



Leitfaden für Ärzte

Behandlung mit LEMTRADA[®] (Alemtuzumab) bei Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS)

Der Leitfaden für Ärzte zur Anwendung von LEMTRADA[®] wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von LEMTRADA[®] zusätzlich zu unterstützen.

Dieser Leitfaden, die Checkliste für Ärzte, die Informationsbroschüre für Patienten und die Patientenkarte sind damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die LEMTRADA[®] verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Wichtige Sicherheitsinformationen

Inhalt

1. Einführung zu LEMTRADA® Seite 04
2. Welche Risiken gehen mit der Behandlung mit LEMTRADA® einher? Seite 06
3. Management der mit LEMTRADA® behandelten Patienten Seite 11
4. Häufig gestellte Fragen Seite 12

Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe letzte Seite.

Überblick

LEMTRADA® (Alemtuzumab) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Dieser **Leitfaden für medizinische Fachkreise** wurde als Bestandteil des LEMTRADA®-Schulungsmaterials für medizinische Fachkreise entwickelt, die LEMTRADA®-Therapien einleiten und überwachen. Dieser Leitfaden soll durch geeignete Maßnahmen einen sicheren Umgang mit LEMTRADA® gewährleisten.

Der Leitfaden umfasst:

1. Eine Beschreibung der unmittelbaren und verzögerten Risiken in Verbindung mit der Anwendung von LEMTRADA®, die viele Jahre nach der Behandlung auftreten können und schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, einschließlich:
 - > Schwerer Infektionen
 - > Autoimmunerkrankungen:
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
 - Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Krankheit)
2. Empfehlungen, wie diese Risiken durch angemessene Beratung, Kontrolluntersuchungen und Management der Patienten zu mindern sind.
3. Einen Abschnitt mit häufig gestellten Fragen (FAQs).

Eine **Checkliste für Ärzte** soll bei der ersten Verordnung von LEMTRADA® und den Sicherheitsnachbeobachtungen des Patienten verwendet werden.

Außerdem wurden ein **Leitfaden für Patienten** und eine **Patientenkarte** entwickelt, die Sie den Patienten bei Behandlungsbeginn mit LEMTRADA® aushändigen sollen.

- > **Leitfaden für Patienten:** zur sorgfältigen Besprechung mit Ihrem Patienten bei der ersten Verordnung und regelmäßig bei den Sicherheitsnachbeobachtungen. Ziel des Leitfadens für Patienten ist es, diese über Symptome von Autoimmunerkrankungen und schweren Infektionen aufzuklären und auf die Notwendigkeit, Untersuchungstermine einzuhalten, auf Symptome zu achten, sowie sofort ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn sie auftreten sollten, aufmerksam zu machen.
- > **Patientenkarte:** Sie ist ein Instrument zur Information der medizinischen Fachkreise, die mit LEMTRADA®-behandelte Patienten therapieren. Der Patient (oder, falls zutreffend, die Pflegeperson) sollte diese Karte jederzeit bei sich tragen und jeder medizinischen Fachkraft vorzeigen.

Diese Materialien sind auf Anfrage bei unserer Medizinischen Information erhältlich (Tel.: 0800 04 36 996 oder medinfo.de@sanofi.com).

Bitte beachten Sie, dass dieser Leitfaden nicht alle Risiken abdeckt, die mit der Behandlung von LEMTRADA® einhergehen, und keinesfalls die Fachinformation ersetzt.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation/Gebrauchsinformation von LEMTRADA®. Diese und das Schulungsmaterial können auch auf der Firmenwebsite unter <https://mein.sanofi.de/produkte/Lemtrada> heruntergeladen werden.

1. Einführung zu LEMTRADA®

LEMTRADA® (Alemtuzumab) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

LEMTRADA® ist ein monoklonaler Antikörper, der intravenös verabreicht wird. Er bindet an CD52, ein Antigen, das auf T- und B-Lymphozyten in großer Menge exprimiert wird und in geringerem Maße auch auf der Zelloberfläche von natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt.

Der Mechanismus, durch den LEMTRADA® seine therapeutischen Wirkungen auf MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Jedoch weist die Forschung in Richtung immunmodulatorischer Wirkungen durch die Depletion und Repopulation von Lymphozyten, einschließlich:

- > Veränderungen der Anzahl, der Anteile und Eigenschaften einiger Lymphozytenuntergruppen nach der Behandlung
- > Erhöhte Anteile an regulatorischen T-Zell-Untergruppen
- > Erhöhte Anteile an Gedächtnis-T- und B-Lymphozyten
- > Vorübergehende Wirkungen auf Bestandteile der angeborenen Immunität (z. B. Neutrophile, Makrophagen, NK-Zellen)

Die selektive Depletion der zirkulierenden B- und T-Zellen durch LEMTRADA® und die darauf folgende Repopulation könnten für die therapeutische Wirkung verantwortlich sein.

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit LEMTRADA® sollten durch einen in der Behandlung von MS-Patienten erfahrenen Neurologen erfolgen.

Zur Minimierung der potenziellen Risiken und Nebenwirkungen von LEMTRADA® müssen sich die verordnenden Ärzte und die Patienten für eine 48-monatige Nachbeobachtung (4 Jahre) nach der letzten LEMTRADA®-Infusion verpflichten. Es ist äußerst wichtig, dass Patienten verstehen, dass sie auch dann die Kontrolluntersuchungen weiterhin wahrnehmen müssen, wenn sie sich wohlfühlen und ihre MS-Erkrankung gut kontrolliert ist.

Ein partnerschaftliches Verhältnis zwischen Ihnen, Ihrer MS-Nurse und Ihrem Patienten sowie die sorgfältige Durchsicht, wie die Unterlagen zur Patientenschulung zu handhaben sind, werden die Patienten dabei unterstützen:

- > Die regelmäßigen Kontrolltermine einzuhalten
- > Die Symptome frühzeitig zu erkennen und Ihnen diese mitzuteilen
- > Bei Bedarf eine sofortige und geeignete Behandlung zu erhalten.

Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte dem Abschnitt **Management der mit LEMTRADA® behandelten Patienten** in diesem Leitfaden.

Zur Verdeutlichung der Dauer der Behandlungseffekte und des Zeitraums der erforderlichen Nachbeobachtung beachten Sie bitte Abbildung 1 und Tabelle 1.

Abbildung 1 – Übersicht über die Therapie mit LEMTRADA® für Autoimmunerkrankungen

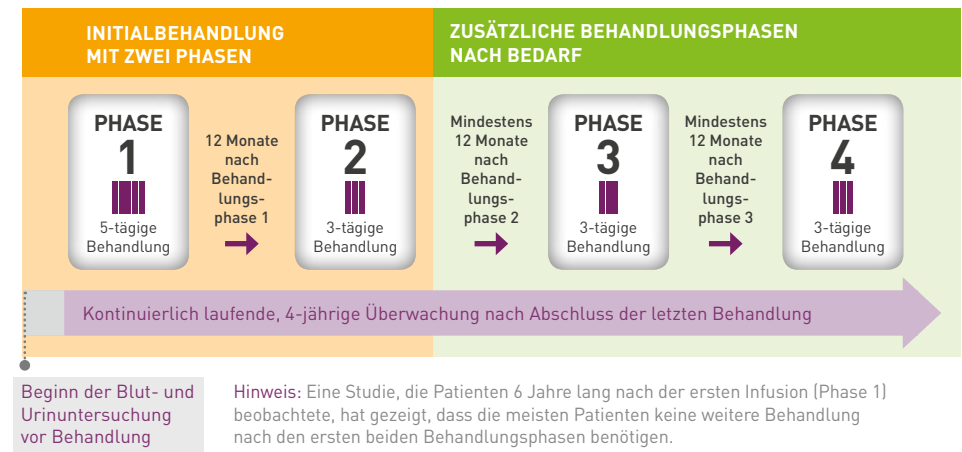


Tabelle 1 – Übersicht über die Laboruntersuchungen bei der Therapie mit LEMTRADA®

Autoimmun-erkrankungen	Labortests	Vor der Behandlung	Jeden Monat	Alle 3 Monate	48 Monate lang fortführen
Schilddrüsen-erkrankungen	Schilddrüsen-funktionstests, wie z. B. die Bestimmung des TSH-Spiegels	X	-	X	X
ITP und andere Zytopenien	vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild	X	X	-	X
Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom	Serumkreatinin	X	X	-	X
	Urinanalyse mit mikroskopischer Sedimentanalyse	X	X	-	X

2. Welche Risiken gehen mit der Behandlung mit LEMTRADA® einher?

Bitte beachten Sie, dass dieser Leitfaden für medizinische Fachkreise nicht alle Risiken abdeckt, die mit der Anwendung von LEMTRADA® einhergehen, und keinesfalls die Fachinformation ersetzt.

Schwere Infektionen

Die Anwendung von LEMTRADA® ist mit einem Risiko für schwere Infektionen verbunden.

Um das Risiko zu reduzieren, ist es wichtig:

- > Den Beginn der Behandlung zu verschieben, wenn eine schwere aktive Infektion vorliegt, bis diese abgeklungen ist.
- > Eine Untersuchung auf HIV, eine Bewertung des aktiven oder inaktiven („latenten“) Tuberkuloserisikos nach lokalen Leitlinien, eine Untersuchung auf Hepatitis B (HBV) und Hepatitis C (HCV) durchzuführen.
- > Eine Untersuchung auf humane Papillomaviren (HPV) bei weiblichen Patienten durchzuführen und diese Untersuchung jährlich zu wiederholen. Ziehen Sie eine HPV-Impfung vor der Behandlung in Betracht.
- > Die Überprüfung des Impfstatus und das ggf. notwendige Impfprogramm mindestens 6 Wochen vor Beginn der Behandlung abzuschließen.
- > Empfehlen Sie eine Listeriose-Präventionsdiät 2 Wochen vor, während und für mindestens 1 Monat nach der Infusion.
- > Die Anti-Herpes-Prophylaxe sollte am 1. Tag der Behandlung begonnen und nach jeder Behandlungsphase mindestens 1 Monat lang fortgesetzt werden.
- > Vermeiden Sie begleitende Therapien mit anderen Immunmodulatoren.

Autoimmunerkrankungen

Die Behandlung mit LEMTRADA® ist mit dem Risiko von Autoimmunerkrankungen verbunden, darunter (Reihenfolge mit abnehmender Häufigkeit):

a. Schilddrüsenerkrankungen

b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

c. Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Krankheit)

Diese Ereignisse können schwerwiegend sein und zu Morbidität und/oder Mortalität führen und können auch erst viele Jahre nach der Behandlung auftreten. Eine frühzeitige Diagnose bietet die beste Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung.

Es ist wichtig, dass die **Laborwerte sorgfältig kontrolliert werden und äußerst aufmerksam auf Anzeichen und Symptome geachtet wird**. Bitte lesen Sie die folgenden Abschnitte sorgfältig durch, damit Sie diese Risiken besser einschätzen können.

a. Schilddrüsenerkrankungen

Während klinischer Studien wurden autoimmune Schilddrüsenerkrankungen, einschließlich Hyperthyreose und Hypothyreose, berichtet. In klinischen Studien traten Schilddrüsenerkrankungen sehr häufig auf; sie waren meist leicht bis mäßig ausgeprägt und traten innerhalb von 48 Monaten nach der ersten LEMTRADA®-Infusion auf. Die meisten Schilddrüsenerkrankungen wurden mit einer konventionellen medizinischen Therapie behandelt; bei einigen Patienten war eine chirurgische Intervention erforderlich.

Es ist wichtig, die Patienten darüber zu informieren, dass sie je nach Schilddrüsenerkrankung möglicherweise eine lebenslange Behandlung benötigen.

- > Schilddrüsenfunktionstests, wie die Bestimmung des TSH-Spiegels (Thyreoida-stimulierendes Hormon), sollten vor Beginn der Behandlung und anschließend alle 3 Monate für die Dauer von 48 Monaten nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Wenn TSH anormal ist, sollten freies T₃ und T₄ gemessen werden.
- > Achten Sie außerdem sorgfältig auf die Anzeichen und Symptome von Schilddrüsenerkrankungen.
- > Eine Schilddrüsenerkrankung stellt ein besonderes Risiko bei Frauen dar, die schwanger werden. Eine unbehandelte Schilddrüsenerkrankung kann Schädigungen des ungeborenen und neugeborenen Kindes verursachen. Besondere Vorsicht ist bei Schwangeren mit M. Basedow erforderlich, da die mütterlichen TSH-Rezeptor-Antikörper auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden und einen transienten neonatalen M. Basedow verursachen können. Der für die Überwachung der Schwangerschaft verantwortliche Arzt muss auf das erhöhte Risiko der Patientin für Schilddrüsenerkrankungen aufgrund der LEMTRADA®-Behandlung und auf die Erfordernis einer entsprechenden Behandlung hingewiesen werden.

b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

ITP ist eine Autoimmunerkrankung, die normalerweise mit Anti-Plättchen-Antikörpern assoziiert ist. Es handelt sich um ein klinisches Syndrom, bei dem sich eine verminderte Anzahl zirkulierender Thrombozyten (Thrombozytopenie) als Blutungsneigung, leichte Blutergüsse (Purpura) oder Extravasation von Blut aus Kapillaren in Haut und Schleimhäute (Petechien) manifestiert (siehe Abbildung 2 mit Beispielen für eine ITP).

Symptome einer ITP umfassen unter anderem (aber nicht ausschließlich): eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Petechien, spontane Schleimhautblutungen (Epistaxis, Hämoptyse) und stärkere oder unregelmäßige Menstruationsblutungen. Diese klinischen Anzeichen einer ITP können bereits auftreten, ehe sich eine schwere Blutung entwickelt.

Die ITP kann eine schwerwiegende Erkrankung sein, die zu Morbidität und Mortalität führt, und sie kann mehrere Jahre nach der Behandlung mit LEMTRADA® auftreten. In klinischen Studien wurden Patienten regelmäßig kontrolliert und zu den Anzeichen und Symptomen einer ITP geschult, um diese frühzeitig feststellen zu können.

Es ist wichtig, alle Patienten wie folgt auf ITP zu kontrollieren:

- > Ein vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild sollte vor Beginn der Behandlung und anschließend in monatlichen Abständen bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden.
- > Kontrollieren Sie den Patienten auf klinische Symptome einer ITP.
- > Klären Sie den Patienten darüber auf, wie wichtig es ist, dass die monatlichen Blutuntersuchungen eingehalten werden und dass sie bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden müssen.
- > Schulen Sie den Patienten, wie mit ITP im Zusammenhang stehende Symptome zu erkennen sind und betonen Sie, dass es erforderlich ist, weiterhin mit äußerster Aufmerksamkeit selber darauf zu achten.
- > Bei Verdacht auf ITP ist unverzüglich eine geeignete medizinische Intervention einzuleiten, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Spezialisten. Schwere oder ausgedehnte Blutungen sind lebensbedrohlich und erfordern eine sofortige Behandlung.

Siehe **Abschnitt 3. Management der mit LEMTRADA® behandelten Patienten** mit wichtigen Informationen für eine sichere Anwendung dieses Arzneimittels.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit LEMTRADA® nach Auftreten einer ITP assoziiert ist, ist unbekannt.

Abbildung 2 – Beispiele einer ITP



Anmerkung: Diese Bilder dienen nur als Hinweis, wie Blutergüsse oder Petechien bei Patienten aussehen können. Blutergüsse oder Petechien können weniger stark ausgeprägt sein; trotzdem kann eine ITP vorliegen.

Beispiel eines Beines mit leichten oder schweren Blutergüssen.

Lokalisierung

Diese können überall am Körper des Patienten auftreten, nicht nur an den Beinen.

Beispiel eines Beines mit Petechien und Purpura.

Petechien sind kleine, stecknadelkopfgroße Blutungen in die Haut, die sich als diffus verteilte rote, dunkelrosa oder violette Punkte zeigen.

Lokalisierung

Diese können überall am Körper des Patienten auftreten.

Beispiel für eine Purpura unter der Zunge.

Lokalisierung

Petechien und Purpura können auf jeder Schleimhaut auftreten, also auch überall im Mund (unter der Zunge, im Gaumen, an der Wangenschleimhaut, der Zunge und dem Zahnfleisch).

c. Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM-Krankheit)

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom, wurden selten nach einer Behandlung mit LEMTRADA® bei Patienten mit Multipler Sklerose in klinischen Studien berichtet; sie traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten LEMTRADA®-Infusion auf.

Klinische Manifestationen einer Nephropathie können sich als Erhöhung des Serumkreatininwerts, einer Hämaturie und/oder einer Proteinurie äußern. Alveoläre Blutungen, die sich als Hämoptyse manifestieren, wurden in klinischen Studien zwar nicht beobachtet, können jedoch im Rahmen des Goodpasture-Syndroms vorkommen.

Da Patienten asymptomatisch sein können, ist es wichtig, die regelmäßigen Laboruntersuchungen durchzuführen:

- > Die Serumkreatininwerte sollten vor Beginn der Behandlung und anschließend in monatlichen Abständen bis 48 Monate nach der letzten Infusion gemessen werden. Bei menstruierenden Frauen ist der Zeitpunkt der Urinanalyse zu berücksichtigen, um falsch-positive Ergebnisse zu vermeiden.
- > Eine Urinanalyse mit mikroskopischer Sedimentanalyse sollte vor Beginn der Behandlung und anschließend in monatlichen Abständen bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Im Anschluss sollten entsprechende Tests erfolgen, wenn klinische Befunde auf Nephropathien hinweisen.
- > Falls eine klinisch signifikante Veränderung des Serumkreatininwerts gegenüber dem Ausgangswert, eine unerklärte Hämaturie und/oder Proteinurie beobachtet werden, sollte dies Anlass für eine weitere Abklärung von Nephropathien und die Überweisung an einen Spezialisten sein. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken.

Da ein nicht behandeltes Goodpasture-Syndrom lebensbedrohlich ist, muss es sofort behandelt werden. Ohne eine sofortige Behandlung kann es rasch zu einem Nierenversagen kommen, das eine Dialyse und/oder Transplantation erforderlich macht und tödlich verlaufen kann.

3. Management der mit LEMTRADA® behandelten Patienten

- > Es ist von äußerster Wichtigkeit, dass Ihr Patient die Verpflichtung zu regelmäßig durchzuführenden Laboruntersuchungen versteht (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), selbst wenn keine Symptome auftreten und die MS gut kontrolliert ist.
- > Sie müssen die regelmäßigen Kontrollen gemeinsam mit Ihrem Patienten planen und durchführen.
- > Bei fehlender Adhärenz müssen die Patienten möglicherweise erneut aufgeklärt werden, wobei die Risiken durch nicht wahrgenommene geplante Kontrolluntersuchungen hervorzuheben sind.
- > Sie sollten die Testergebnisse Ihrer Patienten überwachen und weiterhin äußerst sorgfältig auf Symptome von Nebenwirkungen achten.
- > Besprechen Sie den LEMTRADA®-Leitfaden für Patienten und die Packungsbeilage zusammen mit Ihrem Patienten. Vor der Behandlung müssen die Patienten über die Risiken und den Nutzen aufgeklärt werden. Erinnern Sie die Patienten daran, dass sie selber weiterhin äußerst sorgfältig auf Symptome achten, die mit Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang stehen, und dass sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, wenn sie Bedenken haben sollten.
- > Betonen Sie, dass die Patienten ihre Patientenkarte immer mit sich führen sollten. Die Patientenkarte ist bei allen Notfällen, im Krankenhaus und allen Ärzten, Apothekern und anderen Anbietern von Gesundheitsleistungen vorzulegen, die den Patienten aus jeglichem Grund behandeln.
- > Es sollten Spezialisten und eine medizinische Ausstattung, die für die zeitnahe Diagnose und Behandlung der häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere von Autoimmunerkrankungen und Infektionen, erforderlich sind, zur Verfügung stehen.

4. Häufig gestellte Fragen (FAQs)

Bitte berücksichtigen Sie folgende Punkte vor Therapiebeginn mit LEMTRADA®:

Welche Laboruntersuchungen müssen vor der LEMTRADA®-Behandlung durchgeführt werden?

Die Untersuchungen, die durchgeführt werden müssen, sind:

- > Vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild
- > Serumkreatinin
- > Urinanalyse mit mikroskopischer Sedimentanalyse
- > Schilddrüsenfunktionstests, z. B. TSH

Weitere Informationen enthält **Tabelle 1 – Übersicht über die Laboruntersuchungen bei der Therapie mit LEMTRADA®**.

Kann ich LEMTRADA® Patienten verschreiben, die andere MS-Behandlungen erhalten?

LEMTRADA® wurde bei der Behandlung von MS nicht gleichzeitig mit oder nach antineoplastischen oder immunsuppressiven Arzneimitteln verabreicht. Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien sollte auch bei der Erwägung einer LEMTRADA®-Gabe eine mögliche Kombinationswirkung auf das Immunsystem des Patienten in Betracht gezogen werden. Eine gleichzeitige Gabe von LEMTRADA® mit einer solchen Therapie könnte das Risiko einer Immunsuppression erhöhen. Die sequenzielle Anwendung von LEMTRADA® nach anderen MS-krankheitsmodifizierenden Therapien sollte gemäß der Fachinformation von LEMTRADA® und/oder der betreffenden (Vor-)Therapie erfolgen.

Setze ich die Laboruntersuchungen während und nach einer Behandlung mit LEMTRADA® fort? Für wie lange?

Ja. Laboruntersuchungen werden zur Erfassung der Ausgangswerte im Rahmen der Voruntersuchungen begonnen und sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten LEMTRADA®-Infusion fortgesetzt werden. Einzelheiten dazu, welche Untersuchungen wann und wie lange durchzuführen sind, enthält die **Übersicht über die Laboruntersuchungen bei der Therapie mit LEMTRADA®**.

Was ist, wenn mein Patient eine Infektion hat, wenn ich eine Behandlung mit LEMTRADA® beginnen möchte?

Sie sollten die Behandlung mit LEMTRADA® bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion so lange verschieben, bis diese abgeklungen ist. Die Human-Immunodeficiency-Virus-Infektion (HIV-Infektion) stellt eine Gegenanzeige für die Anwendung mit LEMTRADA® dar.

Behandlung

Wie wird LEMTRADA® verabreicht und wie lange dauert die Infusion?

Die initiale Behandlung mit LEMTRADA® wird als intravenöse Infusion in 2 Behandlungsphasen verabreicht. Die erste Behandlungsphase besteht aus einer täglichen Infusion an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Die zweite Behandlungsphase erfolgt 12 Monate später und besteht aus einer täglichen Infusion an 3 aufeinanderfolgenden Tagen. Bei Nachweis von MS-Erkrankungsaktivität nach klinischen oder bildgebenden Kriterien können zusätzlich eine dritte und vierte Behandlungsphase nach Bedarf in Betracht gezogen werden, die jeweils aus einer täglichen Infusion über einen Zeitraum von 3 aufeinanderfolgenden Tagen bestehen und die mindestens 12 Monate nach der vorherigen Behandlung verabreicht werden.

Bei Auftreten einer infusionsassoziierten Reaktion führen Sie nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung durch. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende infusionsassoziierte Reaktion auftritt, sollte ein unverzüglicher Abbruch der intravenösen Infusion in Erwägung gezogen werden. In den klinischen Studien waren anaphylaktische oder andere schwerwiegende Reaktionen, die einen Behandlungsabbruch erforderten, sehr selten. Medikamente und eine Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten aber dennoch verfügbar sein.

Sie sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome, wie Tachykardie, zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören. Medikamente und eine Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Gibt es prophylaktischen Maßnahmen, um infusionsassoziierte Reaktionen (IAR) zu lindern?

Die Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von LEMTRADA® mit Kortikosteroiden (z. B. 1.000 mg Methylprednisolon oder Äquivalent) vorbehandelt werden.

Zusätzlich kann auch eine Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika vor der Verabreichung von LEMTRADA® in Erwägung gezogen werden.

Eine orale Prophylaxe gegen Herpes-Infektionen sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Die Prophylaxe sollte am ersten Tag einer jeden Behandlungsphase mit LEMTRADA® beginnen und mindestens 1 Monat über den Abschluss der jeweiligen Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

Kontrolle von Nebenwirkungen

Welches sind die Anzeichen und Symptome einer ITP?

Die Symptome umfassen unter anderem eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Petechien, spontane Schleimhautblutungen (z. B. Epistaxis, Hämoptyse) und stärkere oder unregelmäßige Menstruationsblutungen. Diese klinischen Anzeichen einer ITP können bereits auftreten, ehe sich eine schwere Blutung entwickelt. Auch eine Thrombozytopenie oder klinisch signifikante Abweichungen von den Ausgangswerten gemäß vollständigem Blutbild mit Differentialblutbild sind Anzeichen einer ITP. **Siehe weitere Details in Abbildung 2.**

Wie sollte ich einen Patienten mit Verdacht auf ITP behandeln?

Es ist wichtig, alle Patienten auf ITP hin zu kontrollieren, sodass die Patienten rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Daher sollte ein vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA® und anschließend in monatlichen Abständen bis 48 Monate nach der letzten LEMTRADA®-Infusion durchgeführt werden. Bei Verdacht auf ITP ist sofort ein vollständiges Blutbild zu erstellen. Bei Bestätigung einer ITP sollten umgehend geeignete medizinische Interventionen eingeleitet werden, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Spezialisten. Schwere oder ausgedehnte Blutungen sind lebensbedrohlich und erfordern eine sofortige Behandlung.

Welche Symptome könnten mit einer Nephropathie, wie der antiglomerulären Basalmembranerkrankung (anti-GBM-Krankheit, Goodpasture-Syndrom) einhergehen?

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann auch eine alveoläre Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms (anti-GBM-Krankheit) auftreten. Da die Patienten asymptomatisch sein können, ist es wichtig, die regelmäßigen Laboruntersuchungen (Serumkreatinin und Urinanalyse mit mikroskopischer Sedimentanalyse) durchzuführen.

Wie sollte ich einen Patienten mit Verdacht auf eine Nephropathie behandeln?

Die Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen beim Serum-Kreatinin ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, eine ungeklärte Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich im Hinblick auf Nephropathien weiter untersucht werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an einen Facharzt. Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken.

Beratung zu Schwangerschaft, Empfängnisverhütung und Stillzeit

Sollten Patientinnen Empfängnisverhütungsmethoden anwenden?

Die alpha-Halbwertszeit betrug etwa 4–5 Tage und war zwischen den Phasen vergleichbar; innerhalb von circa 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase waren die LEMTRADA®-Serumkonzentrationen niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während und 4 Monate lang nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Es muss berücksichtigt werden, dass eine Behandlung mit LEMTRADA® aus 2 Behandlungsphasen in einem Abstand von 12 Monaten besteht. Gebärfähige Frauen müssen darauf aufmerksam gemacht werden, und es sollte Ihnen vom Absetzen der Verhütungsmaßnahmen zwischen 2 Behandlungsphasen abgeraten werden.

Ist es möglich, LEMTRADA® während der Schwangerschaft zu verabreichen?

LEMTRADA® sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus überwiegt. Menschliches IgG passiert bekanntermaßen die Plazentaschranke; Alemtuzumab kann ebenfalls die Plazentaschranke überschreiten und dadurch ein potenzielles Risiko für den Fötus darstellen. Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von LEMTRADA® bei schwangeren Frauen zur Fruchtschädigung oder zur Einschränkung der Fruchtbarkeit führen kann.

Eine Schilddrüsenerkrankung stellt ein spezielles Risiko für schwangere Frauen dar. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche TSH-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zur Folge haben.

Wenn Frauen schwanger werden möchten, wie lange sollten Sie nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA® warten?

Da Frauen im gebärfähigen Alter während und 4 Monate lang nach der Behandlungsphase eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden sollten, sollten sie mindestens 4 Monate warten, bevor sie versuchen, schwanger zu werden. Es muss berücksichtigt werden, dass eine Behandlung mit Alemtuzumab aus 2 Behandlungsphasen in einem Abstand von 12 Monaten besteht. Gebärfähige Frauen müssen darauf aufmerksam gemacht werden und es sollte Ihnen vom Absetzen der Verhütungsmaßnahmen zwischen 2 Behandlungsphasen abgeraten werden.

Hat LEMTRADA® Auswirkungen auf die zukünftige Fertilität bei Frauen oder Männern?

Bisher liegen keine hinreichenden klinischen Sicherheitsdaten zu den Auswirkungen von LEMTRADA® auf die Fertilität vor. In einer Teilstudie mit 13 männlichen Patienten, die mit Alemtuzumab (entweder 12 mg oder 24 mg) behandelt wurden, ergaben sich keine Hinweise auf Aspermie, Azoospermie, beständig niedrige Spermienzahlen, Motilitätsstörungen oder einen Anstieg morphologischer Anomalien der Spermien. Es ist bekannt, dass CD52 im Reproduktionsgewebe von Menschen und Nagetieren vorhanden ist. Daten aus tierexperimentellen Studien haben Wirkungen auf die Fertilität bei humanisierten Mäusen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation), jedoch ist aufgrund der verfügbaren Daten ein möglicher Einfluss auf die Fertilität beim Menschen während des Expositionszeitraums nicht bekannt.

Sollte eine stillende Patientin eine Behandlung mit LEMTRADA® erhalten?

Es ist nicht bekannt, ob Alemtuzumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Daher sollte das Stillen während einer Behandlungsphase von LEMTRADA® und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Impfungen

Welche Überlegungen sind für Impfungen zu berücksichtigen, wenn eine LEMTRADA®-Behandlung in Betracht gezogen wird?

Da die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen nach einer Behandlung mit LEMTRADA® nicht formal in klinischen Studien zu MS untersucht wurde, sollten Lebendimpfstoffe nicht an Patienten verabreicht werden, die kürzlich mit LEMTRADA® behandelt wurden.

Es wird empfohlen, dass Patienten die regionalen Impfanforderungen (gemäß Leitlinien) mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung mit LEMTRADA® erfüllt haben. Erwägen Sie eine Impfung gegen Varizella-Zoster-Viren (VZV) bei antikörpernegativen Patienten vor Beginn der Behandlung mit LEMTRADA®.

Notizen

A series of horizontal dotted lines for taking notes on page 18.

LEMTRADA®

alemtuzumab^{12mg}_{IV}



Meldung 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
Webseite: www.pei.de

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

Pharmakovigilanz
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
E-Mail: arzneimittelsicherheit@sanofi.com
Fax: 069 305 17766

GZDE.LEMT.18.01.0049(1)

Version 3.0; 03/2019