pharmakovigilanz@pei.de](mailto:pharmakovigilanz@pei.de)

**Webseite:** [www.pei.de](http://www.pei.de)

oder

### Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

**Tel.:** 030 400456 500

**Fax:** 030 400456 555

**E-Mail:** [Pharmakovigilanz@akdae.de](mailto:Pharmakovigilanz@akdae.de)

**Webseite:** [www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html](http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html)

oder

### Amgen GmbH, Abteilung für Arzneimittelsicherheit

Riesstr. 24

80992 München

**Tel.:** 0800 26436 58

**Fax:** 0800 26436 51

**E-Mail:** [eudemicalsafety@amgen.de](mailto:eudemicalsafety@amgen.de)

## WEITERE INFORMATIONEN

Bei Fragen oder für zusätzliche Informationen zur Anwendung von BEKEMV® wenden Sie sich bitte an die Abteilung **Medical Information** von Amgen:

**MedInfo-Hotline** 0800 26436 44 oder auf [medinfo.amgen.de](http://medinfo.amgen.de)



Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von BEKEMV®, die auf der Internetseite von Amgen oder über den QR-Code verfügbar ist:  
[arzneimittelform.amgen.de](http://arzneimittelform.amgen.de)



Weitere Exemplare dieses Leitfadens, der Materialien für Patienten oder der Gebrauchsinformation können auf der Internetseite [www.bekemv-rm.de](http://www.bekemv-rm.de) oder über den QR-Code heruntergeladen oder bestellt werden.

