

Guide för vårdpersonal vid användning av LEMTRADA[®] (alemtuzumab) till patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS)

Viktig säkerhetsinformation till läkare som förskriver LEMTRADA

▽ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning.

Biverkningar ska rapporteras. Biverkningsformulär och information hittas på Läkemedelsverkets hemsida (www.lakemedelsverket.se).

Granskad av Läkemedelsverket: november 2022



Innehåll

04–09

Sammanfattning

10–15

Översikt över alemtuzumab

16–19

Introduktion till alemtuzumab

20–29

Vilka är de främsta riskerna förenade med användning av alemtuzumab?

30–35

Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning

36–45

Vanliga frågor och svar (FAQ)

Sammanfattning

Användning av alemtuzumab till patienter med skovvis förloppande multipel skleros (RRMS) – En guide för vårdpersonal.

Observera att denna guide inte täcker alla de risker som är förenade med användning av alemtuzumab och att den inte ersätter produktresumén (SPC).



Alemtuzumab är indicerat som sjukdomsmodifierande behandling i monoterapi för en viss patientgrupp av vuxna patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS).

Denna guide har tagits fram som en del av utbildningsprogrammet för alemtuzumab och riktar sig till dig som är förskrivare och vårdpersonal och som är involverad i insättning och övervakning av alemtuzumab-behandling. Guiden ger ytterligare information om riskerna som är förenade med alemtuzumab och hjälper till att förbättra övervakningen och att vidta nödvändiga åtgärder hos patienter som behandlas.

För att minska eventuella risker med och biverkningar av alemtuzumab, måste förskrivare och patienter förbinda sig till minst 48 månaders uppföljning efter den sista infusionen. Det är viktigt att patienterna är införstådda med att de ska fortsätta med övervakningen, även om de mår bra och deras multipel skleros (MS) är väl kontrollerad.

Patienterna ska informeras om riskerna för biverkningar och instrueras att omedelbart kontakta sjukvården om någon biverkning uppstår.

Allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med infusion av alemtuzumab

Biverkning	Övervakning	Behandling
Myokardiell ischemi och/eller hjärtinfarkt	• Före infusionen: Kontrollera EKG och vitalparametrar, inklusive mätning av hjärtfrekvens och blodtryck.	• Patienter som visar onormala vitalparametrar eller utvecklar plötsliga symtom ska omedelbart utvärderas.
Alveolär lungblödning	• Under infusionen: Kontinuerlig/frekvent monitorering av vitalparametrar och övergripande klinisk status minst varje timme.	• Avbryt omedelbart behandlingen vid allvarlig biverkan under infusionen eller om patienten visar kliniska symtom som tyder på utveckling av allvarlig biverkan associerad med infusionen.
Hemorragisk stroke	• Efter infusionen: Observation i minst 2 timmar efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på allvarliga biverkningar för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	• Patienter med kliniska symtom ska övervakas noggrant till dess att symtomen gått över.
Halskärlsdissektion		
Trombocytopeni	• Före infusionen: Kontrollera utgångsvärde för trombocytantal. • Efter infusion: Trombocytantal ska kontrolleras direkt efter infusionen på dag 3 och 5 under första behandlingsomgången, och även direkt efter infusion på dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång. Observation i minst 2 timmar efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på trombocytopeni för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	• Kliniskt signifikant trombocytopeni behöver följas upp till utläkning. • Överväg remittering till hematolog.

EKG = elektrokardiogram

Fördröjda autoimmuna biverkningar

Biverkning	Övervakning	Behandling
Tyreoida-rubbningar	Funktionstester av sköldkörteln före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på tyreoidarubbningar efter infusionen för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Överväg remittering till endokrinolog.
Immunologisk trombocytopeni (ITP)	Fullständig blodstatus med differentialräkning före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på ITP för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Lämplig medicinsk behandling ska påbörjas omgående, inklusive omedelbar remiss till hematolog.
Nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembrans-sjukdom (anti-GBM)	Serumkreatininnivåer och urinanalys med mikroskopi före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på nefropatier för att för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Överväg remittering till nefrolog för diagnos och behandling.
Autoimmun hepatit	Leverfunktionstest före och efter infusionen. Patienterna ska informeras om symtom på autoimmun hepatit för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Överväg remittering till specialist för diagnos och behandling.
Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)	Patienterna ska informeras om symtom på HLH för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Överväg remittering till specialist för diagnos och behandling.
Förvärvad hemofili A	Patienterna ska informeras om symtom på förvärvad hemofili A för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Överväg remittering till hematolog för diagnos och behandling.
Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)	Fullständig blodstatus med differentialräkning före och efter infusion. Patienterna ska informeras om symtom på TTP för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Lämplig medicinsk behandling ska påbörjas omgående, inklusive omedelbar remiss till hematolog.

Allvarliga infektioner

Biverkning	Övervakning	Behandling
Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD)	Patienterna ska informeras om symtom på AOSD för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Överväg remittering till specialist för diagnos och behandling.
Autoimmun encefalit (AIE)	Patienterna ska informeras om symtom på AIE för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Utredning och behandling ska påbörjas snarast.
Allvarliga infektioner	Efter infusionen: Patienterna ska informeras om symtomen förenade med allvarliga infektioner för att själva kunna ha uppsikt över biverkningar efter infusion.	Behandla uppkomna infektioner.
Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	Innan insättning av behandling och vid återadministrering av behandling: ska en MRT utföras för att utvärdera för tecken som kan tyda på PML. Efter infusionen: Patienterna ska informeras om symtom på PML och närstående eller vårdgivare ska informeras om deras behandling.	Vid behov bör ytterligare utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) och test av JC viralt DNA och upprepade neurologisk utvärdering utföras.

Exponering av alemtuzumab vid graviditet

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektivt preventivmedel under en behandlingsomgång med alemtuzumab samt under minst 4 månader efter varje behandlingsomgång.

Alemtuzumab ska administreras under graviditet endast då de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret. Amning rekommenderas inte under behandling med alemtuzumab samt under minst 4 månader efter den sista infusionen i varje behandlingsomgång, även om det är okänt om alemtuzumab utsöndras i bröstmjolk. Dock kan fördelarna med att få immunitet genom bröstmjolk uppväga riskerna för potentiell exponering för alemtuzumab för det ammande spädbarnet.

Översikt över alemtuzumab



Alemtuzumab är indicerat som sjukdoms-modifierande behandling i monoterapi för vuxna patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) för följande patientgrupper:

- Patienter med högaktiv sjukdom trots fullständig och adekvat behandling med åtminstone en sjukdomsmodifierande behandling (DMT) eller
- Patienter med snabb utveckling av svår skovvis förlöpande multipel skleros, definierat som två eller flera funktionsnedsättande skov under ett år, och en eller flera Gadolinium-laddande lesioner vid MRT av hjärnan eller en avsevärd ökning av T2-lesioner jämfört med en nyligen utförd MRT.

Denna guide har tagits fram som en del av utbildningsprogrammet för alemtuzumab och riktar sig till dig som är förskrivare och vårdpersonal och som är involverad i insättning och övervakning av alemtuzumab-behandling. Guiden ger ytterligare information om riskerna som är förenade med alemtuzumab och hjälper till att förbättra övervakningen och att vidta nödvändiga åtgärder hos patienter som behandlas. Se introduktionen nedan för att få en överblick av vad du kan förvänta dig av guiden:

1. En beskrivning av de viktigaste riskerna som är förenade med användning av alemtuzumab som kan inträffa i samband med infusionen eller vid ett senare tillfälle efter återbildning av lymfocyter.

Allvarliga infektioner

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Biverkningar som tidsmässigt uppträder i samband med eller kort efter infusion

- Myokardiell ischemi och hjärtinfarkt, alveolär lungblödning, hemorragisk stroke, halskärlsdissektion och trombocytopeni

Fördröjda autoimmuna tillstånd (enligt frekvens, högst till lägst)

- Tyreoidearubbningar
 - Immunologisk trombocytopeni (ITP)
 - Nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM)
 - Autoimmun hepatit
 - Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH)
 - Förvärvad hemofili A
 - Trombotisk trombocytopen purpura (TTP)
 - Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD)
 - Autoimmun encefalit (AIE)
2. Rekommendationer kring hur dessa risker kan minskas genom lämpligt patienturval, rådgivning, övervakning och behandling
 3. Ett avsnitt med vanliga frågor och svar (FAQ)

En checklista för förskrivare ska också användas vid initial alemtuzumabförskrivning och vid patientens uppföljningsbesök

Därutöver har en **Patientguide** och ett **Patientvarningskort** tagits fram och dessa ska ges till patienterna när behandlingen med alemtuzumab påbörjas.



Patientguide

Ska noggrant läsas igenom med din patient vid initial LEMTRADA-förskrivning och regelbundet vid uppföljningsbesök. Syftet är att utbilda patienterna avseende symtom på potentiella biverkningar. Patienterna ska vara medvetna om vikten av regelbunden provtagning och att vara uppmärksam på symtom för att omedelbart kunna kontakta sjukvården om symtom uppstår.

Patientvarningskort

Att användas för att informera all vårdpersonal som behandlar patienter om att patienten behandlats med alemtuzumab. Patienterna (eller närstående) bör alltid bära kortet med sig och visa det för vårdpersonal oavsett orsak till vårdkontakt.



Ovanstående material finns att rekvirera från Sanofi Medicinsk information via e-postadress infoavd@sanofi.com.

Observera att denna guide inte täcker alla de risker som är förenade med användning av alemtuzumab och att den inte ersätter produktresumén (SPC).

Introduktion till alemtuzumab



Behandling med alemtuzumab bör endast initieras och övervakas av en neurolog med erfarenhet av behandling av multipel skleros (MS)-patienter på sjukhus med tillgång till intensivvård.

Specialister och utrustning som krävs för snabb diagnos och hantering av biverkningar, särskilt myokardiell ischemi och hjärtinfarkt, halskärlsdissektion, hemorragisk stroke, autoimmuna tillstånd och infektioner, ska finnas tillgänglig.

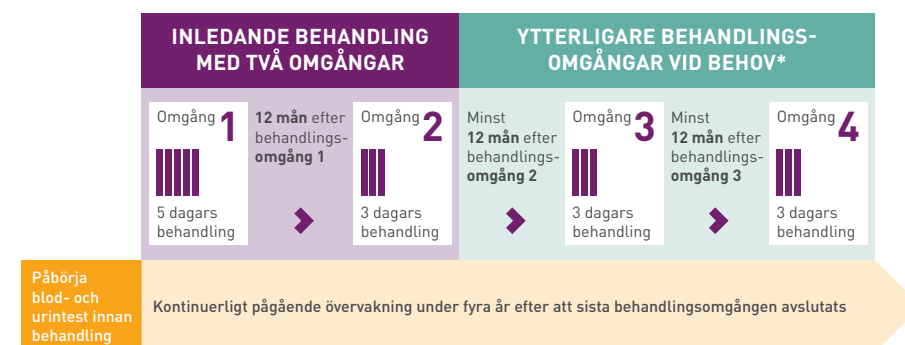
Resurser för hantering av cytokinfrisättningsyndrom, överkänslighets- och/eller anafylaktiska reaktioner ska finnas tillgänglig.

Det är viktigt att patienterna är införstådda med att de ska fortsätta med övervakningen, även om de mår bra och deras MS-sjukdom är väl kontrollerad.

Att skapa ett samarbete mellan dig, din patient och hens MS- vårdteam hjälper, tillsammans med noggrann genomgång av hur man använder verktygen i patientundervisning, din patient att följa upp de regelbundna testerna, upptäcka och rapportera tecken eller symtom så tidigt som möjligt och vid behov erhålla snabb och korrekt behandling.

Detaljerad beskrivning av övervakning beskrivs i avsnitt 3.

Figur 1 – Översikt över behandling med alemtuzumab



* **OBS:** En studie som följde patienter under 6 år efter första infusionen (behandlingsomgång 1) har visat på att en majoritet av patienterna inte behöver ytterligare behandling efter de 2 inledande behandlingsomgångarna.

Vilka är de främsta riskerna förenade med användning av alemtuzumab?



1. Allvarliga infektioner

(förekommer hos ≥ 1 av 10 patienter)

Alemtuzumab-behandling är förenat med risk för allvarliga infektioner, vilka kan inträffa veckorna efter behandling men kan även uppträda flera år senare. För att minimera risken är det viktigt att:

- Senarelägga insättning av behandlingen hos patienter med aktiv infektion tills den är fullständigt utläkt
- Screena patienter för HIV, utvärdera både aktiv och inaktiv ("latent") risk för tuberkulos med hänsyn till lokala riktlinjer, screena för hepatit B (HBV) och hepatit C (HCV)
- Screena för humant papillomvirus (HPV) hos kvinnliga patienter och upprepa screeningen årligen. Överväg vaccinering före behandlingsstart
- Överväg att patienterna slutför lokala vaccineringskrav minst 6 veckor före behandlingstart. Förmågan att generera ett immunsvär mot något vaccin efter behandling med alemtuzumab har inte studerats
- Innan behandling inleds kan utvärdering av cytomegalovirus-infektioner (CMV) immunologisk serostatus övervägas i enlighet med lokala riktlinjer
- Rekommendera kost för att förebygga listeriainfektion under två veckor före, under samt minst en månad efter infusionen. För att minska risken för infektion bör patienter som får alemtuzumab undvika intag av rått eller dåligt tillagat kött, mögel- och kittost och opastöriserade mejeriprodukter två veckor före, under, och i minst en månad efter infusion.
- Påbörja profylax mot herpesinfektion från och med den första behandlingsdagen och fortsätta i minst 1 månad efter varje behandlingsomgång
- Undvika samtidig behandling med andra immunomodulerande behandlingar.

2. Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

Sällsynta fall av PML (inkl dödsfall) har rapporterats hos MS-patienter efter behandling med alemtuzumab. Patienter som behandlas med alemtuzumab måste övervakas för symtom som kan tyda på PML. Viktiga riskfaktorer är tidigare immunosupprimerande behandling, särskilt andra MS-behandlingar med känd risk för att orsaka PML.

Innan insättning av behandling och vid återadministrering av alemtuzumab-behandling, ska en MRT utföras för att utvärdera tecken som kan tyda på PML. I förekommande fall bör ytterligare utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) och test av JC viralt DNA och upprepad neurologisk utvärdering utföras.

Läkaren ska vara särskilt uppmärksam på symtom som kan tyda på PML som patienten kanske inte märker (t.ex. kognitiva, neurologiska eller psykiska symtom).

3. Allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med infusion av alemtuzumab

Vid användning efter godkännande har sällsynta, allvarliga biverkningar, ibland med dödlig utgång rapporterats, som har tidsmässigt samband med infusion av alemtuzumab. I en majoritet av fallen var tid till uppkomst av dessa tillstånd inom 1–3 dagar efter infusionen av alemtuzumab. Reaktionen har uppträtt efter vilken dos som helst och även efter andra behandlingsomgångar. Dessa biverkningar inkluderade:

- Myokardiell ischemi och/eller hjärtinfarkt (ingen känd incidens)
- Alveolär lungblödning (ingen känd incidens)
- Hemorragisk stroke (ingen känd incidens)
- Halskärlsdissektion (ingen känd incidens)
- Trombocytopeni (förekommer hos < 1 av 10 patienter)

Patienterna som visar onormala vitala tecken, inklusive hjärtfrekvens och blodtryck, eller rapporterar plötsligt uppkomna symtom som stämmer med de ovan, ska uppmanas att omedelbart kontakta sjukvården. Se 'Avsnitt 3: Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning', för viktig information om instruktioner för infusion.

4. Fördröjda autoimmuna biverkningar

Behandling med alemtuzumab är förknippad med en risk för autoimmuna tillstånd som kan inträffa med en fördröjning på månader eller år efter infusion. Dessa inkluderar:

- Tyreoidearubbningar (förekommer hos ≥ 1 av 10 patienter)
- Immunologisk trombocytopeni (ITP) (förekommer hos < 1 av 10 patienter)
- Nefropatier, inklusive anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM) (förekommer hos < 1 av 100 patienter)
- Autoimmunhepatit (ingen känd incidens)
- Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)
- Förvärvad hemofili A (förekommer hos < 1 av 100 patienter)
- Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)
- Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD) (ingen känd incidens)
- Autoimmun encefalit (AIE) (påverkar < 1 av 100 patienter)

Dessa händelser kan vara allvarliga och leda till morbiditet och/eller mortalitet med högsta incidens vid 18–36 månader efter behandlingen, och kan i vissa fall uppträda efter övervakningsperioden på 48 månader.

Övervakning och tidig upptäckt kan förbättra utgången för patienter som drabbas av dessa händelser.

Det är viktigt att noggrant följa upp laboratorievärden och vara uppmärksam på tecken och symtom. Läs igenom följande avsnitt noggrant för att få en ökad förståelse för dessa risker. Se avsnitt 3: Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning, för viktig information om hur man reducerar riskerna vid alemtuzumab-behandling.

Tyreoidearubbningar

(förekommer hos ≥ 1 av 10 patienter)

Under kliniska prövningar har autoimmuna tyreoidearubbningar, inklusive hypertyreos och hypotyreos, rapporterats. Tyreoidearubbningar var mycket vanligt förekommande i kliniska prövningar, i de flesta fall lindriga till måttliga i svårighetsgrad. En del av patienterna fick övergående rubbningar som inte behövde behandlas. De flesta tyreoideasjukdomarna behandlades med konventionell medicinsk behandling men vissa patienter krävde kirurgisk behandling.

Det är viktigt att informera din patient om att det, beroende på typ av tyreoidearubbning, kan vara nödvändigt med livslång behandling.

- Tyreoideafunktionsprover så som nivåer av tyreoideastimulerande hormon (TSH) bör kontrolleras före insättande av behandling och därefter var tredje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen.
- Var dessutom uppmärksam på tecken och symtom på tyreoidearubbningar.
- Tyreoideasjukdom utgör en särskild risk hos kvinnor som blir gravida. Obehandlad tyreoideasjukdom kan skada det ofödda och det nyfödda barnet. Vid obehandlad hypotyreos under graviditet föreligger en ökad risk för missfall och skador på fostret, såsom mental retardation och dvärgväxt. Särskild försiktighet bör iakttas för gravida kvinnor med Basedows sjukdom (även kallad Graves sjukdom), eftersom tyreoideastimulerande hormonreceptor (TSH)-antikroppar hos modern kan överföras till ett växande foster och orsaka övergående neonatal Basedows sjukdom.

Immunologisk trombocytopeni (ITP) (förekommer hos < 1 av 10 patienter)

ITP är en autoimmun sjukdom vanligen förenad med autoantikroppar riktade mot trombocyterna. Se figur 2 för exempel på ITP. Symtom på ITP kan inkludera (men är inte begränsade till) benägenhet för blåmärken, blödningsbenägenhet, ovanligt riklig eller oregelbunden menstruation.

Dessa kliniska tecken på ITP kan uppkomma innan allvarlig blödning utvecklas. Det är inte heller ovanligt att se tecken och symtom på ITP strax efter en kontroll av trombocytantal.

ITP kan vara en allvarlig sjukdom som leder till morbiditet och mortalitet, och kan uppträda flera år efter behandlingen. I kliniska prövningar diagnostiserades och behandlades patienter med ITP i rätt tid och svarade i de flesta fall på första linjens behandling. Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på ITP enligt följande:

- Fullständig blodstatus med differentialräkning bör kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i 48 månader efter den sista infusionen
- Undersök patienten efter kliniska symtom på ITP
- Informera patienten om vikten av att lämna blodprover varje månad och behovet av att fortsätta under 48 månader efter sin sista infusion
- Utbilda patienten i hur man känner igen ITP-relaterade symtom och betona behovet av att förbli uppmärksam på dessa
- Vid misstänkt ITP ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. Allvarlig eller utbredd blödning är livshotande och kräver omedelbar vård

Den potentiella risken med fortsatt behandling med alemtuzumab efter förekomst av ITP är okänd.

Figur 2 – Exempel på ITP

Exempel på armar med benägenhet för eller omfattande blåmärken.

Placering: Detta kan förekomma var som helst på patientens kropp, inte bara armarna.



Exempel på ett ben med petekier och purpura

Petekier är små, spridda, "nålsticksliknande" prickar under huden som är röda, rosa eller lila.

Placering: Kan förekomma var som helst på patientens kropp.

Exempel på purpura under tungan.

Placering: Petekier och purpura kan förekomma på alla slemhinnor, inklusive var som helst i munnen (under tungan, i gommen, på kindens insida, tungan, tandköttet).



OBS: Dessa bilder är bara en guide för att visa exempel på blåmärken eller petekier. Patienten kan ha en mindre allvarlig typ av blåmärken eller petekier än dessa bilder och fortfarande ha ITP.

Nefropatier, inklusive anti-GBM-sjukdom (förekommer hos < 1 av 100 patienter)

Nefropati, inklusive anti-GBM-sjukdom, har i sällsynta fall rapporterats efter behandling med alemtuzumab hos patienter med MS i kliniska prövningar och uppkom vanligtvis inom 39 månader efter den sista behandlingen med alemtuzumab.

Kliniska manifestationer av nefropati kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri och/eller proteinuri. Även om det inte observerats i kliniska prövningar, kan alveolär blödning manifesterad som hemoptys förekomma vid anti-GBM-sjukdom (Goodpastures syndrom).

Eftersom patienten kan vara asymtomatisk, är det viktigt att ta regelbundna labbprover under minst 48 månader efter sista infusionen med alemtuzumab:

- Serumkreatininnivåer ska mätas innan insättande av behandling och därefter varje månad.
- Urinanalys med mikroskopi ska göras före insättande av behandling och därefter varje månad. För menstruerande kvinnor ska hänsyn tas till tidpunkten för urinanalys för att undvika falskt positiva resultat. Efter denna 48-månadersperiod, bör ytterligare tester göras om kliniska fynd, indikativa för nefropatier förekommer.
- Observation av kliniskt signifikanta förändringar i serumkreatinin jämfört med utgångsvärdet, oförklarlig hematuri och/eller proteinuri ska omedelbart föranleda ytterligare bedömning med avseende på nefropatier, inklusive remittering till nefrolog. Tidig upptäckt och behandling kan minska risken för allvarligt utfall.
- Anti-GBM-sjukdom är livshotande om den inte behandlas och kräver därför omedelbar vård. Utan omedelbar behandling kan patienten snabbt utveckla njursvikt som kräver dialys och/eller transplantation och kan vara livshotande.

Autoimmun hepatit (ingen känd incidens)

Autoimmun hepatit som ger kliniskt signifikant leverskada, inklusive dödsfall, har i sällsynta fall rapporterats vid behandling med alemtuzumab efter godkännande.

Patienter ska informeras om symtomen på leverskada. Om en patient visar kliniska tecken eller symtom som tyder på leversjukdom, t.ex. förstorad lever, angiom, ascites, oförklarligt illamående, kräkningar, buksmärtor och/eller svullnad, smärta i lederna, trötthet, anorexia eller gulsot och/eller mörkfärgad urin, ska autoimmun hepatit övervägas som differentialdiagnos.

Hemofagocytisk lymfohistiocytos (HLH) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)

Detta systemiskt inflammatoriska syndrom har, efter godkännandet, i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med alemtuzumab. Det är förknippat med hög dödlighet om det inte upptäcks tidigt och behandlas.

Tecken och symtom på HLH är hög och ihållande feber, utslag, hepatomegali, pancytopeni och lymfadenopati. Patienter ska informeras om dessa symtom på HLH. Överväg att remittera patienter till specialist för utvärdering om du misstänker att de har utvecklat HLH.

Förvärvad hemofili A (förekommer hos < 1 av 100 patienter)

Fall av förvärvad hemofili A har rapporterats i både kliniska prövningar och efter marknadsföring.

Patienten ska omedelbart söka akutvård vid tecken eller symtom på oförklarlig och massiv blödning från skärsår eller skador, efter operation eller tandläkarbesök, många stora eller djupa blåmärken, ovanlig blödning i samband med vaccination, smärta eller svullnade leder, hematuri eller blodtillblandad avföring.

Trombotisk trombocytopen purpura (TTP) (förekommer hos < 1 av 1 000 patienter)

Fall av TTP, som kan ha dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med alemtuzumab efter marknadsföring.

TTP är ett allvarligt tillstånd som kräver omedelbar utvärdering och behandling. TTP karakteriseras av trombocytopeni, mikroangiopatisk hemolytisk anemi, neurologiska symtom, feber och nedsatt njurfunktion. TTP är förknippat med hög sjuklighet och dödlighet om det inte hittas och behandlas tidigt.

Vuxendebut av Stills sjukdom (AOSD) (ingen känd frekvens)

Vid användning efter godkännandet har AOSD rapporterats hos patienter som behandlats med alemtuzumab.

AOSD är ett sällsynt inflammatoriskt tillstånd som kräver akut utredning och behandling. Patienter med AOSD kan ha en kombination av följande tecken och symtom: feber, artrit, hudutslag och leukocytos i frånvaro av infektioner, maligniteter och andra reumatiska tillstånd. Om ingen alternativ etiologi för dessa symtom och tecken kan fastställas, överväg att avbryta behandlingen tillfälligt eller avsluta behandlingen med LEMTRADA.

Autoimmun encefalit (påverkar < 1 av 100 patienter)

Fall av autoimmun encefalit har rapporterats hos patienter som behandlats med alemtuzumab.

Autoimmun encefalit kännetecknas av subakut debut (med snabb progression över månader) av minnesnedsättning, förändrat sinnestillstånd eller psykiatriska symtom, i allmänhet i kombination med nya fokala neurologiska statusfynd och krampanfall. Patienter med misstänkt autoimmun encefalit bör genomgå magnetkameraundersökning (MR), EEG, lumbalpunktion och serologisk testning för lämpliga biomarkörer (t.ex. neurala autoantikroppar) för att bekräfta diagnos och utesluta andra orsaker.

Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning



Tabell 1 – Översikt över rekommenderad premedicinering för att minska risken för biverkningar

	Före infusion
Premedicinering	• Kortikosteroider ska ges omedelbart före administreringen, under de 3 första dagarna av varje behandlingsomgång (1 000 mg metylprednisolon eller motsvarande) • Överväg premedicinering med antihistaminer och/eller antipyretika • Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till alla patienter från och med den första dagen av varje behandlingsomgång och fortsätta i minst 1 månad efter behandlingen med alemtuzumab (200 mg aciklovir två gånger dagligen eller motsvarande)

Tabell 2 – Översikt över förebyggande peri-infusion och rekommendationer till övervakning

	Före infusion	Under infusion	Efter infusion
EKG och vitalparametrar, inklusive mätning av hjärtfrekvens och blodtryck	• Kontrollera vitalparametrar, inklusive mätning av hjärtfrekvens och blodtryck • Bas EKG	• Kontinuerlig/frekvent monitorering av hjärtfrekvens, blodtryck och övergripande klinisk status minst varje timme • Avbryt omedelbart behandlingen vid allvarlig biverkan under infusionen eller om patienten visar kliniska tecken och/eller symtom tydande på utveckling av en allvarlig biverkan	
Trombocytantal	• Utgångsvärde för trombocytantal		• Trombocytantal ska kontrolleras direkt efter infusionen på dag 3 och 5 under första behandlingsomgången, och även dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång
Observation			• Observation ska alltid ske under minst 2 timmar efter infusionen avslutats (även på symtomfria patienter). Patienter som uppvisar tecken på allvarlig biverkning ska omedelbart erhålla adekvat behandling och vård för tillståndet. Patienter som utvecklar symtom som eventuellt skulle kunna utvecklas till en potentiellt allvarlig biverkning ska observeras till dess att symtomen har försvunnit (förlängd monitorering, sjukhusvistelse ska övervägas).

EKG = elektrokardiogram

Tabell 3 – Översikt för att minska risken för fördröjda autoimmuna biverkningar

	Före infusion	Efter infusion (varje månad) I minst 48 månader	Efter infusion (var 3:e månad) Under en period på 48 månader
Övervakning	• Thyroidea-funktionstest, såsom TSH • Fullständig blodstatus med differentialräkning • Serumkreatinin • Urinalys med mikroskopi • Serum-transaminaser	• Fullständig blodstatus med differentialräkning • Serumkreatinin • Urinalys med mikroskopi • Serum-transaminaser	• Tyroideafunktions-test, såsom TSH

TSH = tyreoidastimulerande hormon

Det är viktigt att, tillsammans med din patient, planera och följa upp patientens periodiska uppföljning – utvärdera testresultat och att vara fortsatt vaksam för symtom på biverkningar.

Det är oerhört viktigt att du säkerställer att patienten är införstådd med att hen förbinder sig till minst 48 månaders test-uppföljning efter den sista alemtuzumab-infusionen, även om hen mår bra och hens MS-sjukdom är väl kontrollerad.

- Gå igenom patientguiden och bipacksedeln för alemtuzumab med din patient före insättande och regelbundet vid återbesök. Patienterna måste informeras om risker och fördelar med behandlingen innan behandlingen inleds. Påminn patienten om att vara uppmärksam på symtom på autoimmuna sjukdomar även efter den 48 månader långa uppföljningsperioden, och att omedelbart kontakta sjukvården vid oro.
- Uppmuntra patienten att alltid bära med sig sitt Patientvarningskort. Patienterna ska visa Patientvarningskortet när de träffar en behandlande läkare oavsett orsak till kontakt och särskilt vid akuta sjukfall.

Exponering av alemtuzumab vid graviditet

Även om det finns begränsat med data från användning av alemtuzumab hos gravida kvinnor skulle alemtuzumab kunna passera placentabarriären och eventuellt utgöra en risk för fostret. Alemtuzumab ska därför endast administreras under graviditet då du bedömer att de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret.

Kvinnor i fertil ålder ska använda effektiva preventivmedel under en behandlingsomgång med alemtuzumab samt under minst 4 månader efter varje behandlingsomgång.

Eftersom det är möjligt att alemtuzumab utsöndras i bröstmjolk, rekommenderas inte amning under behandling med alemtuzumab samt under 4 månader efter den sista infusionen i varje behandlingsomgång. Dock kan fördelarna med att få immunitet genom bröstmjolk uppväga riskerna för potentiell exponering för alemtuzumab för det ammande spädbarnet.

Vanliga frågor och svar (FAQ)



Patienter som behandlas med alemtuzumab löper högre risk än genomsnittsbefolkningen att få de biverkningar som nämns i denna guide. Överväg följande steg för att minska risken för dessa biverkningar innan förskrivning av alemtuzumab.

Kontraindikationer

Vad gör jag om min patient har en infektion när jag vill påbörja en behandlingsomgång med alemtuzumab?

Du bör skjuta upp insättandet av behandling med alemtuzumab till patienter med allvarlig aktiv infektion tills infektionen är helt utläkt. Alemtuzumab-behandling är kontraindicerat vid HIV-infektion.

Vilka är kontraindikationerna för alemtuzumab-behandling?

Ge inte alemtuzumab till en patient som:

- är överkänslig mot alemtuzumab eller mot något hjälpämne som anges i produktresumé (SPC) avsnitt 6.1
- har HIV-infektion
- har allvarlig aktiv infektion tills den är helt utläkt
- har okontrollerad hypertoni
- har halskärlsdissektion i anamnesen
- har stroke i anamnesen
- har angina pectoris eller hjärtinfarkt i anamnesen
- har känd koagulopati, eller patienter som står på medicinering med trombocythämmande läkemedel eller antikoagulantia
- har andra samtidiga autoimmuna sjukdomar (förutom MS)

Behandling

Hur administreras alemtuzumab och hur lång tid tar infusionen?

Alemtuzumab administreras som intravenös infusion under två behandlingsomgångar. Den första behandlingsomgången består av en daglig infusion under en period av 5 på varandra följande dagar. Den andra behandlingsomgången administreras 12 månader senare och består av en daglig infusion under en period av 3 på varandra följande dagar. Vid sjukdomsaktivitet, definierad av kliniska fynd eller bildfynd kan ytterligare tredje och fjärde behandlingsomgång övervägas och består av en daglig infusion under en period av 3 på varandra följande dagar som administreras minst 12 månader efter tidigare behandlingsomgång.

Om en infusionsrelaterad reaktion uppstår ska lämplig symtomatisk behandling ges efter behov. Om allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inträffar, ska infusionen omedelbart avbrytas.

Utför klinisk utvärdering av patienten genom att läsa biverkningsprofilen för alemtuzumab innan behandlingen återupptas. Överväg att sätta ut behandlingen med alemtuzumab permanent om patienten riskerar att få allvarliga kliniska biverkningar (se avsnitt 3 för ytterligare information).

Anafylaktiska reaktioner eller allvarliga reaktioner är sällsynt rapporterade jämfört med infusionsrelaterade reaktioner. Resurser för behandling av anafylaxi eller allvarliga reaktioner måste finnas tillgängliga.

Du bör vara medveten om patientens potentiella kardiovaskulära och cerebrovaskulära riskfaktorer, lungsjukdomar och samtidig användning av andra läkemedel för att snabbt mildra infusionsrelaterade reaktioner.

Finns det någon profylaktisk behandling som bör tas?

Patienten ska premedicineras med kortikosteroider (1 000 mg metylprednisolon eller motsvarande) omedelbart före administrering av alemtuzumab under de första 3 dagarna i varje behandlingsomgång. Dessutom kan premedicinering med antihistaminer och/eller anti-pyretika före administrering av alemtuzumab övervägas.

Oral profylax mot herpesinfektion ska administreras till samtliga patienter under behandlingen och under minst en månad efter behandlingen. I kliniska prövningar administrerades 200 mg aciklovir (eller motsvarande) två gånger dagligen till patienterna.

Uppföljning av biverkningar

Vilka laboratorieprover behöver kontrolleras innan behandling med alemtuzumab påbörjas?

De prover som behöver kontrolleras är:

- Fullständig blodstatus med differentialräkning
- Serumtransaminaser
- Serumkreatinin
- Urinanalys med mikroskopi
- Tyreoideafunktionsprover, t.ex. TSH

Ska jag fortsätta kontrollera laboratorieprover under och efter behandling med alemtuzumab? Under hur lång tid?

Ja. Provtagning påbörjas innan behandlingen påbörjas (utgångsvärde) och proverna ska fortsätta att kontrolleras under minst 48 månader efter den sista infusionen. Information om vilka prover som ska kontrolleras, när och under hur lång tid finns i avsnitt 3 'Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning'.

Hur länge ska patienten observeras efter att ha fått en alemtuzumab-infusion?

Patienter ska observeras i minst 2 timmar efter en behandling. Patienter som visar kliniska symtom som tyder på utveckling av en allvarlig biverkan ska monitoreras noggrant till dess att symtomen gått över och förlängd sjukhusvistelse övervägas vid behov.

När ska blodstatus tas?

Fullständig blodstatus (utgångsvärde) ska tas innan infusion. Trombocyttantal ska också kontrolleras direkt efter infusionen på dag 3 och dag 5 under första behandlingsomgången, och på dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång.

Hantering av biverkningar

Vilka är tecken och symtom på allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med infusion?

Patienter som utvecklar onormala kliniska symtom som inkluderar blodtryck, bröstsmärta, nacksmärta, ansiktsförflamning, andnings-svårigheter, svår dyspné, svår huvudvärk, kraftlöshet på ena sidan, svårigheter att prata, hostar blod eller får blåmärken, ska utvärderas omedelbart. Patienterna ska instrueras att omedelbart söka akut vård om dessa symtom inträffar.

Hur ska jag behandla en patient med allvarliga biverkningar som har tidsmässigt samband med alemtuzumab-infusion?

Det är viktigt att övervaka patienten för myokardiell ischemi och infarkt, alveolär lungblödning, hemorragisk stroke, halskärlsdissektion och trombocytopeni. Utför kontinuerlig/frekvent monitorering av hjärtfrekvens, blodtryck och övergripande klinisk status på patienten innan behandlingen och därefter regelbundet. Det rekommenderas att trombocyttantal kontrolleras efter infusionen på dag 3 och dag 5 under första behandlingsomgången, och på dag 3 under varje efterföljande behandlingsomgång. Se ytterligare information i avsnitt 3: 'Sammanfattning av rekommenderad patientuppföljning.'

Vilka är tecknen och symtomen på immunologisk trombocytopeni (ITP)?

Symtom på ITP kan inkludera (men är inte begränsade till) benägenhet för blåmärken, petekier, spontan mukokutan blödning (t.ex. epistaxis, hemoptys), riklig eller oregelbunden menstruation. Dessa kliniska tecken på ITP kan uppkomma innan allvarlig blödning utvecklas. Lågt antal trombocyter eller kliniskt signifikanta förändringar från utgångsvärdet, kan också vara ett tecken på ITP. Se ytterligare information i figur 2.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt ITP?

Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på ITP så att patienten diagnostiseras och behandlas i rätt tid. Därför ska fullständig blodstatus med differentialräkning kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen.

Vid misstänkt ITP ska trombocyträkning omgående göras. Om ITP konfirmeras ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. Allvarlig eller utbredd blödning är livshotande och kräver omedelbar vård.

Vilka symtom kan vara förenade med nefropati, t.ex. anti-glomerulär basalmembranssjukdom (anti-GBM)?

Manifestationer av nefropati kan omfatta förhöjt serumkreatinin, hematuri och/eller proteinuri. Även om det inte observerats i kliniska provningar, kan alveolär blödning manifesterad som hemoptys inträffa vid anti-GBM-sjukdom. Eftersom patienten kan vara asymtomatisk, är det viktigt att ta regelbundna labbprover (serumkreatinin och urinalys med mikroskopi).

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt nefropati?

Observation av kliniskt signifikanta förändringar från utgångsvärdet av serumkreatinin, oförklarlig hematuri och /eller proteinuri ska föranleda ytterligare utredning avseende nefropati inklusive omedelbar remiss till specialist. Tidig upptäckt och behandling av nefropatier kan minska risken för allvarligt utfall.

Vilka är tecknen och symtomen på autoimmun hepatit?

Symtomen på autoimmun hepatit kan vara ökning av leverenzymvärden och symtom som tyder på leversjukdom (t.ex. oförklarligt illamående, kräkningar, magsmärter, trötthet, anorexi, eller gulsot och/eller mörkfärgad urin).

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt autoimmun hepatit?

Leverfunktionstest ska utföras regelbundet. Vid konstaterad leverskada, ska medicinska åtgärder sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till specialist. Tidig upptäckt och behandling av leverskada, inklusive autoimmun hepatit, kan minska risken för allvarligt utfall.

Vilka är tecknen och symtomen på Hemofagocytisk lymfocytos (HLH)?

Bland tecken och symtom på HLH syns hög och ihållande feber, utslag, hepatomegali, pancytopeni och lymfadenopati.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt HLH?

Utför regelbunden laboratorietestning och patienter som utvecklar tidiga manifestationer av patologisk immunaktivering bör utvärderas omedelbart och en diagnos av HLH övervägas.

Vilka är tecknen och symtomen på förvärvad hemofili A?

Patienter ska omedelbart söka medicinsk vård vid tecken eller symtom på oförklarlig och massiv blödning från skärsår eller skador, efter operation eller tandläkarbesök, många stora eller djupa blåmärken, ovanlig blödning i samband med vaccination, smärta eller svullnade leder, hematuri eller blodfylld avföring.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt förvärvad hemofili A?

Fullständigt blodstatus ska genomföras regelbundet och koagulationsutredning inklusive aktiv partiell tromboplastintid (aPTT) måste göras på alla patienter med symtom på förvärvad hemofili A. Vid en förlängd aPTT ska patient hänvisas till en hematolog.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt TTP?

Det är viktigt att följa upp samtliga patienter med avseende på TTP så att patienten diagnostiseras och behandlas i rätt tid. Därför ska fullständig blodstatus kontrolleras före insättande av behandling och därefter varje månad i minst 48 månader efter den sista infusionen.

Vid misstänkt TTP ska trombocyträkning omgående göras. Om TTP bekräftas ska lämplig medicinsk behandling sättas in omedelbart, inklusive omedelbar remittering till hematolog. TTP är livshotande och kräver omedelbar vård.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt AOSD?

AOSD är ett sällsynt inflammatoriskt tillstånd som kräver akut utredning och behandling. Om ingen alternativ etiologi för dessa symtom och tecken kan fastställas, överväg att avbryta behandlingen tillfälligt eller avsluta behandlingen med LEMTRADA.

Hur ska jag behandla en patient med misstänkt AIE?

Patienter med misstänkt autoimmun encefalit bör genomgå magnetkameraundersökning (MR), EEG, lumbalpunktion och serologisk testning för lämpliga biomarkörer (t.ex. neurala autoantikroppar) för att bekräfta diagnos och utesluta andra orsaker.

Rådgivning gällande graviditet, preventivmedel och amning

Bör kvinnliga patienter använda preventivmedel?

Det finns ingen fastställd tidsperiod för hur lång tid efter behandling med alemtuzumab som graviditet kan antas vara säker. Dock har en konservativ rekommendation för fertila kvinnor att använda effektivt preventivmedel under 4 månader efter varje avslutad behandlingskur med alemtuzumab inkluderats i godkänd produktresumé. Fertila kvinnor bör därför använda ett effektivt preventivmedel under behandlingen och under 4 månader efter varje avslutad behandlingskur med alemtuzumab.

Är det möjligt att administrera alemtuzumab under graviditet?

Alemtuzumab ska administreras under graviditet endast då de potentiella fördelarna överväger den eventuella risken för fostret. Det är känt att humant immunoglobulin (IgG) passerar placentabarriären. Alemtuzumab skulle därför kunna passera placentabarriären och eventuellt utgöra en risk för fostret. Det är inte känt om alemtuzumab kan orsaka fosterskador när det ges till gravida kvinnor eller om det kan påverka reproduktionsförmågan.

Tyreoidearubbningar innebär särskilda risker för gravida kvinnor. Vid obehandlad hypotyreos under graviditet föreligger en ökad risk för missfall och skador på fostret, såsom mental retardation och dvärgväxt. Hos mödrar med Graves sjukdom (även kallad Basedows sjukdom) kan tyreoidestimulerande hormonreceptor (TSH)- antikroppar hos modern överföras till ett växande foster och orsaka övergående neonatal Graves sjukdom.

Om en kvinna vill bli gravid, hur länge bör hon vänta efter en behandlingsomgång med alemtuzumab?

Kvinnor bör använda tillförlitligt preventivmedel och vänta med att försöka bli gravida i minst 4 månader efter varje behandlingsomgång med alemtuzumab. Man bör beakta att fullständig behandling med alemtuzumab består av två behandlingsomgångar med 12 månaders mellanrum. Kvinnor i fertil ålder bör informeras om detta och uppmanas till att inte avbryta användning av preventivmedel mellan behandlingsomgångarna.

Kommer alemtuzumab att påverka kvinnans eller mannens framtida fertilitet?

Det finns inte tillräckliga kliniska säkerhetsdata om effekterna av alemtuzumab på fertilitet. I en delstudie på 13 manliga patienter som behandlades med alemtuzumab (behandlade med antingen 12 mg eller 24 mg) sågs inga tecken på aspermi, azoospermi, bestående minskat antal spermier, motilitetsstörningar eller en ökning av morfologiska abnormiteter hos spermerna. Det är känt att CD52 förekommer i re-produktiv vävnad hos människa och gnagare. Även om djurdata inte har visat någon direkt effekt på fertiliteten hos humaniserade hanmöss (se avsnitt 5.3 i produktresumén), är en eventuell påverkan på fertiliteten hos människa under exponeringstiden okänd baserat på samlade tillgängliga data.

Bör en patient som ammar genomgå en behandlingsomgång med alemtuzumab?

Det är inte känt om alemtuzumab utsöndras i bröstmjolk. Eftersom en risk för det ammande barnet inte kan uteslutas, bör amning avbrytas under varje behandlingsomgång med alemtuzumab samt under 4 månader efter den sista infusionen i varje behandlingsomgång. Dock kan fördelarna med att få immunitet genom bröstmjolk uppväga riskerna för potentiell exponering för alemtuzumab för spädbarnet.

Vaccinationer

Vilka överväganden bör göras avseende vaccinationer då behandling med alemtuzumab övervägs?

Eftersom säkerheten hos immunisering med levande vacciner efter alemtuzumab-behandling inte har studerats, bör levande vacciner inte administreras till patienter som nyligen har behandlats med alemtuzumab.

Det rekommenderas att patienterna är fullt vaccinerade (enligt nationella riktlinjer) minst 6 veckor innan behandlingen med alemtuzumab påbörjas. Varicella zoster virus (VZV)-vaccination bör övervägas till antikroppsnegativa patienter före behandling med alemtuzumab.

Anteckningar

LEMTRADA®
alemtuzumab^{12mg}_{IV}