



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 – Fachkreise**

Wichtige Informationen für Patienten über das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen oder Reaktionen mit Eculizumab.  
Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu Epysqli™

**Epysqli™**  
(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. [Hinweis zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 'Meldung von Nebenwirkungen']



## **INHALT**

<b>WICHTIGE INFORMATIONEN</b>	<b>5</b>
<b>ECULIZUMAB<sup>1</sup></b>	<b>6</b>
<b>EPYSQLI™ INDIKATIONEN<sup>1</sup></b>	<b>6</b>
<b>WICHTIGE SICHERHEITSINFORMATIONEN<sup>1</sup></b>	<b>6</b>
Risiko schwerwiegender Infektion und Sepsis	6
Auswirkung der Impfung auf die Grunderkrankung	7
<b>ANZEICHEN UND SYMPTOME SCHWERER INFEKTION</b>	<b>8</b>
Meningokokken-Infektion	8
Andere systemische Infektionen	9
<b>WEITERE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN<sup>1</sup></b>	<b>10</b>
Infusionsreaktionen einschließlich Anaphylaxie	10
Immunogenität	10
<b>RISIKEN BEIM ABSETZEN VON ECULIZUMAB<sup>1</sup></b>	<b>10</b>
Schwerwiegende intravaskuläre Hämolyse bei PNH-Patienten	10
Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) bei aHUS-Patienten	11
<b>REFERENZEN</b>	<b>11</b>
<b>MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN</b>	<b>12</b>
<b>WEITERE INFORMATIONEN</b>	<b>12</b>



Dieser Leitfaden soll medizinische Fachkräfte über bestimmte Präventionsmaßnahmen, die Erkennung, die sorgfältige Überwachung und/oder den richtigen Umgang mit bestimmten Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit Eculizumab aufklären und/oder daran erinnern.



## WICHTIGE INFORMATIONEN

---

### **Aufnahmeformular für Verordner**

Um das Risiko einer unangemessenen Anwendung von Epysqli™ (Eculizumab) zu minimieren, wurde festgelegt, dass die Abgabe des Arzneimittels durch Samsung Bioepis nur nach Ihrer schriftlichen Bestätigung erfolgen kann, dass Sie, als Verordner, verstanden haben, dass jeder Patient vor der Epysqli™-Infusion eine Meningokokken-Impfung und/oder eine Antibiotikaprophylaxe erhalten wird. Wenn Sie Epysqli™ verordnen möchten, fordern Sie bitte zunächst über den nachfolgenden E-Mail-Kontakt das Verordner-Aufnahmeformular an.

### **Für Deutschland:**

RMP-Germany@iqvia.com

Samsung Bioepis kann Bestellungen für Verordner nicht bearbeiten, für die kein Aufnahmeformular vorliegt, das sicherstellt, dass der Verordner seine Patienten impfen lässt oder eine Antibiotikaprophylaxe durchführt.

Wir bitten Sie daher, bei jeder Bestellung von Epysqli™ die eindeutige Verordner-ID anzugeben, um die Übereinstimmung mit dem Aufnahmeformular für Verordner überprüfen zu können. Samsung Bioepis kann keine Verordnungen bearbeiten, für die kein ausgefülltes Aufnahmeformular vorliegt.

## ECULIZUMAB<sup>1</sup>

---

Eculizumab, der Wirkstoff in Epysqli™, ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der auf das Komplementprotein C5 abzielt.

Eculizumab ist ein terminaler Komplementinhibitor, der die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die für die Opsonisierung von Mikroorganismen, die Initiierung der (humoralen und zellulären) Immunantwort und die Elimination von Immunkomplexen wichtig sind, bleiben erhalten.

## EPYSQLI™ INDIKATIONEN<sup>1</sup>

---

Epysqli™ ist indiziert bei:

- Erwachsenen und Kindern zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH). Der Nachweis eines klinischen Nutzens ist bei Patienten mit Hämolyse und mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hindeuten, unabhängig von der Transfusionshistorie, erbracht.
- Erwachsenen und Kindern zur Behandlung eines atypischen Hämolytisch-Urämischen Syndroms (aHUS).

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

---

### Risiko schwerwiegender Infektion und Sepsis

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht die Anwendung von Eculizumab das Risiko einer schwerwiegenden Infektion und Sepsis, insbesondere einer Meningokokken-Infektion (*Neisseria meningitidis*) für den Patienten. Fälle schwerwiegender oder tödlicher Meningokokken-Infektionen wurden bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet.

Folgende Maßnahmen zur Minimierung des Risikos und der Folgen einer Infektion müssen getroffen werden:

## ***Neisseria meningitidis*: Impfung und Antibiotikaprophylaxe**

- Impfen Sie Ihre Patienten mit einem Meningokokken-Impfstoff mindestens 2 Wochen vor der Behandlung mit Eculizumab, es sei denn, das Risiko einer Verzögerung der Eculizumab-Therapie überwiegt das Risiko, eine Meningokokken-Infektion zu entwickeln.
- Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W 135 und B (sofern verfügbar) werden empfohlen.
- Impfung gemäß den aktuellen nationalen Impfeempfehlungen für die Anwendung von Impfstoffen.<sup>2</sup>
- Möglicherweise reicht die Impfung nicht aus, um eine Meningokokken-Infektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.
- Alle Patienten sollten auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion überwacht, bei Verdacht auf eine Infektion sofort untersucht und bei Bedarf mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.
- Bei Kleinkindern, für die kein Impfstoff empfohlen wird oder verfügbar ist, bei Patienten, für die der Impfstoff kontraindiziert ist, und bei Patienten, die weniger als 2 Wochen nach einer Meningokokken-Impfung mit Eculizumab behandelt werden, ist während des gesamten Behandlungszeitraums oder bis 2 Wochen nach der Impfung eine Antibiotikaprophylaxe durchzuführen.

## ***Haemophilus influenzae* und Pneumokokken-Infektionen bei Kindern: Impfung**

- **Patienten, die Eculizumab zur Behandlung von PNH und aHUS erhalten:** Impfen Sie Ihre Patienten unter 18 Jahren gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokken-Infektionen gemäß nationalen Impfeempfehlungen mindestens 2 Wochen vor Beginn der Eculizumab-Therapie und halten Sie diese Empfehlungen für jede Altersgruppe strikt ein.

## **Auswirkung der Impfung auf die Grunderkrankung**

Die Impfung oder eine Auffrischungsimpfung kann die Komplementfunktion weiter aktivieren. Daher können bei Patienten mit komplementvermittelten Krankheiten, einschließlich PNH und aHUS, vermehrt Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung, wie eine Hämolyse (PNH) oder thrombotische Mikroangiopathie (aHUS), auftreten. Daher sollten die Patienten nach der empfohlenen Impfung sorgfältig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

## ANZEICHEN UND SYMPTOME SCHWERER INFektion

---

### Meningokokken-Infektion

- **Sepsis** ist eine häufige Erscheinungsform von Meningokokken-Infektionen bei Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden.
- **Überwachen** Sie Ihre Patienten auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion.
- **Untersuchen** Sie unverzüglich Ihre Patienten bei Verdacht auf Infektion und behandeln Sie mit Antibiotika, falls erforderlich.
- **Stellen Sie den Leitfaden für Patienten und Betreuungspersonen zur Verfügung. Erklären Sie diesen Leitfaden** den Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden bzw. deren Betreuungspersonen, um sie für mögliche schwerwiegende Infektionen und die entsprechenden Anzeichen und Symptome zu sensibilisieren:
  - Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen
  - Kopfschmerzen mit steifem Nacken oder Rücken
  - Fieber
  - Hautausschlag
  - Verwirrung
  - Starke Muskelschmerzen in Kombination mit grippeähnlichen Symptomen
  - Lichtempfindlichkeit

#### Bei Säuglingen können zusätzlich zu den oben genannten Anzeichen und Symptomen folgende auftreten:

- Schnelle Atmung
- Kalte Hände und Füße
- Nahrungsverweigerung und/oder Erbrechen
- Ungewöhnliches Weinen oder Wimmern
- Der Säugling möchte nicht berührt werden.
- Der Säugling ist schläfrig, schlapp oder nicht ansprechbar.

#### Bei Kindern können zusätzlich zu den oben genannten Anzeichen und Symptomen folgende auftreten:

- steifer Nacken
- Benommenheit oder schwer aufzuwecken
- Reizbarkeit
- Zittern und Schmerzen in den Beinen



- **Geben Sie eine Patientenkarte zur sicheren Anwendung** an Patienten aus, die mit Eculizumab behandelt werden, und erklären Sie ihnen, dass sie diese jederzeit und bis zu 3 Monate nach der letzten Dosis bei sich tragen und den medizinischen Fachkräften, die sie aufsuchen, zeigen müssen.
- Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken der Eculizumab-Therapie mit Patienten/Betreuungspersonen besprechen als auch die Notwendigkeit einer Impfung oder Antibiotikaphylaxe.



- **Informieren Sie die Patienten/Betreuungspersonen darüber, dass sie bei Verdacht auf Infektion dringend einen Arzt aufsuchen sollten.**



Sorgen Sie dafür, dass die Eltern/Betreuungspersonen von Neugeborenen und Säuglingen fähig sind, die schwer zu identifizierenden, typischen Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteifigkeit sicher zu erkennen. Vermitteln Sie den Eltern/Betreuungspersonen, auf andere Symptome der Säuglinge zu achten, einschließlich Inaktivität, Reizbarkeit, Erbrechen und schlechter Nahrungsaufnahme und ggf. dringend einen Arzt aufzusuchen.

## Andere systemische Infektionen

### Infektionen mit *Neisseria*-Spezies

Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte die Eculizumab-Therapie mit Vorsicht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen (insbesondere aufgrund von *Neisseria* und verkapselten Bakterien) angewendet werden. Es wurde über schwerwiegende Infektionen mit *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*), einschließlich disseminierter Gonokokken-Infektionen, berichtet.

Ärzte sollten ihre Patienten über die Vorbeugung von Gonorrhö beraten, wobei sie sich auf die Ratschläge zur Vorbeugung anderer sexuell übertragbarer Infektionen stützen sollten, zu denen auch die Verwendung geeigneter Barrieremethoden zur Verhütung und Kondome bei sexuell aktiven Patienten gehört.

### Aspergillus-Infektion

Es wurden Fälle von Aspergillus-Infektionen, einige mit tödlichem Ausgang, bei mit Eculizumab behandelten Patienten berichtet. Zugrundeliegende Risikofaktoren, wie eine Langzeitanwendung von Kortikosteroiden, immunsuppressive Behandlungen, schwere Panzytopenie, Belastung durch Bau-/oder Abbrucharbeiten oder eine bereits bestehender Lungenfunktionsstörung oder Aspergillus-Infektion sollten dabei berücksichtigt werden.

Wenn einer der genannten Risikofaktoren vor der Behandlung mit Epysqli™ (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.

Folgende Anzeichen und Symptome können bei einer Aspergillus-Infektion auftreten:

- Fieber
- Hämoptyse
- Husten
- Pleuraschmerzen
- Dyspnoe

## **WEITERE SCHWERWIEGENDE NEBENWIRKUNGEN<sup>1</sup>**

---

### **Infusionsreaktionen einschließlich Anaphylaxie**

Wie bei allen therapeutischen Proteinen kann die Verabreichung von Eculizumab zu Infusionsreaktionen oder Immunogenität führen, die allergische oder Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie) verursachen könnten.

Die Patienten sollten nach der Infusion eine Stunde überwacht werden. Wenn während der Verabreichung von Eculizumab ein unerwünschtes Ereignis auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgebrochen werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, darf die Gesamtinfusionsdauer bei Erwachsenen und Jugendlichen (Alter 12 bis unter 18 Jahren) zwei Stunden und bei Kindern unter 12 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

### **Immunogenität**

In allen klinischen Studien wurden in seltenen Fällen eine Entwicklung von Antikörpern gegen Eculizumab bei den behandelten Patienten beobachtet. Es war keine Korrelation von Antikörperentwicklung und klinischem Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen zu beobachten.

## **RISIKEN BEIM ABSETZEN VON ECULIZUMAB<sup>1</sup>**

---

### **Schwerwiegende intravaskuläre Hämolyse bei PNH-Patienten**

Patienten, die mit der Behandlung von PNH mit Eculizumab beginnen, sollten die Behandlung mit Eculizumab fortsetzen, auch wenn sie sich besser fühlen.

Patienten, die die Behandlung mit Eculizumab abbrechen oder bei denen sich die nächste Gabe von Eculizumab verzögert, sollten jedoch auf Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden intravaskulären Hämolyse und anderer Reaktionen für mindestens 8 Wochen überwacht werden. Eine schwerwiegende Hämolyse liegt vor, wenn der LDH-Wert im Serum höher ist als der Wert vor der Behandlung und eines der folgenden Merkmale auftritt: eine absolute Abnahme der PNH-Klongröße um mehr als 25 % (bei fehlender transfusionsbedingter Verdünnung) innerhalb einer Woche oder weniger; ein Hämoglobin-Spiegel von < 5 g/dl oder einer Abnahme von > 4 g/dl innerhalb einer Woche oder weniger; Angina pectoris; eine Veränderung des mentalen Zustands; ein Anstieg des Serum-Kreatinins um 50 % oder eine Thrombose.

Wenn eine schwerwiegende Hämolyse auftritt, sind folgende Verfahren/Behandlungen in Betracht zu ziehen: Bluttransfusion (Erythrozytenkonzentrate) oder Austauschtransfusion, wenn PNH-Erythrozyten > 50 % der gesamten Erythrozyten in der Durchflusszytometrie betragen; Antikoagulation; Kortikosteroide oder Fortführung der Eculizumab-Therapie.

## Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) bei aHUS-Patienten

Schwere Komplikationen durch eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) wurden bei einigen Patienten mit aHUS bereits 4 Wochen und bis zu 127 Wochen nach dem Absetzen von Eculizumab in klinischen Studien beobachtet.

Wenn die Behandlung mit Eculizumab bei Patienten mit aHUS abgesetzt wird, müssen sie daher engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer TMA überwacht werden. Diese Überwachung ist möglicherweise nicht ausreichend, um schwere Komplikationen durch eine TMA bei Patienten mit aHUS nach Absetzen von Eculizumab vorherzusagen oder zu verhindern.

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

1. am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter: Eine Abnahme der Thrombozytenzahl um mindestens 25 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der Eculizumab-Behandlung; einen Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Eculizumab-Behandlung, oder einen Anstieg der Serum-LDH um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Eculizumab-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Eculizumab-Behandlung; oder
2. am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome: Eine Veränderung des mentalen Zustands oder Krampfanfälle; Angina pectoris oder Dyspnoe; oder Thrombose.

Falls nach dem Absetzen von Eculizumab schwere Komplikationen einer TMA auftreten, sollte die Fortsetzung der Eculizumab-Behandlung, eine unterstützende Behandlung mit Plasmaaustausch/Plasmainfusion oder geeignete organspezifische unterstützende Maßnahmen einschließlich renaler Unterstützung durch Dialyse, respiratorischer Unterstützung durch mechanische Beatmung oder Antikoagulanzen in Betracht gezogen werden.

## REFERENZEN

---

1. EPYSQLI™ (Eculizumab) – Fachinformation. Samsung Bioepis NL, B.V.
2. [https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/stiko_node.html) (aufgerufen am 26.01.2024).

## MELDUNG VON NEBENWIRKUNGEN

---

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach der Zulassung eines Arzneimittels 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.

Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung ist zu melden an:

Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Straße 51-59  
63225 Langen Deutschland  
Tel: 06103 77 0  
Fax: 06103 77 1234  
Webseite: [www.pei.de](http://www.pei.de)

oder

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Webseite: <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>

oder

Samsung Bioepis  
E-Mail: [bioepis.mi@medinformation.co.uk](mailto:bioepis.mi@medinformation.co.uk)  
Tel.: 0800 1814601 (Deutschland)

## WEITERE INFORMATIONEN

---

Für weitere Informationen über Eculizumab, kontaktieren Sie bitte:

[bioepis.mi@medinformation.co.uk](mailto:bioepis.mi@medinformation.co.uk)

Tel.: 0800 1814601 (Deutschland)

*Mohamed Khater*

Dr. Mohamed Khater, MD, MS, MBA  
Informationsbeauftragter  
Samsung Bioepis  
Date: 19-02-2024