



Januar 2020

LEMTRADA (Alemtuzumab): Einschränkung der Indikation, zusätzliche Gegenanzeigen und risikominimierende Maßnahmen

Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Paul Ehrlich Institut (PEI) möchte Sanofi Sie über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

LEMTRADA ist mit dem Risiko schwerer, in Einzelfällen tödlicher Nebenwirkungen verbunden. Die Anwendung wurde wie folgt eingeschränkt:

LEMTRADA ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Zusätzliche Gegenanzeigen:

- schwere aktive Infektion, bis diese vollständig abgeklungen ist
- unkontrollierte Hypertonie
- Dissektionen zervikozephaler Arterien in der Anamnese
- Schlaganfall in der Anamnese
- Angina pectoris oder Myokardinfarkt in der Anamnese
- Koagulopathie, unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen
- bestehende Autoimmunerkrankungen, außer MS

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim -www.schwarzeck.de

- Die Anwendung von LEMTRADA sollte ausschließlich in einem Krankenhaus mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Behandlung erfolgen, da schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Myokardischämie oder Myokardinfarkt, zerebrale Blutungen oder pulmonale Blutungen, während oder kurz nach der Infusion auftreten können. Patienten sollten sorgfältig überwacht und angehalten werden, ihren Arzt zu kontaktieren, falls Anzeichen oder Symptome schwerwiegender Reaktionen kurz nach der Infusion auftreten.
- Patienten sollten für mindestens 48 Monate nach der letzten Infusion auf Autoimmunerkrankungen überwacht werden und darauf hingewiesen werden, dass diese Erkrankungen auch mehr als 48 Monate nach der letzten Infusion auftreten können.

Hintergrundinformationen

Die EMA hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis von LEMTRADA überprüft, auf Grund von Berichten über schwerwiegende Nebenwirkungen mit in Einzelfällen tödlichem Ausgang nach der Markteinführung. Die bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung reichten für das Management dieser Risiken nicht aus.

Die EMA ist zu dem Schluss gekommen, dass Myokardischämie, Myokardinfarkt, Hirnblutung, Dissektionen zervikozephaler Arterien, pulmonale alveoläre Blutungen und Thrombozytopenie, selten in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion auftreten können. In vielen Fällen war der Beginn der Reaktionen innerhalb weniger Tage nach der Infusion und die Patienten hatten keine klassischen Risikofaktoren für die Ereignisse.

Ein kausaler Zusammenhang mit LEMTRADA wird auch für autoimmune Hepatitis, Hämophilie A und hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) vermutet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom einer pathologischen Immunaktivierung, welches durch Symptome wie Fieber, Hepatomegalie und Zytopenien gekennzeichnet ist. Es ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden, wenn es nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird.

Autoimmunerkrankungen treten innerhalb von Monaten bis Jahren nach Beginn der LEMTRADA-Behandlung auf. Klinische Untersuchungen und Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen bis mindestens 48 Monate nach der letzten LEMTRADA-Behandlungsphase durchgeführt werden, um auf frühe Anzeichen von Autoimmunerkrankungen zu überwachen. Patienten, die Autoimmunität entwickeln, sollten auf andere autoimmunvermittelte Erkrankungen untersucht werden. Patienten und Ärzte sollten sich bewusst sein, dass Autoimmunerkrankungen auch später als 48 Monate nach der letzten LEMTRADA-Behandlung auftreten können.

Fälle einer Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus (EBV), einschließlich schwerer EBV-Hepatitis-Fälle wurden bei Patienten berichtet, die mit LEMTRADA behandelt wurden.

Die Überprüfung der EMA kam, wie in der oben stehenden Zusammenfassung beschrieben, zu dem Ergebnis, dass die Indikation von LEMTRADA eingeschränkt, zusätzliche Gegenanzeigen aufgenommen und weitere Maßnahmen zur Risikominimierung eingeführt werden müssen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit LEMTRADA sollte ausschließlich durch einen in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrenen Neurologen in einem Krankenhaus mit der Möglichkeit sofortiger intensivmedizinischer Behandlung erfolgen. Es sollten zudem Spezialisten und Ausrüstung zur Verfügung stehen, die geeignet sind, Nebenwirkungen, insbesondere Myokardischämie und Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Nebenwirkungen, Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen.

Die folgenden Anweisungen zur Infusion dienen zur Verringerung des Risikos schwerwiegender Reaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA-Infusion stehen:

- Untersuchungen vor der Infusion:
 - Vor Infusionsbeginn ein Elektrokardiogramm (EKG) durchführen und Vitalparameter bestimmen, einschließlich Herzfrequenz und Blutdruckmessung.
 - Laboruntersuchungen durchführen (großes Blutbild mit Differentialblutbild, Serumtransaminasen, Serumkreatinin, Schilddrüsenfunktionstest und Urinanalyse mit Mikroskopie).
- Während der Infusion:
 - Durchführung von kontinuierlicher/regelmäßiger (mindestens einmal pro Stunde) Überwachung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des allgemeinen klinischen Status der Patienten
 - Abbruch der Infusion
 - Im Falle eines schweren unerwünschten Ereignisses
 - Wenn der Patient klinische Symptome zeigt, die auf die Entwicklung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses im Zusammenhang mit der Infusion hindeuten (Myokardischämie, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien oder pulmonale alveoläre Blutung)
- Nach der Infusion:
 - Die Kontrolle auf Infusionsreaktionen wird für mindestens 2 Stunden nach der LEMTRADA-Infusion empfohlen. Patienten mit klinischen Symptomen, die auf die Entwicklung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses hindeuten, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion stehen (Myokardischämie, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien oder pulmonale alveoläre Blutung), sollten bis zum vollständigen Abklingen der Symptome engmaschig überwacht werden. Die Beobachtungszeit (Krankenhausaufenthalt) sollte angemessen verlängert werden. Patienten sollten über das möglicherweise verzögerte Einsetzen von infusionsbedingten Reaktionen informiert und dazu aufgefordert werden, Symptome zu melden und umgehend einen Arzt zu konsultieren.
 - Die Thrombozytenzahl sollte unmittelbar im Anschluss an die Infusion an Tag 3 und 5 der ersten Behandlungsphase sowie unmittelbar im Anschluss an die Infusion an Tag 3 jeder folgenden Behandlungsphase bestimmt werden. Eine klinisch signifikante Thrombozytopenie muss bis zu ihrem Abklingen überwacht werden. Zur Behandlung sollte eine Überweisung an einen Hämatologen in Betracht gezogen werden.

Diese Maßnahmen werden in die Produktinformationstexte von LEMTRADA aufgenommen. Der Arztleitfaden und der Leitfaden für Patienten werden ebenfalls aktualisiert.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Zusammenhang mit LEMTRADA über das nationale Spontanmeldesystem zu melden:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
D-63225 Langen
Tel: +49 (0)6103 77 0
Fax: +49 (0)6103 77 1234
Website: <http://www.pei.de>

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Tel.: 030 400456-500; Fax: 030 400456-555; E-Mail: pharmakovigilanz@akdae.de

Ansprechpartner im Unternehmen

Unternehmen	Bezeichnung des Arzneimittels	E-Mail	Fax
Zulassungsinhaber und örtlicher Vertreter: Sanofi Belgium Ansprechpartner zur Meldung von Nebenwirkungen: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	LEMTRADA 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung	Meldung von Nebenwirkungen: arzneimittelsicherheit@sanofi.com Medizinische Informationen: medinfo.de@sanofi.com Tel.Nr: 0800 04 36 996	+49 69 305 17766

i.V. Dr. Ulrich Engelmann
Country MS Medical Head

MEDICAL AFFAIRS NEUROLOGY

i. V. Dr. Ulrike Czekalla
Multi Country Safety Head Germany /
Switzerland / Austria
Stellv. Stufenplanbeauftragte Medizin

Bei Fragen zum Versand dieses Rote-Hand-Briefes oder Adressänderungen wenden Sie sich bitte direkt an den Schwarzeck-Verlag unter: Schwarzeck-Verlag GmbH, Einsteinring 24, 85609 Aschheim -www.schwarzeck.de