

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

Wichtige Informationen	3
BEKEMV®	4
Anwendungsgebiet von BEKEMV®	4
Wichtige Sicherheitsinformationen	4–5
Anzeichen und Symptome einer schweren Infektion	6–7
Andere systemische Infektionen	7
Andere schwerwiegende Nebenwirkungen	8
Warnhinweis zum Sorbitol-Gehalt	8
Risiken, die mit einem Abbruch der BEKEMV®-Behandlung im Zusammenhang stehen	9
Referenzen	10
Meldung von Nebenwirkungen	11
Kontaktdaten	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.

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



WICHTIGE INFORMATIONEN

Impfzertifikat/Nachweis Antibiotikaphylaxe

Um das Risiko einer unsachgemäßen Anwendung von BEKEMV® (Eculizumab) zu minimieren, wurde während des Zulassungsverfahrens ein kontrollierter Vertrieb mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbart und durch die Europäische Kommission genehmigt. Eine Belieferung mit BEKEMV® ist nur nach vorheriger schriftlicher Bestätigung möglich, dass der betroffene Patient eine Meningokokkenimpfung und/oder eine Antibiotikaphylaxe erhalten hat.

Impfzertifikat/Nachweis Antibiotikaphylaxe des Patienten bitte an folgende Faxnummer oder E-Mail senden:
 Fax: **0800 - 26 43 646** oder E-Mail: **kundenservice-de@amgen.com**

Amgen darf keine Bestellungen für Patienten ausführen, für die kein *Impfzertifikat/Nachweis Antibiotikaphylaxe* vorliegt.

BEKEMV®¹

Eculizumab, der Wirkstoff in BEKEMV®, ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Komplementprotein C5 gerichtet ist.

Eculizumab ist ein terminaler Komplementinhibitor, der die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen, die Initiierung der Immunantwort (sowohl humoral als auch zellulär) und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind, bleiben erhalten.

ANWENDUNGSGEBIET VON BEKEMV®¹

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 von der Transfusionshistorie.

WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATIONEN¹

BEKEMV® ist altersunabhängig bei Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz (HFI²) kontraindiziert. BEKEMV® ist bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren kontraindiziert, da bei diesen eine hereditäre Fructoseintoleranz (HFI²) möglicherweise noch nicht diagnostiziert wurde.² Sorbitol-Warnhinweis siehe Seite 8.

Risiko für schwere Infektionen und Sepsis

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht die Anwendung von Eculizumab für den Patienten 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.

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, W-135 und B (wenn verfügbar) empfohlen.
- Impfen Sie entsprechend den nationalen Impfempfehlungen.³
- Die Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Berücksichtigen Sie die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika (z. B. Robert Koch-Institut (RKI) – Ratgeber zu Meningokokkenerkrankungen).⁴
- Alle Patienten sollten auf frühe Anzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.
- Bei Kleinkindern, für die noch kein Impfstoff empfohlen ist oder zur Verfügung steht, bei Patienten, bei denen eine Impfung kontraindiziert ist, sowie bei Patienten, die mit BEKEMV® behandelt werden, wobei deren Meningokokkenimpfung weniger als 2 Wochen zurückliegt, muss eine geeignete Antibiotikaprophylaxe während der gesamten Behandlungszeit bzw. bis 2 Wochen nach einer möglich gewordenen Impfung erfolgen.

HAEMOPHILUS INFLUENZAE- UND PNEUMOKOKKENINFEKTION BEI KINDERN: IMPFUNG

- **Patienten, die BEKEMV® gegen PNH erhalten:** Impfen Sie Patienten unter 18 Jahren mindestens 2 Wochen vor Beginn der BEKEMV®-Behandlung gegen *Haemophilus influenzae* und gegen Pneumokokken entsprechend den nationalen Impfempfehlungen. Halten Sie sich dabei unbedingt an die für das jeweilige Alter geltenden Empfehlungen.

Bitte klären Sie Ihre Patienten über die erforderlichen Impfungen/eine Antibiotikaprophylaxe auf!

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, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken, wie z. B. Hämolyse. Daher sollten Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

ANZEICHEN UND SYMPTOME EINER SCHWEREN INFEKTION

Meningokokkeninfektion

- 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.
- **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 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.**



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

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 (z. B. Robert Koch-Institut (RKI) – Ratgeber zu Gonorrhö (Tripper)).⁵

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). Zusätzliche Maßnahmen wie die prophylaktische Gabe von Antimykotika können gemäß lokalen Praktiken für Hochrisikopatienten in Erwägung gezogen werden.

ANDERE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN¹

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 Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, sollte die Gesamtinfusionsdauer 2 Stunden bei Erwachsenen und Jugendlichen (Alter 12 bis unter 18 Jahren) bzw. 4 Stunden bei Kindern unter 12 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 (HFI²) dürfen dieses Arzneimittel nicht erhalten. Bei Patienten mit HFI², 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 HFI²-Symptome zu erheben.

Nach intravenöser Anwendung von Sorbitol-haltigen Arzneimitteln wie BEKEMV[®] können Patienten mit HFI² Hypoglykämie, metabolische Acidose, Krämpfe und Koma entwickeln, was lebensbedrohlich sein kann. Im Falle einer unbeabsichtigten Anwendung und des Verdachts einer Fructoseintoleranz muss die Infusion umgehend gestoppt werden, ein normaler Blutzuckerspiegel wiederhergestellt und die Organfunktionen intensivmedizinisch stabilisiert werden. Eine chronische Exposition von Sorbitol gegenüber Patienten mit HFI² kann zu Gedeihstörungen sowie Nieren- und Leberversagen führen.

Bei Säuglingen und Kindern (unter 2 Jahren) wurde eine HFI² möglicherweise noch nicht diagnostiziert. Intravenös angewendete Arzneimittel, die Sorbitol/Fructose enthalten, können lebensbedrohlich sein und sind bei dieser Personengruppe kontraindiziert.

Bitte klären Sie Ihre Patienten über die Risiken von schwerwiegenden metabolischen Schäden aufgrund der Behandlung mit BEKEMV[®] auf, wenn bei diesen Patienten auch eine HFI² diagnostiziert wurde!

RISIKEN, DIE MIT EINEM ABBRUCH DER BEKEMV[®]-BEHANDLUNG IM ZUSAMMENHANG STEHEN¹

Schwere intravaskuläre Hämolyse

Patienten, die mit einer Eculizumab-Therapie aufgrund einer PNH beginnen, sollten die Eculizumab-Therapie fortführen, auch wenn sie sich besser fühlen.

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: Abnahme der PNH-Klongröße um mehr als 25 % innerhalb einer Woche oder kürzer; Hämoglobin < 5 g/dl oder eine Abnahme des Hämoglobin-Werts um mehr als 4 g/dl innerhalb einer Woche oder weniger; Angina pectoris; Veränderungen des Geisteszustandes; Anstieg des Kreatinin-Spiegels im Serum um mehr als 50 %; 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; Antikoagulationen; Kortikosteroide; erneute Anwendung der BEKEMV[®]-Therapie.

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 (aufgerufen am 06.02.2023)
- 3 Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html (aufgerufen am 06.02.2023)
- 4 Robert Koch-Institut: Meningokokkenerkrankungen – RKI-Ratgeber für Ärzte: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html (aufgerufen am 06.02.2023)
- 5 Robert Koch-Institut: Gonorrhö (Tripper) – RKI-Ratgeber für Ärzte: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html (aufgerufen am 06.02.2023)

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: pharmakovigilanz1@pei.de

Webseite: www.pei.de

oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Tel.: 030 400456 500

Fax: 030 400456 555

E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de

Webseite: 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

KONTAKTDATEN

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



Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von BEKEMV®, die auf der Internetseite von Amgen oder über den QR-Code verfügbar ist:
arzneimittelinfo.amgen.de



Weitere Exemplare dieses Leitfadens, der Materialien für Patienten oder der Gebrauchsinformation können auf der Internetseite www.bekemv-rm.de oder über den QR-Code heruntergeladen oder bestellt werden.

