



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

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Ultomiris®



▼ 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 S. 7.



WAS IST ULTOMIRIS?

Ultomiris (INN: Ravulizumab) ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen das Komplementprotein C5 gerichtet ist.

Ravulizumab, der Wirkstoff in Ultomiris, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet, da durch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Ravulizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen, die Initiierung der Immunantwort (humoral und zellulär) und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

ANWENDUNGSGEBIETE VON ULTOMIRIS

Ultomiris (INN: Ravulizumab) wird angewendet zur Behandlung von 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 Soliris (INN: Eculizumab) behandelt wurden.

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit **atypischem Hämolytisch-Urämischem Syndrom (aHUS)**, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

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

WICHTIGE HINWEISE ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT ⁽¹⁾

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ultomiris für den Patienten das Risiko einer Meningokokkeninfektion (*Neisseria meningitidis*). Folgende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos und der Folgen einer Meningokokkeninfektion müssen getroffen werden.

Folgen Sie den Hinweisen zur Impfung gegen Meningokokken und Antibiotikaphylaxe:

- **Impfen** Sie Ihre Patienten mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung von Ultomiris gegen Meningokokken, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Ultomiris -Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion. Dieselbe Abwägung gilt für das Risiko einer verstärkten Komplementaktivierung durch eine Impfung.
- **Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B werden empfohlen.**
- **Eine Impfung oder Auffrischimpfung** kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH und aHUS, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung, wie z. B. Hämolyse (PNH) und thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (aHUS) verstärken.
- **Impfen** Sie gemäß den offiziellen Impfeempfehlungen regelmäßig.⁽²⁾
- Bei Patienten, bei denen eine Impfung kontraindiziert oder ein sofortiger Behandlungsbeginn notwendig ist, muss eine geeignete **Antibiotikaphylaxe** während der **gesamten Behandlungszeit und für bis zu 8 Monate nach Erhalt der letzten Dosis** erfolgen beziehungsweise **bis 2 Wochen nach der Impfung** fortgeführt werden.

- **Überwachen** Sie Ihre Patienten hinsichtlich Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion, untersuchen Sie sie bei Infektionsverdacht sofort und leiten Sie ggf. eine Antibiotika-Therapie ein.
- **Übergeben** Sie Ihren Patienten/den Eltern das Schulungsmaterial für Patienten/Eltern und informieren Sie anhand des Schulungsmaterials über die Symptome einer möglichen Meningokokkeninfektion:

- | | |
|--|---|
| - Kopfschmerz mit Übelkeit oder Erbrechen | - Fieber und Ausschlag |
| - Kopfschmerz und Fieber | - Verwirrtheit |
| - Kopfschmerz mit steifem Nacken oder Rücken | - Muskelschmerzen mit grippeähnlichen Symptomen |
| - Fieber | - Lichtempfindlichkeit der Augen |

Es ist wichtig, Eltern/Betreuungspersonen darauf hinzuweisen, dass sich bei Kleinkindern und Kindern Anzeichen und Symptome für eine Sepsis oder Meningitis weniger charakteristisch äußern können. Weisen Sie die Eltern diesbezüglich auf den **Leitfaden für Kleinkinder und Kinder** hin.

- **Übergeben** Sie Ihren Patienten die **Patientenkarte** und erklären Sie ihnen, dass sie diese Karte während der Ultomiris-Therapie und bis zu 8 Monate nach der letzten Verabreichung von Ultomiris immer bei sich tragen und konsultierten Ärzten vorzeigen sollen. Für Patienten unter 18 Jahren übergeben Sie den Eltern die Patientenkarte für Kinder aus dem Leitfaden für Eltern an die Eltern/Betreuungspersonen.
- **Besprechen** Sie mit Ihren Patienten, dass sie sich bei Infektionsverdacht sofort in ärztliche Obhut (ggf. Unfall- oder Notaufnahme, Notarzt*) begeben und dort die Patientenkarte vorzeigen sollen.

Andere systemische schwere Infektionen: Eine Therapie mit Ultomiris sollte mit Vorsicht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen durchgeführt werden. Es wurden schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Arten (außer *Neisseria meningitidis*) einschließlich disseminierter Gonokokkeninfektionen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Ultomiris berichtet. **Ärzte sollten die Patienten dahingehend beraten, wie man einer Gonorrhö vorbeugen kann (z. B. Robert Koch-Institut (RKI) - Ratgeber zu Gonorrhö (Tripper)).** ⁽⁵⁾

Gegenanzeigen:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zu zwei Wochen nach der Impfung.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Für Ultomiris liegen keine klinischen Daten zur Anwendung bei Schwangeren vor. Ultomiris sollte Schwangeren nur dann verabreicht werden, wenn dies eindeutig erforderlich ist. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 8 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Während der Behandlung und bis zu 8 Monate nach der Behandlung sollte nicht gestillt werden.

Männliche Patienten, die Ultomiris erhalten, dürfen bis zu 8 Monate nach der Behandlung keine Kinder zeugen oder eine Samenspende abgeben.

Immunogenität: Die Behandlung mit einem therapeutischen Protein kann eine Immunreaktion induzieren (z. B. Entwicklung von Antikörpern gegen das Arzneimittel), die zu Infusions- oder allergischen Reaktionen (einschließlich Anaphylaxie) führen kann. Patienten sollten nach der Infusion eine Stunde lang auf Anzeichen und Symptome von Reaktionen überwacht werden.

Hämatologische Anomalien oder 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. PNH-Patienten sollten jedoch auf hämatologische Veränderungen überwacht werden.

*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“

EINLEITUNG DER ULTOMIRIS-THERAPIE ⁽¹⁾

Um die Behandlung mit Ultomiris erfolgreich einzuleiten, sind folgende Schritte notwendig:

- ✓ **Impfen** Sie Ihre Patienten gegen Meningokokken
(siehe Abschnitt mit wichtigen Hinweisen zur Arzneimittelsicherheit)
- ✓ **Impfen** Sie Patienten unter 18 Jahren gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken gemäß den für ihr Alter geltenden Impfempfehlungen. ⁽²⁾
- ✓ **Informieren und schulen** Sie Ihre Patienten hinsichtlich des Risikos einer Meningokokkeninfektion
(siehe Abschnitt mit wichtigen Hinweisen zur Arzneimittelsicherheit)
 - Erklären Sie, warum die Patienten vor Beginn der Behandlung geimpft werden müssen und dass Auffrisch-impfungen erforderlich sind.
 - Erklären Sie, warum sie vor Beginn der Behandlung eine Antibiotikaphylaxe erhalten müssen, falls die Behandlung mit Ultomiris weniger als 2 Wochen nach der Impfung begonnen wird oder eine Impfung nicht möglich ist.
 - Erklären Sie den Sinn der Patientenkarte und warum sie diese Karte während der Ultomiris-Therapie und bis zu 8 Monate nach Verabreichung der letzten Ultomiris-Dosis immer mit sich führen und jedem medi-zinischen Fachpersonal zeigen sollten.
 - Schulen Sie sie hinsichtlich des Erkennens von Anzeichen und Symptomen einer Meningokokkeninfek-tion und der Notwendigkeit, dann umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.
- ✓ Vergewissern Sie sich, dass die Patienten Ihre Informationen verstanden haben.
- ✓ Informieren Sie Ihre Patienten ggf. über Einzelheiten des **PNH-Registers** oder **aHUS-Registers** und wie sie teilnehmen können.

Zur Unterstützung der Therapieeinleitung mit Ultomiris erhalten Sie für jeden Patienten Schulungsmaterial, das Sie ihm/ihr im Rahmen der Aufklärung über die Ultomiris-Therapie überreichen.

Dieses Schulungsmaterial beinhaltet zwei Komponenten:

- **Schulungsmaterial für Patienten bzw. Eltern zur Behandlung mit Ultomiris:** Dieses informiert Ihre Patienten über die Erkrankung, Ultomiris und mögliche Nebenwirkungen und gibt Hinweise zur Arzneimittelsicherheit.
- **Patientenkarte:** Sie enthält die Information, dass der Inhaber der Karte eine Ultomiris-Therapie erhält. Außerdem enthält sie Name und Telefonnummer des behandelnden Arztes. Der Patient sollte diese Karte während der Ultomiris-Therapie und für bis zu 8 Monaten nach Verabreichung der letzten Ultomiris-Dosis immer bei sich tragen.

Dosierung und Anwendung

Die Dosierungsschemata und die Art der Anwendung entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation. ⁽¹⁾ Ultomiris muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder Nierenerkrankungen verabreicht werden.

BEHANDLUNGSABBRUCH ⁽¹⁾

Behandlungsabbruch bei PNH:

Da PNH eine chronische Erkrankung ist, wird die Behandlung mit Ultomiris als Dauertherapie empfohlen. Patienten unter Ultomiris sollten die Therapie fortsetzen, auch wenn sich ihr Gesundheitszustand bereits gebessert hat.

Patienten, die die Behandlung mit Ultomiris dennoch abbrechen, sollten für einen Zeitraum von mindestens 16 Wochen auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse und anderer Reaktionen überwacht werden.

Eine schwere Hämolyse liegt vor, wenn:

LDH > LDH vor Behandlung



eines der folgenden Kriterien auftritt:

- Abnahme der PNH-Klongröße um mehr als 25 % innerhalb einer Woche
- Hb < 5 g/dl
- Abnahme des Hb-Gehalts um mehr als 4 g/dl innerhalb einer Woche
- Angina pectoris
- Veränderungen des Bewusstseins-/Geisteszustandes
- Anstieg des Serum-Kreatinin um mehr als 50 %
- Thrombose

Falls eine schwere Hämolyse auftritt, sollten folgende Maßnahmen/Therapien in Betracht gezogen werden:

Bluttransfusion
oder
Austauschtransfusion

wenn in der Durchflusszytometrie die PNH-Erythrozyten > 50 % der gesamten Erythrozyten



Anti-koagulation



Kortikosteroide

oder

Ultomiris

Behandlungsabbruch bei aHUS:

Da aHUS eine chronische Erkrankung ist, wird die Behandlung mit Ultomiris als Dauertherapie über mindestens 6 Monate empfohlen. Patienten unter Ultomiris sollten die Therapie fortsetzen, auch wenn sich ihr Gesundheitszustand bereits gebessert hat.

Patienten, die die Behandlung mit Ultomiris abbrechen, sollten 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 zwei 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 kardiovaskuläre Anomalien, Perikarditis, gastrointestinale Symptome/Diarrhoe oder Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von Ultomiris Komplikationen durch eine TMA auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Ultomiris-Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Behandlungsabbruch bei gMG:

Da gMG eine chronische Erkrankung ist, wird die Therapie mit Ultomiris als Dauertherapie empfohlen. Patienten unter Ultomiris sollten die Therapie fortsetzen, auch wenn sich ihr Gesundheitszustand bereits gebessert hat.

Patienten, die die Behandlung mit Ultomiris dennoch abbrechen, sollten auf Anzeichen und Symptome einer Verschlechterung der Grunderkrankung überwacht werden.

WICHTIGE INFORMATION ZUR BESTÄTIGUNG DER IMPFUNG UND/ODER ANTIBIOTIKAPROPHYLAXE

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Es wurde von den zuständigen Behörden festgelegt, dass der Arzneimittel-Vertrieb nur erfolgen kann, wenn schriftlich bestätigt wurde, dass der Patient eine wirksame Meningokokken-Impfung und/oder eine Antibiotika-Prophylaxe erhalten hat.



Deshalb müssen Sie vor der Bestellung von Ultomiris für jeden neuen Patienten bestätigen, dass der Patient eine Impfung und/oder Antibiotikaprophylaxe erhalten hat. Dazu stehen Ihnen verschiedene papierbasierte oder digitale Möglichkeiten zur Verfügung (<https://www.alexion.de/service/bestellungen>). Die Bestellung darf erst ausgeliefert werden, wenn sichergestellt ist, dass der Patient gegen Meningokokken geimpft wurde oder mit Antibiotika behandelt wird.

Eine Auslieferung ohne Bestätigung der Impfung und/oder Antibiotikaprophylaxe kann nicht erfolgen. Jeder neue Patient erhält einen Patientencode, womit Folgebestellungen (zusammen mit dem Geburtsdatum des jeweiligen Patienten) verifiziert werden können.

Für weitere medizinisch-wissenschaftliche Informationen zu Ultomiris und PNH, aHUS oder gMG:

E-Mail: medinfo.EMEA@alexion.com

Tel: +49 (0) 30 22 95 73 72

Für weitere Informationen zu den Therapiegebieten:

<https://www.alexion.de/indikationen>

MELDUNGEN 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 zu melden an:

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51–59

63225 Langen

Tel: 06103 77 0

Fax: 06103 77 1234

Website: www.pei.de

oder Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Tel: 030 400456-500

Fax: 030 400456-555

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: 089 45 70 91 300

E-Mail: Pharmacovigilance.Germany@alexion.com

REFERENZEN:

1. Ultomiris (Ravulizumab), Fachinformation. Alexion Pharma Germany GmbH
2. Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission.
http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html
(aufgerufen am 11.07.2022)
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 11.07.2022)
4. Robert Koch-Institut: Meningokokken-Erkrankungen - RKI-Ratgeber für Ärzte.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html
(aufgerufen am 11.07.2022)
5. Robert Koch-Institut: Gonorrhö (Tripper) – RKI-Ratgeber für Ärzte
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html
(aufgerufen am 11.07.2022)


ALEXION®
AstraZeneca Rare Disease

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

Stand der Information: September 2022
Dieses Schulungsmaterial korrespondiert mit EU RMP v 4.0.

