



Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Fachkreise zur Behandlung mit Soliris®



Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Soliris® wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erhöhen.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Soliris® verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Was ist Soliris®? ⁽¹⁾

Eculizumab, der Wirkstoff in Soliris®, ist ein terminaler Komplementinhibitor, der spezifisch und mit hoher Affinität an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b blockiert und die Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 verhindert. Eculizumab 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 ⁽¹⁾

Soliris® 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.

- **Atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS)**

Soliris® wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit

- **Refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG)**

bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten

- **Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)**

bei Patienten, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind und einen schubförmigen Krankheitsverlauf zeigen.

Wichtige Hinweise zur Arzneimittelsicherheit ⁽¹⁾

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Soliris® für den Patienten das Risiko schwerer Infektionen und Sepsis, insbesondere durch Meningokokken (*Neisseria meningitidis*).

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

- Folgen Sie den Hinweisen zur Impfung und Antibiotikaprophylaxe:

- *Impfen Sie Ihre Patienten mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung von Soliris® gegen Meningokokken, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Soliris®-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion.*
- *Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W135 und B werden empfohlen.*
- *Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen, einschließlich PNH, aHUS, refraktärer gMG und NMOSD, die Anzeichen und Symptome der Grunderkrankung, wie z.B. Hämolyse (PNH), thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (aHUS), Exazerbation der MG (refraktäre gMG) oder einen Schub (NMOSD) verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.*
- *Impfen Sie gemäß den nationalen Impfeempfehlungen.^(2,3)*
- *Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden (z.B. Robert Koch-Institut (RKI) - Ratgeber zu Meningokokken-Erkrankungen).⁽⁴⁾ Es wurde über Fälle von schwerwiegenden oder tödlich verlaufenden Meningokokkeninfektionen bei mit Soliris® behandelten Patienten berichtet.*
- *Alle Patienten sollten auf Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion überwacht, bei Infektionsverdacht sofort untersucht und, falls erforderlich, mit geeigneten Antibiotika behandelt werden.
Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome sowie die für eine sofortige ärztliche Behandlung einzuleitenden Schritte informiert werden. Behandelnde Ärzte müssen mit den Patienten über Nutzen und Risiken der Soliris®-Behandlung sprechen und ihnen die Patienten-Informationsbroschüre und die Patientenkarte aushändigen.*
- *Wenn ein sofortiger Behandlungsbeginn notwendig ist, impfen Sie Ihre Patienten und starten Sie eine geeignete Antibiotikaprophylaxe, die bis 2 Wochen nach der Impfung fortgeführt werden muss.*
- *Bei Kleinkindern, für die noch kein Impfstoff zur Verfügung steht oder empfohlen ist sowie bei Patienten, bei denen eine Impfung kontraindiziert ist, muss eine geeignete Antibiotikaprophylaxe während der gesamten Behandlungszeit beziehungsweise bis 2 Wochen nach einer eventuell möglich gewordenen Impfung erfolgen.*
- *Impfen Sie Patienten unter 18 Jahren mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung von Soliris® gegen Haemophilus influenzae und Pneumokokken gemäß den für ihr Alter geltenden nationalen Impfeempfehlungen.⁽²⁾*

- Informieren Sie Ihre Patienten und/oder die Eltern/gesetzlichen Vertreter der Patienten mit Hilfe der Informationsbroschüre für Patienten/Eltern über die Symptome möglicher schwerwiegender Infektionen:

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

*Besonderheiten bei der Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern mit aHUS oder PNH:
Bitte besprechen Sie mit den Eltern/gesetzlichen Vertretern, dass typische Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber und Nackensteifigkeit bei Säuglingen und Kleinkindern u.U. weniger deutlich sein können und daher auch andere Anzeichen wie z.B. auffällige Schläfrigkeit, Reizbarkeit, Erbrechen und Nahrungsverweigerung Hinweise auf eine Infektion sein können. ⁽⁴⁻⁶⁾*

- Übergeben Sie Ihren Patienten und/oder den Eltern/gesetzlichen Vertretern der Patienten die Patientenkarte und erklären Sie ihnen, dass sie diese Karte immer bei sich tragen und konsultierten Ärzten vorzeigen sollen.
- Besprechen Sie mit Ihrem Patienten, dass er/sie sich bei Infektionsverdacht sofort in ärztliche Obhut (ggf. Unfall- oder Notaufnahme, Notarzt) begibt und dort die Patientenkarte vorzeigen soll.

Andere systemische Infektionen

Aufgrund seines Wirkmechanismus sollte die Therapie mit Soliris® 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 (z.B. Robert Koch-Institut (RKI) - Ratgeber zu Gonorrhö (Tripper)).⁽⁷⁾

Infusionsreaktionen

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

Die Patienten sollen nach der Infusion eine Stunde lang überwacht werden. Falls während der Verabreichung von Soliris® eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des Arztes verlangsamt oder abgesetzt werden. Wenn die Infusion verlangsamt wird, sollte die Gesamtfusionsdauer bei Erwachsenen und Jugendlichen (Alter 12 bis unter 18 Jahren) zwei Stunden, bei Kindern unter 12 Jahren vier Stunden nicht überschreiten.

Immunogenität

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

Aspergillus-Infektion

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

Wenn einer der genannten Risikofaktoren vor der Behandlung mit Soliris® (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.

Einleitung der Soliris®-Therapie⁽¹⁾

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

- **Informieren und schulen** Sie Ihre Patienten und/oder Eltern/gesetzliche Vertreter von Kindern hinsichtlich des Risikos einer Meningokokkeninfektion oder anderer schwerwiegender Infektionen:
 - Erklären Sie, warum die Patienten vor Beginn der Behandlung geimpft werden müssen und dass Auffrischimpfungen erforderlich sind.
 - Schulen Sie sie hinsichtlich des Erkennens von Anzeichen und Symptomen schwerwiegender Infektionen und der Notwendigkeit, dann umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.
 - Erklären Sie den Sinn der Patientenkarte und warum er/sie diese Karte immer mit sich führen und jedem medizinischen Fachpersonal zeigen sollte.
- **Vergewissern Sie sich**, dass die Patienten und/oder die Eltern/gesetzlichen Vertreter von Kindern Ihre Informationen verstanden haben.
- **Informieren** Sie sie ggf. über Einzelheiten des **PNH-Registers oder aHUS-Registers** und wie die Patienten teilnehmen können.
- **Impfen** Sie Ihre Patienten mindestens 2 Wochen vor der ersten Verabreichung von Soliris®, es sei denn, das Risiko, das mit einer Verzögerung der Soliris®-Therapie verbunden wäre, wiegt schwerer als das Risiko einer Meningokokkeninfektion.
- **Verabreichen** Sie Ihren Patienten ggfs. eine geeignete Antibiotikaphylaxe wie oben beschrieben.

Zur Unterstützung der Therapieeinleitung mit Soliris® erhalten Sie für jeden Patienten und/oder die Eltern/gesetzlichen Vertreter von Kindern eine Informationsbroschüre, die Sie ihnen im Rahmen der Aufklärung über die Soliris®-Therapie überreichen.

Diese Informationsbroschüre besteht aus:

- **Wichtigen sicherheitsrelevanten Informationen für Patienten bzw. Eltern zur Behandlung mit Soliris®**
- einer **Patientenkarte**, diese enthält:
 - Anzeichen und Symptome von Infektion und Sepsis
 - Die Information, sich unmittelbar in medizinische Behandlung zu begeben, wenn genannte Anzeichen und Symptome auftreten
 - Die Information, dass der Patient mit Eculizumab behandelt wird
 - Kontaktdaten und Einzelheiten, woher das medizinische Fachpersonal weitere Informationen erhalten kann

Dosierung und Anwendung⁽¹⁾

Die Dosierungsschemata und die Art der Anwendung entnehmen Sie bitte der aktuellen Fachinformation.

Soliris® muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Erkrankungen der Nieren, neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen verabreicht werden.

Behandlungsabbruch⁽¹⁾

Die Behandlung mit Soliris® ist als Dauertherapie empfohlen. Patienten unter Soliris® sollten die Therapie fortsetzen, auch wenn sich ihr Gesundheitszustand bereits gebessert hat.

Behandlungsabbruch bei PNH

Patienten, die die Behandlung mit Soliris® abbrechen, sollten für einen Zeitraum von mindestens acht 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-Klonggröße 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 (Erythrozytenkonzentrate)*
- *Austauschtransfusion, wenn in der Durchflusszytometrie die PNH-Erythrozyten > 50 % der gesamten Erythrozyten*
- *Antikoagulanzen*
- *Kortikosteroide*
- *Fortsetzung der Soliris®-Therapie*

Behandlungsabbruch bei aHUS

Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) wurden bei einigen Patienten frühestens nach 4 und bis zu 127 Wochen nach Unterbrechung der Soliris®-Therapie beobachtet. Eine Unterbrechung der Therapie sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn diese medizinisch begründet ist.

Wenn die Behandlung mit Soliris® bei Patienten mit aHUS abgesetzt wird, sollten sie daher engmaschig auf Anzeichen von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie überwacht werden. Die Überwachung kann zur Prognose oder Verhütung von schweren Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie bei aHUS-Patienten nach Absetzen von Soliris® nicht ausreichend sein.

Schwere Komplikationen einer thrombotischen Mikroangiopathie nach Absetzen sind zu erkennen:

am Auftreten einer Kombination von zwei oder wiederholter Messung eines der folgenden Parameter:

- *Verringerung der Thrombozytenzahl um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Soliris®-Behandlung oder zur maximalen Thrombozytenzahl während der Soliris®-Behandlung*
- *Anstieg des Serum-Kreatinins um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Soliris®-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Soliris®-Behandlung*
- *Anstieg der Serum-LDH um ≥ 25 % im Vergleich zum Ausgangswert vor der Soliris®-Behandlung oder zum Tiefstwert (Nadir) während der Soliris®-Behandlung*

Oder

am Auftreten eines der folgenden Anzeichen/Symptome:

- *Veränderung des Bewusstseins-/Geisteszustandes oder Krampfanfälle*
- *Angina pectoris oder Dyspnoe*
- *Thrombose*

Falls eine schwere Komplikation einer thrombotischen Mikroangiopathie auftritt, sollten folgende Maßnahmen/Therapien in Betracht gezogen werden:

- *Fortsetzung der Soliris®-Therapie*
- *Plasmaaustausch/Plasmainfusion*
- *Dialyse*
- *Mechanische Beatmung*
- *Antikoagulanzen*

Behandlungsabbruch bei refraktärer gMG

Die Anwendung von Soliris® zur Behandlung von refraktärer gMG wurde nur im Rahmen einer dauerhaften Verabreichung untersucht. Patienten, bei denen die Soliris®-Behandlung abgebrochen wird, sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Verschlechterung der Krankheit überwacht werden.

Wichtige Information zur Bestätigung der Impfung und /oder Antibiotikaphylaxe

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 erhalten Sie zusammen mit dieser Information ein Formular zur Bestätigung der Impfung und/oder Antibiotikaphylaxe, das der Bestellung von Soliris® für jeden neuen Patienten beigelegt werden muss. 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 Antibiotikaphylaxe kann nicht erfolgen.

Jeder neue Patient erhält einen Patientencode, mit dem Folgebestellungen (zusammen mit dem Geburtsdatum des jeweiligen Patienten) verifiziert werden können.

Für weitere medizinisch-wissenschaftliche Informationen zu Soliris®:

Email: 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
Email: Pharmakovigilanz@akdae.de
Website: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/index.html>

oder

Alexion Pharma Germany GmbH

Landsberger Straße 300
80687 München
Tel: 089 457091 340
Email: Pharmacovigilance.Germany@alexion.com

Referenzen:

1. Fachinformation Soliris® Alexion Europe SAS.
2. Robert Koch-Institut: Empfehlungen der Ständigen Impfkommission.
http://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Empfehlungen/Impfempfehlungen_node.html
(aufgerufen am 15.07.2019)
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 15.07.2019)
4. Robert Koch-Institut: Meningokokken-Erkrankungen - RKI-Ratgeber für Ärzte.
http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Meningokokken.html
(aufgerufen am 15.07.2019)
5. Meningitis symptoms in babies. Meningitis Research Foundation website.
<http://www.meningitis.org/symptoms/babies>
(aufgerufen am 15.07.2019)
6. Meningitis symptoms. Meningitis Research Foundation website.
<http://www.meningitis.org/symptoms>
(aufgerufen am 15.07.2019)
7. Robert Koch-Institut: Gonorrhö (Tripper) – RKI-Ratgeber für Ärzte
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Gonorrhoe.html
(aufgerufen am 15.07.2019)



Alexion Pharma Germany GmbH
Landsberger Straße 300 · 80687 München

Stand der Information:
22. August 2019
Versionsnummer:
SOLIRIS_EMHCP2019-02-DE

