

Dieser Leitfaden für Ärzte wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Gesundheitsberufe, die LEMTRADA® verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.



Leitfaden für Ärzte

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

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu LEMTRADA®.

LEMTRADA® ▽
alemtuzumab^{12mg}_{iv}

▽ 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. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe letzte Seite.

Inhalt

05–09

Zusammenfassung

11–15

Überblick

17–19

Abschnitt 1: Einführung zu LEMTRADA®

21–30

Abschnitt 2: Welche Hauptrisiken gehen mit der
Behandlung mit LEMTRADA® einher?

33–37

Abschnitt 3: Zusammenfassung der empfohlenen
Maßnahmen zur Patientenüberwachung

39–50

Abschnitt 4: Häufig gestellte Fragen (FAQs)



Zusammenfassung

Behandlung mit LEMTRADA® (Alemtuzumab)
bei Patienten mit schubförmig-
remittierender Multipler Sklerose (RRMS) –
ein Leitfaden für Ärzte

Dies ist eine Zusammenfassung – bitte lesen
Sie den danach folgenden Leitfaden für mehr
Informationen. Bitte beachten Sie, dass dieser
Leitfaden nicht alle bekannten sicherheitsrelevanten
Ereignisse abdeckt, die mit der Behandlung von
LEMTRADA® einhergehen können, und keinesfalls
die Fachinformation ersetzt.



LEMTRADA® ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei bestimmten Patientengruppen von Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (*relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS*).

Dieser Leitfaden wurde als Bestandteil des LEMTRADA®-Schulungsmaterials entwickelt, um Sie bei der Einleitung und Überwachung der Behandlung mit LEMTRADA® zu unterstützen, weitere Informationen über potenziell schwerwiegende Risiken, die mit der Anwendung verbunden sind, zur Verfügung zu stellen und die Überwachung und das Management von behandelten Patienten zu verbessern.

Um mögliche Risiken und Nebenwirkungen von LEMTRADA® zu minimieren, müssen sich verordnende Ärzte und Patienten zu einer mindestens 48-monatigen Nachbeobachtung 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.

Patienten sollten über die Anzeichen von Nebenwirkungen informiert und angewiesen werden, dringend medizinische Hilfe aufzusuchen, sollte eines dieser Anzeichen auftreten.

Schwerwiegende Infektionen

Nebenwirkung	Überwachung	Maßnahmen
Schwerwiegende Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> Nach der Infusion: Patienten sollten über die Symptome schwerwiegender Infektionen informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Diverse Maßnahmen zur Risikominimierung.
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)	<ul style="list-style-type: none"> Vor Beginn und erneuter Durchführung der Behandlung sollten ein MRT durchgeführt und die MRT-Aufnahmen hinsichtlich Anzeichen einer PML ausgewertet werden. Nach der Infusion: Patienten sollten über die Symptome einer PML informiert und aufgefordert werden, ihre Angehörigen oder Pflegeperson über ihre Behandlung zu informieren. 	<ul style="list-style-type: none"> Gegebenenfalls sollten weitere Untersuchungen, einschließlich einer Liquoruntersuchung auf JC-Virus-DNA und wiederholt neurologische Untersuchungen, durchgeführt werden.

Schwerwiegende Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA®-Infusion

Nebenwirkung	Überwachung	Maßnahmen
Myokardischämie/ Myokardinfarkt	<ul style="list-style-type: none"> Vor Infusionsbeginn: Ausgangs-Elektrokardiogramm (EKG) durchführen und Vitalparameter bestimmen, einschließlich Herzfrequenz und Blutdruckmessung. 	<ul style="list-style-type: none"> Patienten, die anomale Vitalparameter entwickeln oder von plötzlich aufgetretenen Symptomen berichten, sollten unverzüglich untersucht werden. Unverzüglicher Abbruch der Behandlung bei Auftreten von Reaktionen während der Infusion. Patienten, die klinische Symptome aufweisen, sollten engmaschig überwacht werden, bis diese vollständig abgeklungen sind.
Pulmonale alveoläre Blutung	<ul style="list-style-type: none"> Während der Infusion: kontinuierliche/regelmäßige (mindestens einmal pro Stunde) Überwachung des allgemeinen klinischen Status durchführen. 	
Hämorrhagischer Schlaganfall	<ul style="list-style-type: none"> Nach der Infusion: Beobachtung über mindestens zwei Stunden nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome schwerwiegender Reaktionen informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	
Dissektionen zervikozephalärer Arterien	<ul style="list-style-type: none"> Nach der Infusion: Beobachtung über mindestens zwei Stunden nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome schwerwiegender Reaktionen informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	
Thrombozytopenie	<ul style="list-style-type: none"> Vor der Infusion: Ausgangswert der Thrombozytenzahl. Nach der Infusion: Bestimmung der Thrombozytenzahl unmittelbar nach der Infusion an Tag 3 und 5 der ersten Behandlungsphase sowie an Tag 3 jeder folgenden Behandlungsphase. Beobachtung über mindestens zwei Stunden nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome einer Thrombozytopenie informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Eine klinisch signifikante Thrombozytopenie muss bis zu deren Abklingen weiter beobachtet werden. Überweisung an einen Hämatologen in Betracht ziehen.

Verzögert auftretende Autoimmunerkrankungen

Nebenwirkung	Überwachung	Maßnahmen
Schilddrüsen-erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> Schilddrüsenfunktionstests vor und nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome einer Schilddrüsenenerkrankung informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Überweisung an einen Endokrinologen in Betracht ziehen.
Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)	<ul style="list-style-type: none"> Großes Blutbild mit Differenzialblutbild vor und nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome einer ITP informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Geeignete medizinische Maßnahmen sind unverzüglich einzuleiten, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Hämatologen.
Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit)	<ul style="list-style-type: none"> Bestimmung des Serumkreatininspiegels und Urinanalyse mit Mikroskopie vor und nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome einer Nephropathie informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Für Diagnose und Behandlung Überweisung an einen Nephrologen in Betracht ziehen.
Autoimmune Hepatitis	<ul style="list-style-type: none"> Leberfunktionstests vor und nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome einer autoimmunen Hepatitis informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Für Diagnose und Behandlung Überweisung an einen Spezialisten in Betracht ziehen.
Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)	<ul style="list-style-type: none"> Patienten sollten über die Symptome einer HLH informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Für Diagnose und Behandlung Überweisung an einen Spezialisten in Betracht ziehen.
Erworbene Hämphilie A	<ul style="list-style-type: none"> Patienten sollten über die Symptome einer erworbenen Hämphilie A informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Für Diagnose und Behandlung Überweisung an einen Hämatologen in Betracht ziehen.
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)	<ul style="list-style-type: none"> Großes Blutbild mit Differenzialblutbild vor und nach der Infusion. Patienten sollten über die Symptome einer TTP informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Geeignete medizinische Maßnahmen sind unverzüglich einzuleiten, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Hämatologen.

Nebenwirkung	Überwachung	Maßnahmen
Adulter Morbus Still (Adult-onset Still's disease, AOSD)	<ul style="list-style-type: none"> Patienten sollten über die Symptome einer AOSD informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Für Diagnose und Behandlung Überweisung an einen Spezialisten in Betracht ziehen.
Autoimmune Enzephalitis (AIE)	<ul style="list-style-type: none"> Bei Patienten mit Verdacht auf autoimmune Enzephalitis sollten geeignete Untersuchungen zur Bestätigung der Diagnose und zum Ausschluss anderer Ursachen durchgeführt werden. Patienten sollten über die Symptome einer AIE informiert werden, um nach der Infusion selbst auf diese achten zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> Für Diagnose und Behandlung Überweisung an einen Spezialisten in Betracht ziehen.

LEMTRADA®-Exposition im Fall einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und vier Monate lang nach jeder Behandlungsphase mit LEMTRADA® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

LEMTRADA® sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn Sie der Überzeugung sind, dass der potenzielle Nutzen für die Patientin die potenziellen Risiken für den Fötus rechtfertigt. Das Stillen während einer Behandlungsphase von LEMTRADA® und vier Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase wird nicht empfohlen, obwohl nicht bekannt ist, ob Alemtuzumab in die Muttermilch übergeht. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potenziellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Überblick



LEMTRADA® ist angezeigt für die krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (*relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS*) bei folgenden Patientengruppen:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (*disease modifying therapy, 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 Magnetresonanztomografie (MRT) des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Dieser **Leitfaden für medizinische Fachkreise** wurde als Bestandteil des LEMTRADA®-Schulungsmaterials für medizinische Fachkreise entwickelt, um Sie bei der Einleitung und Überwachung der LEMTRADA®-Therapie zu unterstützen. Er enthält weitere Informationen zu schwerwiegenden Risiken, die in Zusammenhang mit einer LEMTRADA®-Behandlung stehen, und hilft durch die Bereitstellung zusammengefasster Informationen zu Anwendung und Überwachung das Management behandelter Patienten zu verbessern.

Der Leitfaden umfasst:

1. Eine Beschreibung der wichtigsten sicherheitsrelevanten Ereignisse in Verbindung mit der Anwendung von LEMTRADA®, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion oder verzögert nach der Lymphozyten-repopulation auftreten können.

Schwerwiegende Infektionen

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion stehen und während oder kurz nach der Infusion auftreten:

- Myokardischämie, Myokardinfarkt, pulmonale alveoläre Blutung, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien und Thrombozytopenie.

Verzögert auftretende Autoimmunerkrankungen:

- Schilddrüsenerkrankungen
- idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
- Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit)
- autoimmune Hepatitis
- hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
- erworbene Hämophilie A
- thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- Adulter Morbus Still (AOSD)
- Autoimmune Enzephalitis (AIE)

2. Empfehlungen, wie diese potenziell sicherheitsrelevanten Ereignisse durch angemessene Auswahl, Beratung, Kontrolluntersuchungen und Management der Patienten gemindert werden können.
3. Einen Abschnitt mit häufig gestellten Fragen (FAQs).

Auch 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 den Patienten bei Behandlungsbeginn mit LEMTRADA® ausgehändigt werden 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 die Anzeichen und Symptome von potenziell sicherheitsrelevanten Ereignissen aufzuklären. Des Weiteren dient er dazu, Patienten für die Notwendigkeit, Untersuchungstermine einzuhalten, auf Symptome zu achten sowie sofort ärztliche Hilfe aufzusuchen, sollten diese auftreten, zu sensibilisieren.

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 sie jeder medizinischen Fachkraft vorzeigen, die den Patienten behandelt.

Diese Materialien sind auf Anfrage bei unserer Medizinischen Information erhältlich (Tel.: +43 (0) 1 80185-0 oder medinfo.de@sanofi.com).



Bitte beachten Sie, dass dieser Leitfaden nicht alle bekannten sicherheitsrelevanten Ereignisse abdeckt, die mit der Behandlung von LEMTRADA® einhergehen können, 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 <http://url.sanofi.at/rmp> heruntergeladen werden.

Abschnitt 1

Einführung zu LEMTRADA®



Die Einleitung und die 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.

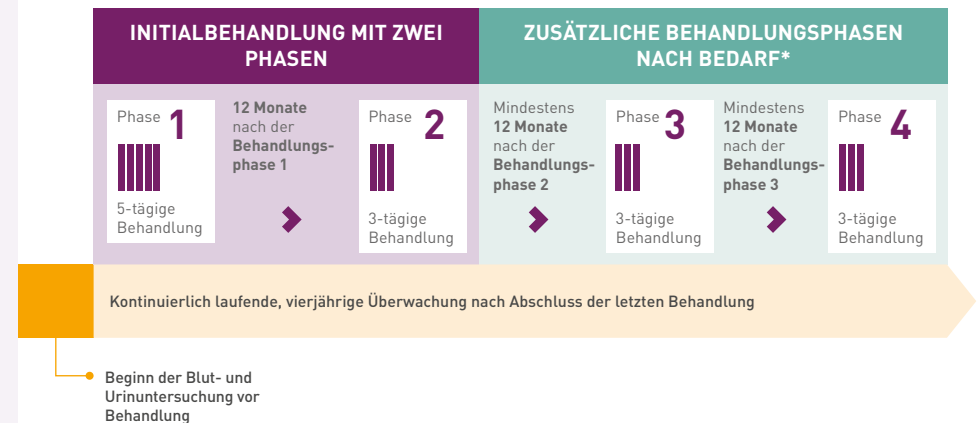
Es sollten zudem Spezialisten und Ausrüstung zur Verfügung stehen, die geeignet sind, Nebenwirkungen, insbesondere Myokardischämie und Myokardinfarkt, Dissektionen zervikozephaler Arterien, hämorrhagischen Schlaganfall, Autoimmunerkrankungen und Infektionen rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen. Arzneimittel und Ausrüstung zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Um mögliche Risiken und Nebenwirkungen von LEMTRADA® zu minimieren, müssen sich verordnende Ärzte und Patienten zu einer mindestens 48-monatigen Nachbeobachtung 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 Ihre Patienten dabei unterstützen, die regelmäßigen Kontrolltermine einzuhalten, Symptome frühzeitig zu erkennen und zu melden und bei Bedarf eine sofortige und geeignete Behandlung zu erhalten. In Abschnitt 3 werden die erforderlichen Kontrolluntersuchungen im Detail beschrieben.

Zur Verdeutlichung des Behandlungsschemas und des Zeitraums der erforderlichen Nachbeobachtung beachten Sie bitte Abbildung 1.

Abbildung 1 – Übersicht über die Behandlung mit LEMTRADA®



* **Hinweis:** Eine Studie, die Patienten sechs Jahre lang nach der ersten Infusion (Phase 1) beobachtete, hat gezeigt, dass die meisten Patienten keine weitere Behandlung nach den zwei ersten Behandlungsphasen benötigen.

Abschnitt 2

Welche Hauptrisiken gehen mit der Behandlung mit LEMTRADA® einher?



1. Schwerwiegende Infektionen

Die Anwendung von LEMTRADA® ist mit einem Risiko für schwerwiegende Infektionen, die in den Wochen nach der Behandlung, aber auch Jahre später auftreten können, verbunden. Um dieses zu reduzieren, ist es wichtig:

- den Beginn der Behandlung zu verschieben, wenn eine schwere aktive Infektion vorliegt, bis diese vollständig 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 sechs Wochen vor Beginn der Behandlung abzuschließen. Die Fähigkeit, nach der Behandlung mit LEMTRADA® eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.
- Vor Therapiebeginn könnte eine Beurteilung des Zytomegalievirus-(CMV)-Immunserostatus gemäß lokalen Leitlinien in Betracht gezogen werden.
- Empfehlen Sie eine Listeriose-Präventionsdiät zwei Wochen vor, während und für mindestens einen Monat nach der Infusion.
- Die Anti-Herpes-Prophylaxe sollte am ersten Tag der Behandlung begonnen und nach jeder Behandlungsphase mindestens einen Monat lang fortgesetzt werden.
- Vermeiden Sie begleitende Therapien mit anderen Immunmodulatoren.

2. Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Seltene Fälle von PML (auch Fälle mit tödlichem Ausgang) wurden bei MS-Patienten nach der Behandlung mit Alemtuzumab berichtet. Mit Alemtuzumab behandelte Patienten müssen auf Anzeichen, die auf eine PML hindeuten können, überwacht werden. Zu den besonders wichtigen Risikofaktoren gehört eine vorherige immunsuppressive Behandlung, insbesondere andere MS-Therapien mit bekanntem Risiko, eine PML zu verursachen.

Vor Beginn und vor erneuter Durchführung einer Alemtuzumab-Behandlung sollten ein MRT durchgeführt und die MRT-Aufnahmen hinsichtlich Anzeichen einer PML ausgewertet werden. Gegebenenfalls sollten weitere Untersuchungen, einschließlich einer Liquoruntersuchung auf JC-Virus-DNA und wiederholt neurologische Untersuchungen, durchgeführt werden.

Ärzte sollten besonders auf Symptome achten, die auf eine PML hindeuten und die der Patient möglicherweise nicht wahrnimmt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

3. Potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen im zeitlichen Zusammenhang mit einer LEMTRADA®-Infusion

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurden selten auftretende, schwerwiegende, manchmal tödlich verlaufende, im zeitlichen Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse berichtet. In der Mehrzahl der Fälle traten diese innerhalb von 1–3 Tagen nach der LEMTRADA®-Infusion auf. Die Reaktionen waren dosisunabhängig und traten auch nach der zweiten Behandlungsphase auf. Unter diesen sicherheitsrelevanten Ereignissen waren:

- Myokardischämie und/oder Myokardinfarkt,
- pulmonale alveoläre Blutung,
- hämorrhagischer Schlaganfall,
- Dissektionen zervikozephaler Arterien,
- Thrombozytopenie.

Patienten, die anomale Vitalparameter, einschließlich anomaler Herzfrequenz und Blutdruck, entwickeln oder von einem plötzlichen Auftreten von Symptomen der oben genannten Ereignisse berichten, sollte geraten werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Siehe Abschnitt 3 „Zusammenfassung der empfohlenen Maßnahmen zur Patientenüberwachung“ für wichtige Informationen bzw. Anweisungen zur Infusion.

4. Verzögert auftretende Autoimmunerkrankungen

Die Behandlung mit LEMTRADA® ist mit dem Risiko von Autoimmunerkrankungen, die mit einer Verzögerung von Monaten bis Jahren nach der Infusion auftreten können, verbunden, darunter:

- a. Schilddrüsenerkrankungen
- b. idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)
- c. Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (Anti-GBM-Krankheit)
- d. autoimmune Hepatitis
- e. hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)
- f. erworbene Hämophilie A
- g. thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)
- h. Adulter Morbus Still (AOSD)
- i. Autoimmune Enzephalitis (AIE)

Diese Ereignisse können schwerwiegend sein und zu Morbidität und/oder Mortalität führen, mit höchster Inzidenz 18–36 Monate nach der Behandlung. In einigen Fällen können sie auch nach dem 48-monatigen Nachbeobachtungszeitraum auftreten. Eine Überwachung und frühzeitige Diagnose bieten die besten Voraussetzungen 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. Siehe Abschnitt 3 „Zusammenfassung der empfohlenen Maßnahmen zur Patientenüberwachung“ für wichtige Informationen zur Reduktion des Risikos einer LEMTRADA®-Anwendung.

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. Die meisten Schilddrüsenerkrankungen wurden mit einer konventionellen Therapie behandelt; dennoch war bei einigen Patienten eine chirurgische Intervention erforderlich.

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

- Schilddrüsenfunktionstests wie die Bestimmung des TSH-Spiegels (Thyreoidea-stimulierendes Hormon) sollten vor Beginn der Behandlung und danach alle drei Monate bis mindestens 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt 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. Eine unbehandelte Hypothyreose während der Schwangerschaft erhöht das Risiko eines Spontanaborts und einer fötalen Schädigung, wie geistige Retardierung und Zwergwuchs. Besondere Vorsicht ist bei Schwangeren mit Basedow-Krankheit geboten, da mütterliche TSH-Rezeptor-Antikörper auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden und eine transiente neonatale Basedow-Krankheit verursachen können.

b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

ITP ist eine Autoimmunerkrankung, die normalerweise mit Anti-Plättchen-Antikörpern assoziiert ist (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. Es ist auch nicht ungewöhnlich, dass Anzeichen und Symptome einer ITP auftreten, obwohl kurz zuvor eine normale Thrombozytenzahl vorlag.

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:

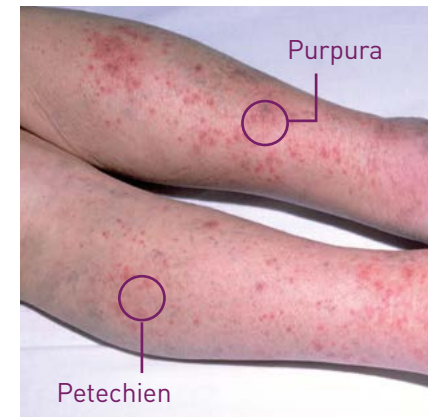
- Ein großes Blutbild mit Differenzialblutbild sollte vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen bis mindestens 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden.
- Kontrollieren Sie den Patienten auf klinische Symptome einer ITP.
- Klären Sie den Patienten darüber auf, wie wichtig es ist, dass die monatlichen Blutuntersuchungen eingehalten werden und dass sie bis mindestens 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden müssen.
- Schulen Sie den Patienten, wie mit ITP in 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 sind unverzüglich geeignete medizinische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Hämatologen. Schwere oder ausgedehnte Blutungen sind lebensbedrohlich und erfordern eine sofortige Behandlung.

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

Abbildung 2 – Beispiele einer ITP

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 unter der 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).



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

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

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom, wurden gelegentlich 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 Infusion auf.

Klinische Manifestationen einer Nephropathie können sich als Erhöhung des Serumkreatininwerts, als Hämaturie und/oder als 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 bis mindestens 48 Monate nach der letzten LEMTRADA®-Infusion durchzuführen:

- Die Serumkreatininwerte sollten vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen gemessen werden.
- Eine Urinanalyse mit Mikroskopie sollte vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen durchgeführt werden. Bei **menstruierenden Frauen** ist der Zeitpunkt der Urinanalyse zu berücksichtigen, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden. Im Anschluss an die 48-monatige Nachbeobachtung sollten entsprechende Tests erfolgen, wenn klinische Befunde auf Nephropathien hinweisen.
- Falls eine klinisch signifikante Veränderung des Serumkreatininwerts gegenüber dem Ausgangswert, eine ungeklärte Hämaturie und/oder Proteinurie beobachtet werden, sollte dies Anlass für eine weitere Abklärung von Nephropathien und die Überweisung an einen Nephrologen 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 eine Transplantation erforderlich macht und tödlich verlaufen kann.

d. Autoimmune Hepatitis

Nach Markteinführung wurden bei mit LEMTRADA® behandelten Patienten selten Fälle von autoimmuner Hepatitis, die eine klinisch signifikante Leberschädigung einschließlich tödlicher Fälle verursachte, berichtet.

Patienten sollten über die Symptome einer Leberschädigung aufgeklärt werden. Wenn ein Patient klinische Anzeichen oder Symptome entwickelt, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, z. B. Vergrößerung der Leber, Spinnenangiom, Aszites, ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und/oder Schwellung im Bauchraum, Gelenkschmerzen, Ermüdung, Anorexie, Gelbsucht und/oder dunkler Urin, sollte eine auto-immune Hepatitis als Differenzialdiagnose in Betracht gezogen werden.

e. Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Nach Markteinführung wurden bei mit LEMTRADA® behandelten Patienten selten Fälle dieses schweren systemischen Entzündungssyndroms berichtet. Die Erkrankung ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird. Zu den charakteristischen Anzeichen und Symptomen einer HLH gehören hohes und anhaltendes Fieber, Hautausschlag, Hepatosplenomegalie, Pancytopenie und Lymphadenopathie. Patienten sollten über diese potenziellen Symptome einer HLH informiert werden. Ziehen Sie die Überweisung Ihres Patienten zur weiteren Klärung an einen Spezialisten in Betracht, wenn Sie das Vorliegen einer HLH vermuten.

f. Erworbene Hämophilie A

Fälle von erworbener Hämophilie A wurden sowohl in klinischen Studien als auch nach Markteinführung berichtet. Patienten sollten bei Anzeichen oder Symptomen einer ungeklärten und übermäßigen Blutung nach Schnittwunden oder Verletzungen, nach operativen Eingriffen oder Zahnbehandlungen, bei vielen großen oder tiefen Blutergüssen, ungewöhnlichen Blutungen nach Impfungen, Schmerzen oder Schwellungen in den Gelenken, Hämaturie oder blutigem Stuhl unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

g. Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die mit LEMTRADA® behandelt wurden, das Auftreten einer TTP berichtet, die tödlich verlaufen kann. Dabei handelt es sich um eine schwerwiegende Erkrankung, die dringend eine Evaluierung und sofortige Behandlung erfordert. Die TTP kann durch Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie, neurologische Folgeerscheinungen, Fieber und Nierenfunktionsstörungen gekennzeichnet sein. Sie ist mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten verbunden, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird.

h. Adulter Morbus Still (AOSD)

Im Rahmen der Anwendung nach Markteinführung wurde das Auftreten eines adulten Morbus Still (AOSD) bei Patienten, die mit LEMTRADA® behandelt wurden, berichtet. Ein AOSD ist eine seltene entzündliche Erkrankung, die eine dringende Evaluierung und Behandlung erfordert. Patienten mit AOSD können eine Kombination der folgenden Anzeichen und Symptome aufweisen: Fieber, Arthritis, Hautausschlag und Leukozytose ohne Vorliegen einer Infektion, Malignität und anderer rheumatischer Erkrankungen. Ziehen Sie eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit LEMTRADA® in Betracht, wenn keine alternative Ursache für die Anzeichen oder Symptome festgestellt werden kann.

i. Autoimmune Enzephalitis (AIE)

Fälle von autoimmuner Enzephalitis wurden bei Patienten unter Behandlung mit LEMTRADA® berichtet. Die autoimmune Enzephalitis ist durch einen subakuten Beginn (und rasches Fortschreiten über Monate) mit eingeschränktem Erinnerungsvermögen, verändertem Gemütszustand oder psychiatrischen Symptomen gekennzeichnet, allgemein in Kombination mit neu auftretenden fokalen neurologischen Befunden und Krampfanfällen. Bei Patienten mit Verdacht auf autoimmune Enzephalitis sollten Neurobildgebung (MRT), EEG, Lumbalpunktion und serologische Untersuchungen auf geeignete Biomarker (z. B. neuronale Autoantikörper) zur Bestätigung der Diagnose und zum Ausschluss anderer Ursachen durchgeführt werden.

Abschnitt 3

Zusammenfassung der empfohlenen Maßnahmen zur Patientenüberwachung



Tabelle 1 – Überblick über empfohlene Vorbehandlungen zur Reduktion des Risikos von Nebenwirkungen

	Vor der Infusion
Vorbehandlung	<ul style="list-style-type: none"> • Zur Vorbehandlung Kortikosteroide (z. B. 1.000 mg Methylprednisolon oder Äquivalent) an jedem der ersten drei Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von LEMTRADA® verabreichen. • Vorbehandlung mit Antihistaminika und/oder Antipyretika in Erwägung ziehen. • 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 einen 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.

Tabelle 2 – Überblick über Empfehlungen zu Vorsorgemaßnahmen und Beobachtung vor, während und nach der Infusion

	Vor der Infusion	Während der Infusion	Nach der Infusion
Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter einschließlich Herzfrequenz und Blutdruck	<p>Vor Infusionsbeginn:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausgangsvitalparameter bestimmen, einschließlich Herzfrequenz und Blutdruckmessung • Ausgangs-EKG durchführen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche/ regelmäßige (mindestens einmal pro Stunde) Überwachung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und des allgemeinen klinischen Status durchführen • Abbruch der Infusion, wenn der Patient klinische Anzeichen und/ oder Symptome zeigt, die auf die Entwicklung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses hindeuten 	
Thrombozytenzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert der Thrombozytenzahl bestimmen 		<ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Thrombozytenzahl unmittelbar im Anschluss an die Infusion an Tag 3 und 5 der ersten Behandlungsphase sowie an Tag 3 jeder folgenden Behandlungsphase
Beobachtung			<ul style="list-style-type: none"> • Beobachtung über mindestens zwei Stunden – Patienten mit klinischen Anzeichen eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses sollten bis zu deren vollständigem Abklingen engmaschig überwacht werden

Tabelle 3 – Überblick über die Risikominimierung von verzögert auftretenden Autoimmunerkrankungen

	Vor der Infusion	Über mindestens 48 Monate nach der letzten LEMTRADA®-Infusion	
		Monatlich	Vierteljährlich
Überwachung	<ul style="list-style-type: none"> • Großes Blutbild mit Differenzialblutbild • Serumkreatinin • Serumtransaminasen • Urinanalyse mit Mikroskopie • Schilddrüsenfunktionstests, einschließlich Bestimmung des TSH-Spiegels 	<ul style="list-style-type: none"> • Großes Blutbild mit Differenzialblutbild • Serumkreatinin • Serumtransaminasen • Urinanalyse mit Mikroskopie 	<ul style="list-style-type: none"> • Schilddrüsenfunktionstests, einschließlich Bestimmung des TSH-Spiegels

TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Gemeinsame Planung und Management der regelmäßigen Kontrollen zusammen mit Ihrem Patienten sind wichtig – überwachen Sie die Testergebnisse Ihrer Patienten, und achten Sie weiterhin äußerst sorgfältig auf Symptome von Nebenwirkungen.

Es ist von äußerster Wichtigkeit, sicherzustellen, dass Ihr Patient die Verpflichtung zu den regelmäßig durchzuführenden Kontrolluntersuchungen versteht (bis mindestens 48 Monate nach der letzten LEMTRADA®-Infusion), selbst wenn keine Symptome auftreten und die MS gut kontrolliert ist.

- Besprechen Sie den LEMTRADA®-Leitfaden für Patienten und die Packungsbeilage zusammen mit Ihrem Patienten zu Beginn der Behandlung sowie regelmäßig im Rahmen der Nachbeobachtung. Vor der Behandlung müssen die Patienten über die Risiken und den Nutzen der Behandlung aufgeklärt werden. Erinnern Sie die Patienten daran, dass sie selber weiterhin, auch nach dem 48-monatigen Nachbeobachtungszeitraum, äußerst sorgfältig auf Symptome achten, die mit Autoimmunerkrankungen im Zusammenhang stehen, und dass sie medizinische Hilfe in Anspruch nehmen, sollten sie Bedenken haben.
- 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.

LEMTRADA®-Exposition im Fall einer Schwangerschaft und in der Stillzeit

Auch wenn bisher begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Alemtuzumab bei Schwangeren vorliegen, besteht doch die Möglichkeit, dass Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreitet und dadurch ein potenzielles Risiko für den Fötus darstellt. Deshalb sollte LEMTRADA® während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn Sie der Überzeugung sind, dass der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken für den Fötus rechtfertigt.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und vier Monate lang nach jeder Behandlungsphase mit LEMTRADA® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da ein Risiko für das gestillte Kind nicht ausgeschlossen werden kann, wird das Stillen während einer Behandlungsphase von LEMTRADA® und vier Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase nicht empfohlen. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potenziellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Abschnitt 4

Häufig gestellte Fragen (FAQs)



Mit LEMTRADA® behandelte Patienten zeigen verglichen mit der Gesamtbevölkerung ein höheres Risiko für das Auftreten der in diesem Leitfaden beschriebenen sicherheitsrelevanten Ereignisse. Bitte berücksichtigen Sie vor dem Therapiebeginn mit LEMTRADA® die Maßnahmen, die für eine Minimierung der mit diesen Nebenwirkungen assoziierten Risiken erforderlich sind.

Gegenanzeigen

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

Verschieben Sie die Behandlung mit LEMTRADA® bei Patienten mit schwerer aktiver Infektion so lange, bis diese vollständig abgeklungen ist.

Die Humane-Immundefizienz-Virus-Infektion (HIV-Infektion) stellt eine Gegenanzeige für die Anwendung von LEMTRADA® dar.

Was sind die Gegenanzeigen für die Behandlung mit LEMTRADA®?

LEMTRADA® darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen Alemtuzumab oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile von LEMTRADA®,
- einer Humanen-Immundefizienz-Virus-Infektion (HIV-Infektion),
- einer schweren aktiven Infektion, bis diese vollständig abgeklungen ist,
- unkontrollierter Hypertonie,
- Dissektionen zervikozephaler Arterien in der Anamnese,
- Schlaganfall in der Anamnese,
- Angina Pectoris oder Myokardinfarkt in der Anamnese,
- bekannter Koagulopathie unter Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen,
- bestehenden Autoimmunerkrankungen (außer MS).

Behandlung

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

Die initiale Behandlung mit LEMTRADA® wird als intravenöse Infusion in zwei Behandlungsphasen verabreicht. Die erste Behandlungsphase besteht aus einer täglichen Infusion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen. Die zweite Behandlungsphase erfolgt zwölf Monate später und besteht aus einer täglichen Infusion an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Bei Nachweis von MS-Erkrankungsaktivität nach klinischen und/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 drei aufeinanderfolgenden Tagen bestehen und die mindestens zwölf 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 Reaktion auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Führen Sie eine medizinische Beurteilung des Patienten anhand des Nebenwirkungsprofils von LEMTRADA® durch, bevor Sie die Therapie wieder aufnehmen. Ziehen Sie ein dauerhaftes Absetzen der LEMTRADA®-Infusion in Betracht, wenn Sie davon ausgehen, dass der Patient dem Risiko eines zukünftigen schwerwiegenden klinischen Ereignisses ausgesetzt würde (für weitere Einzelheiten siehe Abschnitt 2).

Reaktionen, die auf eine Anaphylaxie zurückgeführt wurden, wurden im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen selten berichtet. Arzneimittel und eine Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen müssen aber verfügbar sein.

Für eine frühzeitige Linderung von infusionsassoziierten Reaktionen sollten Sie potenzielle kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risikofaktoren Ihres Patienten sowie Lungenerkrankungen und gleichzeitig angewendete Arzneimittel kennen.

Gibt es prophylaktische Maßnahmen, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern?

Die Patienten sollten an jedem der ersten drei 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 einen 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

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

Die Untersuchungen, die durchgeführt werden müssen, sind:

- großes Blutbild mit Differenzialblutbild
- Serumtransaminasenspiegel
- Serumkreatininspiegel
- Urinanalyse mit Mikroskopie
- Schilddrüsenfunktionstests, z. B. TSH

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 mindestens 48 Monate nach der letzten LEMTRADA®-Infusion fortgesetzt werden. Einzelheiten dazu, welche Untersuchungen wann und wie lange durchzuführen sind, enthält Abschnitt 3 „Zusammenfassung der empfohlenen Maßnahmen zur Patientenüberwachung“.

Wie lange sollten Patienten nach Verabreichung der LEMTRADA®-Infusion beobachtet werden?

Patienten sollten nach der Infusion über mindestens zwei Stunden beobachtet werden. Patienten mit klinischen Anzeichen eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses sollten bis zum vollständigen Abklingen der Symptome engmaschig überwacht und der Krankenhausaufenthalt gegebenenfalls verlängert werden.

Wann sollte die Thrombozytenzahl bestimmt werden?

Vor der Infusion sollte der Ausgangswert der Thrombozytenzahl bestimmt werden. Die Thrombozytenzahl sollte des Weiteren unmittelbar im Anschluss an die Infusion an Tag 3 und 5 der ersten Behandlungsphase sowie an Tag 3 jeder folgenden Behandlungsphase ermittelt werden.

Maßnahmen bei Auftreten von Nebenwirkungen

Was sind die Anzeichen und Symptome von schwerwiegenden Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion stehen?

Patienten, die anomale Vitalparameter, einschließlich anomalen Blutdrucks, entwickeln oder von plötzlich aufgetretenen Brustschmerzen, Nackenschmerzen, Erschlaffung von Teilen des Gesichts, Atembeschwerden, starker Dyspnoe, starken Kopfschmerzen, Schwäche auf einer Körperseite, Schwierigkeiten beim Sprechen, blutigem Hustenauswurf oder blauen Flecken berichten, sollten unverzüglich untersucht werden. Patienten sollte geraten werden, bei Auftreten eines dieser Symptome unverzüglich einen Arzt aufzusuchen.

Wie sollte ich einen Patienten bei Verdacht auf schwerwiegende Nebenwirkungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion stehen, behandeln?

Es ist wichtig, Patienten auf Myokardischämie, Myokardinfarkt, pulmonale alveoläre Blutung, hämorrhagischen Schlaganfall, Dissektionen zervikozephaler Arterien und Thrombozytopenie zu überwachen. Die Kontrolle der Vitalparameter einschließlich des Blutdrucks und der Herzfrequenz wird zu Beginn zur Erfassung der Ausgangswerte sowie danach in regelmäßigen Abständen empfohlen. Es wird empfohlen, die Thrombozytenzahl an Tag 3 und 5 der ersten Behandlungsphase sowie an Tag 3 jeder folgenden Behandlungsphase zu bestimmen. Für weitere Details siehe Abschnitt 3 „Zusammenfassung der empfohlenen Maßnahmen zur Patientenüberwachung“.

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 großem Blutbild mit Differenzialblutbild 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 großes Blutbild mit Differenzialblutbild vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen bis mindestens 48 Monate nach

der letzten LEMTRADA®-Infusion durchgeführt werden. Bei Verdacht auf ITP ist sofort ein großes Blutbild zu erstellen. Bei Bestätigung einer ITP sollten umgehend geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Hämatologen. Schwere oder ausgedehnte Blutungen sind lebensbedrohlich und erfordern eine sofortige Behandlung.

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

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Serumkreatinins, 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 Mikroskopie) durchzuführen.

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

Die Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert des Serumkreatinins, eine ungeklärte Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich zu weiteren Untersuchungen im Hinblick auf Nephropathien führen, einschließlich einer sofortigen Überweisung an einen Facharzt. Eine frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken.

Welches sind die Anzeichen und Symptome einer autoimmunen Hepatitis?

Zu den Symptomen einer autoimmunen Hepatitis können erhöhte Enzymwerte sowie Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten (z. B. ungeklärte Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Ermüdung, Anorexie oder Gelbsucht und/oder dunkler Urin), gehören.

Wie sollte ich einen Patienten mit Verdacht auf eine autoimmune Hepatitis behandeln?

Die Serumtransaminasenwerte sollten regelmäßig kontrolliert werden. Falls sich ein Leberschaden bestätigt, sollten unverzüglich geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Spezialisten. Die frühzeitige Entdeckung und Behandlung eines Leberschadens, einschließlich autoimmuner Hepatitis, können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse verringern.

Welches sind die Anzeichen und Symptome einer HLH?

Zu den charakteristischen Anzeichen und Symptomen einer HLH gehören: hohes und anhaltendes Fieber, Hautausschlag, Hepatosplenomegalie, Panzytopenie und Lymphadenopathie.

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

Es sollten regelmäßige Laborkontrollen durchgeführt werden. Falls Patienten erste Symptome einer krankhaften Aktivierung des Immunsystems entwickeln, sollten diese unverzüglich untersucht und eine HLH in Betracht gezogen werden.

Welches sind die Anzeichen und Symptome einer erworbenen Hämophilie A?

Patienten sollten bei Anzeichen oder Symptomen einer ungeklärten und übermäßigen Blutung nach Schnittwunden oder Verletzungen, nach operativen Eingriffen oder Zahnbehandlungen, bei vielen großen oder tiefen Blutergüssen, ungewöhnlichen Blutungen nach Impfungen, Schmerzen oder Schwellungen in den Gelenken, Hämaturie oder blutigem Stuhl unverzüglich einen Arzt aufsuchen.

Wie sollte ich einen Patienten mit Verdacht auf eine erworbene Hämophilie A behandeln?

Es sollte in regelmäßigen Abständen ein großes Blutbild erstellt werden. Des Weiteren muss bei allen Patienten mit Symptomen einer erworbenen Hämophilie A ein Gerinnungstest, der auch die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) umfasst, vorgenommen werden. Im Falle einer verlängerten aPTT sollte der Patient an einen Hämatologen überwiesen werden.

Wie sollte ich einen Patienten mit Verdacht auf TTP behandeln?

Es ist wichtig, alle Patienten auf das Auftreten einer TTP zu überwachen, damit sie rechtzeitig diagnostiziert und behandelt werden können. Daher sollte ein großes Blutbild mit Differenzialblutbild vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen bis mindestens 48 Monate nach der letzten LEMTRADA®-Infusion durchgeführt werden.

Bei Verdacht auf TTP ist sofort die Thrombozytenzahl zu bestimmen. Bei Bestätigung einer TTP sind unverzüglich geeignete medizinische Maßnahmen einzuleiten, einschließlich der sofortigen Überweisung an einen Hämatologen. Eine TTP ist lebensbedrohlich und erfordert eine sofortige Behandlung.

Wie sollte ich einen Patienten mit Verdacht auf AOSD behandeln?

Ein AOSD ist eine seltene entzündliche Erkrankung, die eine dringende Evaluierung und Behandlung erfordert. Ziehen Sie eine Unterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung mit LEMTRADA® in Betracht, wenn keine alternative Ursache für die Anzeichen oder Symptome festgestellt werden kann.

Wie sollte ich einen Patienten mit Verdacht auf AIE behandeln?

Bei Patienten mit Verdacht auf autoimmune Enzephalitis sollten Neurobildgebung (MRT), EEG, Lumbalpunktion und serologische Untersuchungen auf geeignete Biomarker (z.B. neuronale Autoantikörper) zur Bestätigung der Diagnose und zum Ausschluss anderer Ursachen durchgeführt werden.

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 vier Monate lang nach einer Behandlungsphase mit LEMTRADA® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

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?

Frauen im gebärfähigen Alter sollten mindestens vier Monate nach jeder Behandlungsphase mit LEMTRADA® warten, bevor sie versuchen, schwanger zu werden. Es muss berücksichtigt werden, dass eine Behandlung mit Alemtuzumab aus zwei Behandlungsphasen in einem Abstand von zwölf Monaten besteht. Gebärfähige Frauen müssen darauf aufmerksam gemacht werden, und es sollte ihnen vom Absetzen der Verhütungsmaßnahmen zwischen zwei 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, eine 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. Da ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden kann, sollte das Stillen während einer Behandlungsphase von LEMTRADA® und vier Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potenziellen 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 sechs 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®.

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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <https://www.basg.gv.at/>

Alternativ können Sie sich im Falle eines Verdachts auf Nebenwirkungen an die sanofi-aventis GmbH wenden:
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com, Tel.: +43 1 80185 2244