

23. januar 2020

▼ **LEMTRADA (alemtuzumab): Begrænset indikation, yderligere kontraindikationer og risikominimeringsforanstaltninger**

Kære læge og sundhedspersonale.

Efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Lægemiddelstyrelsen ønsker Sanofi Genzyme at informere om følgende:

Resumé

Lemtrada er forbundet med en risiko for alvorlige, i nogle tilfælde dødelige, bivirkninger. Derfor introduceres følgende begrænsninger for brugen af Lemtrada:

LEMTRADA er indiceret som monoterapi til sygdomsmodificerende behandling af voksne med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sclerose (RRMS) hos følgende patientgrupper:

- Patienter med højaktiv sygdom trods et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst én sygdomsmodificerende behandling (DMT)

eller

- Patienter med hurtigt udviklende, svær recidiverende-remitterende multipel sclerose defineret ved to eller flere invaliderende attackker på ét år og med en eller flere gadolinium-opladende læsioner ved MR-hjernescanning eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrden sammenlignet med en tidligere nylig MR-scanning.

Supplerende kontraindikationer:

- alvorlig aktiv infektion indtil fuld remission
- ukontrolleret hypertension
- dissektion af cerebral arterie i anamnesen
- apopleksi i anamnesen
- angina pectoris eller myokardieinfarkt i anamnesen
- kendt koagulopati eller samtidig behandling med antitrombotiske eller antikoagulerende lægemidler
- andre samtidige autoimmune sygdomme (ud over MS)
- Lemtrada skal udelukkende administreres på et hospital med adgang til en intensivafdeling, da der kan opstå alvorlige reaktioner som f.eks. myokardieiskæmi eller myokardieinfarkt, cerebral eller pulmonal blødning under eller kort tid efter infusionen. Patienten skal monitoreres tæt og informeres om at kontakte lægen, hvis der opstår tegn eller symptomer på en alvorlig bivirkning kort tid efter

infusionen.

- Patienten skal overvåges for autoimmune lidelser i mindst 48 måneder efter den sidste infusion, og patienten skal oplyses om, at disse lidelser også kan opstå senere end 48 måneder efter sidste infusion.

Baggrundsoplysninger

EMA har vurderet benefit-/risk-forholdet ved Lemtrada på baggrund af de nye fund af alvorlige, i nogle tilfælde dødelige, bivirkninger efter markedsføring. De nuværende risikominimeringsforanstaltninger var ikke tilstrækkelige til at håndtere disse risici.

EMA vurderede, at myokardieiskæmi, myokardieinfarkt, cerebral blødning, dissektion af cerebral arterie, pulmonal alveolær blødning og trombocytopeni i nogle tilfælde kan opstå i tæt tidsmæssig sammenhæng med Lemtrada-infusionen. I mange tilfælde begyndte reaktionerne inden for et par dage efter infusionen, og patienterne havde ingen klassiske risikofaktorer for tilfældene.

Lemtrada anses også for at være kausalt forbundet med autoimmun hepatitis, hæmofili A og hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH). HLH er et livstruende syndrom med immunaktivering, der er karakteriseret ved feber, hepatomegali og cytopenier. Det er associeret med høj dødelighed, hvis det ikke opdages tidligt og behandles.

Autoimmune lidelser kan opstå måneder til år efter start på Lemtrada-behandling. Der bør foretages kliniske undersøgelser og laboratorietests regelmæssigt indtil mindst 48 måneder efter den sidste infusion i behandlingsforløbet med Lemtrada for at monitorere for tidlige tegn på autoimmune sygdomme. Patienter, der udvikler autoimmunitet, bør undersøges for andre autoimmunmedierede lidelser. Patienter og læger skal være opmærksomme på muligheden for, at autoimmune lidelser kan opstå senere end 48 måneder efter den sidste Lemtrada-infusion.

Det er også bemærket, at der er rapporteret om reaktivering af Epstein-Barr-Virus (EBV), inklusive alvorlige tilfælde af EBV-hepatitis, hos Lemtrada-behandlede patienter.

EMA konkluderede i sin vurdering, at det er nødvendigt at begrænse Lemtradas terapeutiske indikation (se ovenstående resumé) og introducere supplerende kontraindikationer (se ovenstående resumé) og risikominimeringsforanstaltninger.

Lemtrada-behandling skal udelukkende initieres og superviseres af en neurolog med erfaring i behandling af patienter med multipel sclerose (MS) på et hospital med adgang til en intensivafdeling. Specialister og udstyr, der er påkrævet for rettidig diagnosticering og håndtering af bivirkninger, især myokardieiskæmi og myokardieinfarkt, cerebrovaskulære bivirkninger, autoimmune tilstande og infektioner, skal være til rådighed.

Formålet med følgende infusionsvejledning er at reducere alvorlige bivirkninger tidsmæssigt associeret med Lemtrada-infusion

- Undersøgelser før infusion:
 - Foretag *baseline*-EKG og mål vitale tegn, inklusive måling af puls og blodtryk.
 - Foretag laboratorietests (komplet blodtælling med differentialtælling, serumtransaminaser, serumkreatinin, kontrol af thyreoideafunktion og urinundersøgelse).
- Under infusion:
 - Foretag løbende/hyppig (mindst én gang i timen) monitorering af puls, blodtryk og patientens overordnede kliniske status
 - Afbryd infusionen:
 - I tilfælde af en alvorlig bivirkning
 - Hvis patienten udviser kliniske symptomer, der tyder på en alvorlig bivirkning, der er associeret med infusionen (myokardieiskæmi, hæmoragisk apopleksi, dissektion af cerebral arterie eller pulmonal alveolær blødning)
- Efter infusion:
 - Det anbefales at observere for infusionsreaktioner i minimum 2 timer efter Lemtrada-infusionen. Patienter med kliniske symptomer, der tyder på en alvorlig bivirkning, der er tidsmæssigt associeret med infusionen (myokardieiskæmi, hæmoragisk apopleksi, dissektion af cerebral arterie eller pulmonal alveolær blødning) skal monitoreres tæt, indtil symptomerne er helt forsvundet. En længere observationstid (hospitalsindlæggelse) bør overvejes efter behov. Patienterne skal oplyses om, at forsinkede infusionsrelaterede reaktioner kan forekomme og instrueres i at indberette symptomer og søge lægehjælp.
 - Trombocytallet skal måles umiddelbart efter infusionen på dag 3 og 5 efter det første infusionsforløb samt umiddelbart efter infusionen på dag 3 i alle efterfølgende behandlingsforløb. Klinisk signifikant trombocytopeni skal følges, indtil remission. Det bør overvejes at konsultere en hæmatolog for behandling.

Disse foranstaltninger vil blive indført i produktinformationen for Lemtrada.

Patientkortet og Vejledning til sundhedspersonale vil også blive opdateret.

Indberetning af bivirkninger

Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger hos patienter, der behandles med Lemtrada ▼, til Lægemiddelstyrelsen via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Telefon: +45 44 88 95 95

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger.

Virksomhedens kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål eller ønsker yderligere oplysninger, bedes du kontakte indehaveren af markedsføringstilladelsen:

Sanofi Belgium, Leonardo Da Vincilaan 19, B-1831 Diegem, Belgien

Dansk repræsentant:

Sanofi A/S, Lyngbyvej 2, 2100 København Ø

E-mail: medinfo.dk@sanofi.com, Tlf.: +45 45 16 70 00

Med venlig hilsen



Tobias Horneman-Thielcke MD

Medicinsk Direktør

Sanofi A/S

Produktresuméet kan findes på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside:

www.ema.europa.eu