

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen zu LEMTRADA (Alemtuzumab):

Einschränkung der Indikation, zusätzliche Kontraindikationen und risikominimierende Massnahmen

In Abstimmung mit Swissmedic möchte sanofi-aventis (schweiz) ag nach Abschluss der Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles von Lemtrada über Änderungen in der Indikation, Kontraindikationen und risikominimierende Massnahmen informieren.

Hintergrundinformationen

Nach Markteinführung sind unter Anwendung von Lemtrada (Alemtuzumab) neue Sicherheitssignale aufgetreten, darunter Fälle von Myokardischämie, Myokardinfarkt, schwerer (einschliesslich tödlicher) Neutropenie und Thrombozytopenie. Ein kausaler Zusammenhang mit Lemtrada wird auch für erworbene Hämophilie A, Autoimmunhepatitis und hämophagozytische Lymphohistiozytose vermutet. Zudem wurde über Fälle von progressiver multifokaler Leukoencephalopathie (PML) bei Patienten mit Risikofaktoren (Vortherapie mit assoziiertem PML-Risiko) berichtet.

Zusammenfassung der Änderungen nach Überprüfung des Nutzen-Risiko-Profiles von Lemtrada

- **Einschränkung der Indikation:** Lemtrada ist indiziert als krankheitsmodifizierende Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver, schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) trotz vorheriger Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie.
 - **Zusätzliche Kontraindikationen:** Unkontrollierte Hypertonie, Dissektionen zervikozephaler Arterien in der Anamnese oder erhöhtes Risiko für zervikale Dissektionen (Ehlers-Danlos-Syndrom, Marfan-Syndrom etc.), Schlaganfall in der Anamnese, Angina pectoris oder Myokardinfarkt in der Anamnese, erhöhtes Risiko einer hämorrhagischen Diathese (z.B. aufgrund von Antikoagulantien)
- Lemtrada muss in einem Krankenhaus verabreicht werden, das über einen direkten Zugang zu intensivmedizinischer Versorgung verfügt, mit Geräten und Personal zur angemessenen Behandlung von Anaphylaxie, schwerwiegenden Infusionsreaktionen, Myokardischämie, Myokardinfarkt, unerwünschten zerebrovaskulären Wirkungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen.
- Anpassung der Abschnitte «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Ereignisse»:

Autoimmunität

Die Behandlung mit Lemtrada kann das Risiko für Autoimmunerkrankungen, die schwerwiegend und lebensbedrohlich sein können, erhöhen. Nach Markteinführung wurden Patienten beobachtet, die nach der Behandlung mit Lemtrada mehrere Autoimmunerkrankungen entwickelten. Patienten, die eine Autoimmunität entwickeln, müssen auf weitere Autoimmunerkrankungen untersucht werden. Sie müssen über Anzeichen und Symptome von Autoimmunerkrankungen informiert werden und angewiesen werden, bei deren Auftreten umgehend einen Arzt zu konsultieren. Patienten und Ärzte müssen über das potenzielle Auftreten weiterer Autoimmunerkrankungen nach der 48-monatigen Nachbeobachtungsphase informiert werden.

Erworbene Hämophilie A

Sowohl während der klinischen Studien als auch nach Markteinführung wurden Fälle von erworbener Hämophilie A (Anti-Faktor-VIII-Antikörper) gemeldet. Bei allen Patienten mit Symptomen, die auf eine erworbene Hämophilie A hinweisen, muss eine Gerinnungsdiagnostik einschliesslich aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) durchgeführt werden.

Autoimmunhepatitis (AIH)

Nach Markteinführung wurden Fälle von AIH (einschliesslich fataler) mit akutem Leberversagen, das eine Transplantation erfordert, bei mit Lemtrada behandelten Patienten gemeldet. Bei allen Patienten mit klinischen Anzeichen oder Symptomen, die auf eine AIH hinweisen, sollten Serumtransaminasen und Gesamtbilirubin zeitnah gemessen und die Lemtrada-Therapie gegebenenfalls abgebrochen werden. Leberfunktionstests sollten vor der ersten Behandlung und in monatlichen Abständen bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden.

Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Nach Markteinführung wurde über schwerwiegende, manchmal tödliche und unvorhersehbare unerwünschte Ereignisse in verschiedenen Organsystemen berichtet. Es wurde über Fälle von pulmonaler alveolärer Hämorrhagie, Myokardischämie, Myokardinfarkt, Schlaganfall (ischämisch und

hämorrhagisch), Dissektion zervikozephaler Arterien (z.B. Arteria vertebralis, Arteria carotis) und Thrombozytopenie berichtet. Solche Reaktionen können nach jeder Dosis auf-

treten. In den meisten Fällen lag die Zeit bis zum Einsetzen der Reaktion zwischen 1 und 3 Tagen nach der Lemtrada-Infusion.

Die folgenden Infusionsanweisungen dienen zur Verringerung des Risikos schwerwiegender Reaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion von Lemtrada stehen:

Vor der Infusion	Während der Infusion	Nach der Infusion
<p>Vor Infusionsbeginn EKG durchführen und Vitalparameter (inkl. Herzfrequenz und Blutdruck) bestimmen.</p> <p>Laboruntersuchungen durchführen (grosses Blutbild mit Differentialblutbild, Serumtransaminasen, Serumkreatinin, Schilddrüsenfunktionstest und Urinanalyse mit Mikroskopie).</p>	<p>Herzfrequenz, Blutdruck und allgemeinen klinischen Status der Patienten mindestens stündlich überwachen:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Im Falle eines schweren unerwünschten Ereignisses Infusion unterbrechen, Patienten medizinisch untersuchen und vor Wiederaufnahme der Infusion bei Bedarf behandeln. – Endgültigen Abbruch der Infusion in Betracht ziehen, wenn der Patient klinische Symptome einer schwerwiegenden IAR zeigt. 	<p>Beobachtung auf IAR für mindestens zwei Stunden nach der Infusion und nach Bedarf verlängern.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bei klinischen Symptomen einer schwerwiegenden IAR bis zum vollständigen Abklingen der Symptome engmaschig überwachen. – Patienten über die Möglichkeit des zeitversetzten Auftretens von IAR aufklären und anweisen, Symptome zu melden und sich in ärztliche Behandlung zu begeben

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Nach Markteinführung wurde bei mit Lemtrada behandelten Patienten über Fälle von HLH (einschliesslich fataler) berichtet. HLH ist ein pathologisches Immunaktivierungs-Syndrom, charakterisiert durch eine extreme systemische Entzündung, und ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird. Patienten, die frühe Anzeichen einer pathologischen Immunaktivierung entwickeln, müssen umgehend untersucht und HLH als Diagnose in Betracht gezogen werden. Sie müssen über die Anzeichen und Symptome der HLH und den Zeitraum des möglichen Auftretens (wenige Monate bis 4 Jahre nach Beginn der Behandlung) informiert werden.

Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML)

In klinischen Studien zu Alemtuzumab bei MS-Patienten wurden keine Fälle von PML gemeldet. Nach Markteinführung wurden Fälle von PML bei Patienten mit anderen Risikofaktoren, insbesondere vorheriger Behandlung mit MS-Therapien, die mit PML assoziiert sind, berichtet. MRT-Überwachung auf Anzeichen einer PML kann nützlich sein, auch vor Beginn der Behandlung mit Lemtrada. Jegliche verdächtigen Befunde sollten abgeklärt werden, um eine allfällige PML frühzeitig zu diagnostizieren.

Diese Massnahmen sind in die aktualisierte Fachinformation von Lemtrada integriert. Das Schulungsmaterial zum Risikomanagementplan wird ebenfalls aktualisiert.

Aufforderung zur Meldung unerwünschter Wirkungen

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, unerwünschte Ereignisse bei mit Lemtrada behandelten Patienten zu melden.

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EIViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben

sanofi-aventis (schweiz) ag
 (Tel. +41 79 662 59 73
 E-Mail: corinne.sidler@sanofi.com)