



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 Ravulizumab verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe

**ULTOMIRIS**[®]
(Ravulizumab)

▼ 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 Seite 7.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	3
2	WICHTIGE SICHERHEITSRELEVANTE INFORMATIONEN	4
	Schwerwiegende Meningokokkeninfektion	4
	Andere systemische Infektionen	4
	Immunogenität	5
	Hämolytische Anomalien und Malignome	5
	Schwangerschaft und Stillzeit	5
3	WORÜBER PATIENTEN UND ELTERN/GESETZLICHE VERTRETER INFORMIERT WERDEN MÜSSEN	5
4	BEHANDLUNGSABBRUCH	6
	Behandlungsabbruch bei PNH	6
	Behandlungsabbruch bei aHUS	6
5	WEITERE INFORMATIONEN	7
6	REFERENZEN	8

1 EINLEITUNG

ULTOMIRIS® wird angewendet

- zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg **mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (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,
- zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg **mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS)**, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.
- als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten **mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG)**.
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit **Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)**, die positiv für Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-Antikörper sind.

Dieser Leitfaden soll das Bewusstsein der verordnenden Ärzte* in Bezug auf die Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von ULTOMIRIS® schärfen, zu denen Meningokokkeninfektionen, schwerwiegende Infektionen, Immunogenität, die Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit zählen sowie maligne Erkrankungen und hämatologische Anomalien bei Patienten mit PNH. Darüber hinaus sollen die verordnenden Ärzte auch auf die Risiken im Zusammenhang mit dem Absetzen von ULTOMIRIS® aufmerksam gemacht werden.

Dieser Leitfaden muss in Verbindung mit der Fachinformation für ULTOMIRIS® (Ravulizumab) verwendet werden.

Sie erhalten das folgende Informationsmaterial, das jedem mit ULTOMIRIS® behandelten Patienten ausgehändigt werden soll:

- **Patientenkarte**

Zur Information von Patienten und Angehörigen der Gesundheitsberufe über das Risiko einer Meningokokkeninfektion im Zusammenhang mit ULTOMIRIS®.

- **Leitfaden für Patienten inkl. Leitfaden für Eltern/Betreuungspersonen**

Zur Aufklärung von Patienten bzw. Eltern/Betreuungspersonen von Säuglingen und Kindern sowie von Angehörigen der Gesundheitsberufe über die sicherheitsrelevanten Informationen im Zusammenhang mit der Behandlung mit ULTOMIRIS®.

- **Gebrauchsinformation**

Lesen Sie dieses Informationsmaterial durch, bevor Sie Ihren Patienten ULTOMIRIS® verordnen.

* Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Broschüre vornehmlich die männliche Form verwendet; „Arzt“ steht also auch für „Ärztin“. In allgemeinen, nicht geschlechtsspezifischen Aussagen steht „Patient“ auch für „Patientin“

2 WICHTIGE SICHERHEITSRELEVANTE INFORMATIONEN¹

Schwerwiegende Meningokokkeninfektion

- Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht ULTOMIRIS® für den Patienten das Risiko von Infektionen/Sepsis durch Meningokokken (*Neisseria meningitidis*).
- Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen/-Sepsis bei Patienten berichtet, die mit ULTOMIRIS® und mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden. Meningokokkeninfektionen bei mit ULTOMIRIS® behandelten Patienten traten in Form von Meningokokken-Sepsis oder Meningokokken-Enzephalitis auf.

Zur Minimierung des Risikos einer Meningokokkeninfektion und schlechter Behandlungsergebnisse nach einer Infektion bitte Folgendes beachten:

Vor Beginn der Behandlung mit ULTOMIRIS®:

- Impfen Sie Ihre Patienten mindestens 2 Wochen vor dem Behandlungsbeginn mit ULTOMIRIS® gegen Meningokokken, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der ULTOMIRIS®-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 werden empfohlen und wirken vorbeugend gegen die üblichen krankheitserregenden Meningokokken-Serogruppen. Ein Impfstoff gegen die Serogruppe B wird ebenfalls empfohlen, sofern verfügbar.
 - Patienten, die mit ihrer ULTOMIRIS®-Behandlung weniger als 2 Wochen nach der Impfung mit dem Meningokokken-Impfstoff beginnen, müssen bis mindestens 2 Wochen nach der Impfung prophylaktisch mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.
- Nach der Impfung müssen die Patienten engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden, da die Impfung das Komplementsystem zusätzlich aktivieren kann. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung verstärken.
- Da eine Impfung unter Umständen nicht ausreichend ist, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern, ist eine prophylaktische Anwendung von Antibiotika zusätzlich zur Impfung auf der Grundlage der offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika in Betracht zu ziehen.

Während der Behandlung mit ULTOMIRIS®:

- Alle Patienten sind auf Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion zu überwachen, bei Infektionsverdacht sofort zu untersuchen und erforderlichenfalls mit geeigneten Antibiotika zu behandeln.
- Bei Patienten, die mit Komplementinhibitoren behandelt werden, sind Nachimpfungen gemäß den nationalen Impfempfehlungen vorzunehmen.

Andere systemische Infektionen

- Es wurde über schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen unter ULTOMIRIS® berichtet. Beraten Sie die Patienten im Hinblick auf eine Gonorrhö-Prophylaxe.
- Impfen Sie Patienten unter 18 Jahren gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken-Infektionen. Die für jede Altersgruppe geltenden nationalen Impfempfehlungen sind streng einzuhalten.
- Die Behandlung mit ULTOMIRIS® sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht erfolgen.

Immunogenität

- Die Behandlung mit einem therapeutischen Protein kann eine Immunreaktion induzieren (z. B. Entwicklung von Antikörpern gegen das Arzneimittel).
- Die Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome, die mit dem Auftreten von Antikörpern gegen Arzneimittel verbunden sind, beobachtet werden.

Hämolytische Anomalien und Malignome

- Aufgrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung besteht bei PNH-Patienten ein Risiko für die Entwicklung von hämatologischen Anomalien oder Malignomen wie aplastische Anämie oder myelodysplastisches Syndrom. Die mögliche Rolle von ULTOMIRIS® bei solchen Anomalien oder Malignomen wurde nicht untersucht.
- Patienten mit PNH sind auf hämatologische Veränderungen zu überwachen.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Für ULTOMIRIS® liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangerschaften vor. ULTOMIRIS® darf bei Schwangeren nur angewendet werden, wenn es absolut erforderlich ist.
- Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung und für bis zu 8 Monate nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden.
- Das Stillen sollte während der Behandlung und für bis zu 8 Monate nach der Behandlung unterbrochen werden.
- Männliche Patienten dürfen für bis zu 8 Monate nach der Behandlung kein Kind zeugen und keinen Samen spenden.

3 WORÜBER PATIENTEN UND ELTERN/GESETZLICHE VERTRETER INFORMIERT WERDEN MÜSSEN

Risiko einer Meningokokkeninfektion

Informieren und schulen Sie Ihre Patienten, damit sie sich bei einem Infektionsverdacht sofort in ärztliche Obhut begeben.

Relevante Anzeichen und Symptome sind:

- Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen
- Kopfschmerzen mit Fieber
- Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder steifem Rücken
- Fieber
- Fieber und Ausschlag
- Verwirrtheit
- Muskelschmerzen mit grippeartigen Symptomen
- Lichtempfindlichkeit der Augen

Häufige Anzeichen und Symptome bei Säuglingen sind²:

- Fieber, kalte Hände und Füße
- Quengeln, Berührungsempfindlichkeit
- schneller Atem oder Ächzen
- anderes Weinen als gewöhnlich, jammern
- steifer Nacken, Lichtempfindlichkeit
- Nahrungsverweigerung und Erbrechen
- Benommenheit, Schläppigkeit, Apathie
- blasse, fleckige Haut; Flecken/Hautausschlag
- gespannte, vorgewölbte Fontanelle (Knochenlücke am Schädel)
- Krämpfe/Krampfanfälle

Bei Kindern können zusätzlich zu den bei Säuglingen genannten Anzeichen und Symptomen auch noch folgende vorliegen³:

- starke Muskelschmerzen
- starke Kopfschmerzen
- Verwirrtheit
- Reizbarkeit

Erklären Sie dem Patienten, dass er diese Patientenkarte während der gesamten Behandlungszeit mit ULTOMIRIS® und bis 8 Monate nach Erhalt der letzten Dosis ULTOMIRIS® immer bei sich tragen und jedem Arzt vorzeigen muss, den er aufsucht.

Informieren Sie den Patienten über das PNH/aHUS Register und wie er daran teilnehmen kann.

4 BEHANDLUNGSABBRUCH¹

Behandlungsabbruch bei PNH:

Wenn die Behandlung mit ULTOMIRIS® bei Patienten mit PNH abgebrochen wird oder sich verschiebt, müssen diese für einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hämolyse und anderer Reaktionen überwacht werden.

Diese sind an Folgendem zu erkennen:

1. Anstieg der LDH (Laktatdehydrogenase)

UND

2. jegliches der folgenden Anzeichen
plötzliche Abnahme der PNH-Klon-Größe oder des Hämoglobins

ODER

Wiederauftreten von Symptomen wie

- Fatigue
- Hämoglobinurie
- Abdominalschmerz
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignissen (einschliesslich Thrombose)
- Dysphagie
- erektile Dysfunktion.

Wenn nach dem Absetzen Anzeichen und Symptome einer Hämolyse auftreten, einschliesslich eines erhöhten LDH-Wertes, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit ULTOMIRIS® zu erwägen.

Behandlungsabbruch bei aHUS

Wenn die Behandlung mit ULTOMIRIS® bei Patienten mit aHUS abgesetzt wird oder sich verschiebt, müssen Sie auf Anzeichen und Symptome einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) überwacht werden.

Komplikationen durch eine TMA nach dem Absetzen der Behandlung sind zu erkennen an:

1. mindestens zwei der folgenden Laborbefunde, die gleichzeitig vorliegen:
 - Abnahme der Thrombozytenzahl um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der ULTOMIRIS®-Behandlung;
 - Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert (Nadir) während der ULTOMIRIS®-Behandlung, oder
 - Anstieg der Serum-LDH um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert (Nadir) während der ULTOMIRIS® -Behandlung; (die Ergebnisse sollten durch eine zweite Messung bestätigt werden)

ODER

2. eines der folgenden Symptome einer TMA:

- Veränderung des Geisteszustandes oder Krampfanfälle;
- andere extrarenale Manifestationen einer TMA, einschließlich kardiovaskuläre Anomalien, Perikarditis, gastrointestinale Symptome/Diarrhoe
- Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von ULTOMIRIS® Komplikationen durch eine TMA auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit ULTOMIRIS® mit Initialdosis und Erhaltungsdosis in Erwägung zu ziehen.

5 WEITERE INFORMATIONEN

Für weitere medizinisch-wissenschaftliche Informationen zu ULTOMIRIS® wenden Sie sich an:

E-Mail: medinfo.EMEA@alexion.com, Tel: +49 (0)30 22 95 73 72

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:

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Tel: +49 (0)6103 77 0
Fax: +49 (0)6103 77 1234
Website: www.pei.de

oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Tel: +49 (0)30 40 04 56 500
Fax: +49 (0)30 40 04 56 555
E-Mail: Pharmakovigilanz@akdae.de
Webseite: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>

oder

Alexion Pharma Germany GmbH

Landsberger Straße 300
80687 München
Tel: +49 (0)89 45 70 91 300
E-Mail: Pharmacovigilance.Germany@alexion.com

Örtlicher Vertreter:

Alexion Pharma Germany GmbH

Landsberger Straße 300
80687 München
Tel: +49 (0)89 45 70 91 300
E-Mail: Alexion.Germany@alexion.com

Die aktuelle Fachinformation und Gebrauchsinformation sind auf <https://alexion.de/service/fach-und-gebrauchsinformationen> oder über den hier abgebildeten QR Code verfügbar:



Dieses Schulungsmaterial ist auf <https://www.alexion.de/service/schulungsmaterial> oder über den hier abgebildeten QR Code verfügbar:



6 REFERENZEN

- 1.) Ultomiris (Ravulizumab), Fachinformation
- 2.) Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission.
http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html (aufgerufen am 06.03.2023)
- 3.) Ständige Impfkommission (STIKO) am RKI: Stellungnahme zum neuen Meningokokken-B-Impfstoff. http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/49_13.html (aufgerufen am 06.03.2023)
- 4.) Robert Koch-Institut: Meningokokken-Erkrankungen - RKI-Ratgeber für Ärzte.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html (aufgerufen am 06.03.2023)
- 5.) Robert Koch-Institut: Gonorrhö (Tripper) – RKI-Ratgeber für Ärzte
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html (aufgerufen am 06.03.2023)


AstraZeneca Rare Disease



Genehmigungsdatum des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI): 06. Juni 2023
Dieses Schulungsmaterial korrespondiert mit EU-RMP v7.0