



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in handel brengen van het geneesmiddel LEMTRADA®. Het verplichte plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van LEMTRADA® te waarborgen (RMA gewijzigde versie 09/2018).

LEMTRADA®
alemtuzumab^{12mg}

Handleiding voor gezondheidszorgbeoefenaars

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie: Lees aandachtig de SPK (in bijlage) vooraleer Lemtrada® voor te schrijven en/of te gebruiken. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SPK is beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel

SANOFI GENZYME 

Doel van dit materiaal (RMA of risicobeperkende activiteiten):

Deze informatie maakt deel uit van het Belgische risicobeheerplan dat informatiemateriaal ter beschikking stelt aan gezondheidszorgbeoefenaars (en patiënten). Deze bijkomende risicobeperkende activiteiten hebben als doel een veilig en doeltreffend gebruik van Lemtrada® te waarborgen en moeten volgende belangrijke onderdelen bevatten:

- > Samenvatting van de productkenmerken
- > Een handleiding voor gezondheidszorgbeoefenaars
- > Een checklist voor de voorschrijvers
- > Een handleiding voor de patiënt
- > Een patiëntenwaarschuwingskaart

De handleiding voor gezondheidszorgbeoefenaars moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

1. Een beschrijving van de onmiddellijke en vertraagde risico's in verband met het gebruik van LEMTRADA® die zich vele jaren na de behandeling kunnen voordoen en die ernstig of levensbedreigend kunnen zijn, waaronder:
 - Ernstige infecties
 - Auto-immuunaandoeningen
 - > Schildklierafwijkingen
 - > Immun trombocytopenische purpura (ITP)
 - > Nefropathieën, waaronder antiglomerulaire basaalmembraanziekte (anti-GBM-ziekte)
2. Aanbevelingen over hoe deze risico's te verminderen aan de hand van aangepaste raadgevingen aan, opvolging en management van de patiënt
3. Een rubriek "Veel gestelde vragen"

De checklist voor de voorschrijvers moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

1. Lijst van testen die dienen uitgevoerd te worden bij de initiële screening van de patiënt
2. Vaccinatieschema welke ten laatste 6 weken voor aanvang van de behandeling volbracht moet zijn
3. Toedienen van premedicatie, nazicht van de algemene gezondheidstoestand, uitsluiten van zwangerschap en nazicht van anticonceptie juist voor aanvang van de behandeling
4. Biologische monitoring gedurende de behandeling en gedurende 4 jaar na de laatste behandeling
5. Een specifieke verwijzing dat de patiënt werd geïnformeerd over en het risico begrijpt op ernstige auto-immuunaandoeningen, infecties en kwaadaardige aandoeningen, en de maatregelen om deze risico's te minimaliseren

De handleiding voor de patiënt dient de volgende belangrijke informatie te bevatten:

1. Een beschrijving van de risico's die met het gebruik van LEMTRADA® gepaard gaan, namelijk:
 - > Immuun Trombocytopenische Purpura (ITP)
 - > Nefropathieën, waaronder de antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte
 - > Schildklierandoeningen
 - > Ernstige Infecties
2. Een beschrijving van klachten en symptomen van risico's op auto-immuunaandoeningen
3. Een beschrijving van wat het beste kan worden gedaan als de klachten en symptomen van deze risico's zich openbaren (zoals: Hoe kunt u uw artsen bereiken)
4. Aanbevelingen voor de planning van het opvolgingsschema

De patiëntenwaarschuwingskaart moet de volgende belangrijke boodschappen bevatten:

1. Een waarschuwingsboodschap voor de gezondheidszorgbeoefenaars die de patiënt om het even wanneer behandelen, inclusief in "spoed"-omstandigheden, waarin staat dat de patiënt met LEMTRADA® werd behandeld
2. Dat een behandeling met LEMTRADA® het risico kan verhogen op:
 - > Immuun Trombocytopenische Purpura (ITP)
 - > Nefropathieën, waaronder de antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte
 - > Schildklierandoeningen
 - > Ernstige Infecties
3. Contactgegevens van de voorschrijver van LEMTRADA®

Deze **HCP-gids** werd ontwikkeld als deel van het educatief programma voor LEMTRADA® en is bedoeld voor HCP's die behandeling met LEMTRADA® beginnen en er toezicht op uitoefenen. Deze gids is bedoeld om het beheer van LEMTRADA® te verbeteren door positief gepaste acties te beïnvloeden.

Een **Checklist voor de voorschrijver** moet ook gebruikt worden bij het eerste uitschrijven van een recept voor LEMTRADA® en bij opvolgingsbezoeken voor patiënten.

Daarnaast werd een **handleiding voor de patiënt** en een **patiëntenwaarschuwingskaart** ontwikkeld die u aan patiënten moet geven wanneer zij beginnen met de LEMTRADA®-behandeling.

- > **Handleiding voor de patiënt:** moet zorgvuldig met uw patiënt overlopen worden bij het eerste uitschrijven van het recept, en op regelmatige basis bij opvolgingsbezoeken. Het is erop gericht om patiënten bewust te maken over de symptomen van auto-immuunaandoeningen en ernstige infecties, over de nood om de testen op te volgen, om waakzaam te zijn op symptomen en om onmiddellijk medische hulp in te roepen moesten deze zich voordoen.
- > **Patiëntenwaarschuwingskaart:** een samenwerkingshulpmiddel om eventuele HCP's die patiënten behandelen die LEMTRADA® krijgen informatie te bieden. De patiënt (of zorgverleners, waar gepast) moet deze kaart bij zich dragen en te allen tijde aan eventuele HCP's tonen.

U dient zich ervan bewust te zijn dat deze gids niet alle risico's van het gebruik van LEMTRADA® beslaat en geen vervanging is van de Samenvatting van productkenmerken (SPK).

Inhoudsopgave

1> Introductie LEMTRADA®	06
2> Wat zijn de risico's verbonden aan het gebruik van LEMTRADA®?	08
3> Management van patiënten behandeld met LEMTRADA®	12
4> Veel gestelde vragen	13

1> Introductie LEMTRADA®

LEMTRADA is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS), vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken.

LEMTRADA® is een monoklonaal antilichaam dat intraveneus wordt toegediend. Het bindt zich aan CD52, een antigeen dat in hoge mate aanwezig is op het oppervlak van T-lymfocyten (CD3+), B-lymfocyten (CD19+) en in mindere mate op het oppervlak van NK-cellen (natural killer-cellen), monocytën en macrofagen.

Het mechanisme waarmee LEMTRADA® therapeutische invloeden uitoefent bij MS is nog niet geheel opgehelderd. Echter, onderzoeksresultaten wijzen op immunomodulerende effecten via depletie en repopulatie van lymfocyten, waaronder:

- > Veranderingen in aantal en eigenschappen van sommige sub-sets van lymfocyten na de behandeling.
- > Een relatieve toename van regulatoire T-cellen.
- > Een relatieve toename van geheugen T- en B-lymfocyten.
- > Voorbijgaande effecten op componenten van aangeboren immuniteit (d.w.z. neutrofielen, macrofagen, NK-cellen).

Het gebruik van alemtuzumab is in verband gebracht met het risico op ernstige infectie en auto-immuun aandoeningen. Auto-immuun aandoeningen kunnen vele jaren na de behandeling optreden en kunnen ernstig of levensbedreigend zijn.

LEMTRADA® moet voorgeschreven en begeleid worden door een neuroloog met ervaring in de behandeling van patiënten met multiple sclerose (MS).

Teneinde de mogelijke risico's en bijwerkingen van LEMTRADA® tot een minimum te beperken, moeten voorschrijvers en patiënten zich houden aan een 48-maanden (4 jaar) follow-up na de laatste infusie van LEMTRADA®. Het is belangrijk dat patiënten begrijpen dat ze moeten doorgaan met de controles, ook al voelen ze zich goed en is hun MS onder controle.

Wanneer u een partnerschap aangaat met uw patiënt en zijn/haar MS medisch team en daarbij zorgvuldig overloopt hoe het educatief materiaal voor de patiënten te gebruiken, zal dit uw patiënt helpen om:

- > De periodieke onderzoeken te blijven ondergaan.
- > Symptomen en klachten tijdig te herkennen en te melden.
- > Wanneer nodig snel de juiste behandeling te krijgen.

Zie voor meer bijzonderheden de rubriek in deze handleiding met de titel Management van patiënten behandeld met LEMTRADA®.

Om een beter begrip te krijgen van de duur van de effecten van de behandeling en de lengte van de vereiste follow-up, kan u de figuur 1 en tabel 1 raadplegen.

Figuur 1 - Overzicht van LEMTRADA®-behandeling voor auto-immuunaandoeningen



*OPMERKING: Een onderzoek waarbij patiënten 6 jaar werden gevolgd na hun eerste infusie (Behandelingskuur 1) toonde aan dat het merendeel na de eerste 2 behandelingskuren geen verdere behandeling nodig heeft.

Tabel 1 - Overzicht van toezicht op LEMTRADA®

Auto-immuun aandoeningen	Laboratorium-onderzoek	Voorafgaand aan de behandeling	Elke maand	Elke 3 maanden	Tot 48 maand na de laatste infusie
Schildklier-afwijkingen	Schildklierfunctietest, zoals niveau van thyroïdstimulerend hormoon (TSH)	x	-	x	x
ITP en andere cytopeniën	Compleet bloedbeeld met differentiële telling	x	x	-	x
Nefropathieën, waaronder anti-GBM-ziekte	Serumcreatinine Urineanalyse met microscopie	x	x	-	x

2> Wat zijn de risico's verbonden aan het gebruik van LEMTRADA®?

U dient zich ervan bewust te zijn dat deze handleiding niet alle risico's van het gebruik van LEMTRADA® beslaat en geen vervanging is van de SPK.

Ernstige infecties

Gebruik van LEMTRADA® gaat gepaard met risico op ernstige infecties. Om het risico te verminderen, is het belangrijk om:

- > De behandeling uit te stellen wanneer een actieve infectie aanwezig is, tot deze verholpen is
- > Te screenen voor HIV, evalueren van zowel actieve als inactieve ("latente") tuberculoserisico's volgens plaatselijke richtlijnen, te screenen voor hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV)
- > Te screenen voor humaan papillomavirus (HPV) en deze screening jaarlijks herhalen. Overweeg vaccinatie voorafgaand aan de behandeling
- > Voltooi het vaccinatieprogramma minstens 6 weken voorafgaand aan het begin van de behandeling
- > Beveel een dieet aan ter preventie van listeriose, en dit twee weken voorafgaand, tijdens en voor minstens 1 maand na het infuus. Zie ook "Aanbevelingen inzake de problematiek van listeriose bij specifieke en kwetsbare doelgroepen" van de Hoge Gezondheidsraad via <https://www.health.belgium.be/nl/advies-9311-listeriose>.
- > Op de eerste dag van de behandeling moet profylaxe met een antiherpesmiddel worden gestart, en hiermee moet minimaal 1 maand na elke behandelingskuur worden doorgedaan.
- > Vermijd gelijktijdige behandelingen met andere immuunmodulerende middelen

Auto-immuunaandoeningen

Het gebruik van LEMTRADA® gaat gepaard met het risico op auto-immuunaandoeningen, in volgorde van frequentie (van meest tot minst voorkomend):

- > Schildklierandoeningen
- > Immune Trombocytopenische Purpura (ITP)
- > Nefropathieën, waaronder de antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte

Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn, tot morbiditeit en/of mortaliteit leiden en vele jaren na de behandeling optreden. Opsporing van bijwerkingen en vroegtijdige ontdekking kan de prognose bij patiënten die deze bijwerkingen krijgen, verbeteren.

Het is belangrijk **om de labwaarden nauwkeurig te controleren en alert te zijn voor klachten en symptomen**. Lees de volgende rubrieken aandachtig door om een beter inzicht in deze risico's te krijgen.

a. Schildklierafwijkingen

Bij klinisch onderzoek zijn er auto-immuunschildklierandoeningen gemeld, waaronder hyperthyroïdie en hypothyroïdie.

Schildklierandoeningen kwamen in klinisch onderzoek vaak voor; de meeste waren licht tot matig ernstig en traden op tot en met 48 maanden na de eerste blootstelling aan LEMTRADA®. De meeste schildklierandoeningen werden behandeld met conventionele medische therapie; enkele patiënten moesten geopereerd worden.

- > De schildklierfunctie moet onderzocht worden, aan de hand van bijvoorbeeld het gehalte van het schildklierstimulerend hormoon (TSH), en vóór aanvang van de behandeling en daarna elke 3 maanden gedurende 48 maanden na de laatste infusie. Wanneer het TSH gehalte afwijkend is, moeten vrije T3 en T4 bepaald worden.
- > Verder moet u alert zijn voor klachten en symptomen van schildklierandoeningen.
- > Een schildklierandoening brengt speciale risico's met zich mee bij vrouwen die zwanger worden. Een onbehandelde schildklierfunctiestoornis kan schade toebrengen aan het ongeboren en pasgeboren kind. Extra voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen met de ziekte van Basedow (ook wel ziekte van Graves genoemd), omdat antistoffen tegen de schildklierstimulerende hormoonreceptor van de moeder overdragen kunnen worden aan een foetus in ontwikkeling en voorbijgaande neonatale ziekte van Basedow kunnen veroorzaken. De behandelende specialist verantwoordelijk voor de begeleiding van de zwangerschap moet op de hoogte zijn van het verhoogde risico op schildklierafwijkingen ten gevolge van de behandeling met LEMTRADA® en van de noodzaak deze adequaat te behandelen.

Het is belangrijk om de patiënt te laten weten dat hij of zij misschien levenslange behandeling nodig heeft, al naar gelang het type schildklierandoening.

b. Immune Trombocytopenische Purpura (ITP)

Immune trombocytopenische purpura (ITP) is een auto-immune aandoening die gewoonlijk gepaard gaat met antistoffen tegen bloedplaatjes. Het is een klinisch syndroom waarbij een lager aantal circulerende bloedplaatjes (trombocytopenie) zich uit als een neiging tot bloeding, eenvoudige blauwe plekken (purpura) of extravasatie van bloed uit haarvaten in de huid en slijmvliezen (petechiën). Raadpleeg Figuur 2 voor voorbeelden van ITP.

Symptomen van ITP kunnen onder andere zijn: gemakkelijk blauwe plekken krijgen, gemakkelijk bloeding krijgen, zwaardere dan normale of onregelmatige menstruatiebloeding. Deze klinische tekenen van ITP kunnen al dan niet duidelijk worden voordat er zich een ernstige bloeding ontwikkelt.

Het doel van de maatregelen voor risicovermindering die in dit document beschreven staan, is om potentiële gevallen van ITP zo vroeg mogelijk te ontdekken en te behandelen.

ITP kan een ernstige aandoening zijn met morbiditeit en mortaliteit als gevolg en kan tot meerdere jaren na de toediening optreden. In klinische onderzoeken werden de patiënten tijdig gediagnosticeerd en behandeld. In de meeste gevallen reageerden de patiënten op eerstelijns medische behandeling. Het is belangrijk dat alle patiënten op de volgende wijze gecontroleerd worden op ITP:

- > Er moet een volledig bloedbeeld met plaatjestelling verkregen worden vóór aanvang van de behandeling en daarna met maandelijkse intervallen tot 48 maanden na de laatste infusie.
- > Controleer de patiënt op klinische symptomen van ITP.
- > Adviseer de patiënt over het belang van naleving van de maandelijkse controle en de noodzaak om tot 48 maanden na de laatste infusie hiermee door te gaan.
- > Leer de patiënt symptomen van ITP te herkennen en benadruk dat hij/zij er alert voor moet blijven.
- > Als ITP vermoed wordt, moet de juiste medische hulp snel op gang komen, waaronder onmiddellijke doorverwijzing naar een hematoloog. Ernstige of wijdverspreide bloeding is levensbedreigend en vereist onmiddellijke zorg.

Figuur 2

Voorbeelden van ITP

Opmerking: Deze foto's vormen enkel een leidraad om voorbeelden te tonen van blauwe plekken of petechiën. De patiënt kan een minder ernstig type blauwe plekken of petechie hebben dan in deze foto's is afgebeeld, maar toch ITP hebben.



Voorbeeld van een been waarop snel of veel blauwe plekken optreden.

Locatie

Dit kan overal op het lichaam van de patiënt plaatsvinden, niet alleen op de benen.



Voorbeeld van benen met petechiën en purpura.

Petechiën zijn kleine, verspreide vlekken (als speldenprikken) onder de huid die rood, roze of paars zijn.

Locatie

Dit kan overal op het lichaam van de patiënt plaatsvinden.



Dit is een voorbeeld van purpura onder de tong.

Locatie

Petechiën en purpura kunnen op elk slijmvlies optreden, ook op alle plaatsen in de mond (onder de tong, op het gehemelte, aan de binnenkant van de wangen, op de tong of het tandvlees).

Zie de rubriek **Patiënten die behandeld worden met LEMTRADA®** voor belangrijke informatie over de veiligheid van het product.

Het potentiële risico verbonden aan de herbehandeling met LEMTRADA® na het optreden van ITP is onbekend.

c. Nefropathieën, waaronder de anti-GBM-ziekte

Nefropathie, waaronder antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte, is in klinisch onderzoek zelden gemeld na behandeling met LEMTRADA® bij patiënten met MS en is over het algemeen binnen 39 maanden na de laatste toediening van LEMTRADA® opgetreden.

De klinische verschijnselen van een nefropathie, met name antiglomerulaire basaalmembraan of kortweg anti-GBM ziekte kunnen onder meer verhoging van het serumcreatinine, hematurie en/of proteïnurie omvatten. Hoewel geen alveolaire bloeding werd waargenomen in klinische onderzoeken, kan een alveolaire bloeding zich manifesteren als haemoptysis gerelateerd aan de anti-GBM ziekte (Goodpasture Syndroom).

Omdat het mogelijk is dat patiënten geen symptomen ondervinden, is het belangrijk dat er periodieke laboratoriumonderzoeken worden uitgevoerd.

- > De serumcreatininegehalten moeten bepaald worden vóór aanvang van de behandeling en daarna met maandelijkse intervallen tot 48 maanden na de laatste infusie.
- > Een microscopische urineanalyse moet uitgevoerd worden vóór aanvang van de behandeling en daarna met maandelijkse intervallen tot 48 maanden na de laatste infusie. Na deze periode zullen deze analyses worden uitgevoerd indien er klinische aanwijzingen zijn voor nefropathie, waaronder de antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte. Overweeg bij menstruerende vrouwen de timing van urineanalyse om vals positieve resultaten te voorkomen.
- > Bij klinisch significante wijzigingen ten opzichte van de uitgangswaarde van serumcreatinine, onverklaarde hematurie en/of proteïnurie, moet onmiddellijk meer diepgaand onderzoek uitgevoerd worden om een nefropathie op te sporen, en moet een nefroloog geraadpleegd worden.
- > Vroege detectie en behandeling van nefropathieën kunnen het risico op een slechte afloop verminderen.

De anti-GBM ziekte is levensbedreigend als deze niet behandeld wordt, en daarom moet onmiddellijke zorg verleend worden aan de patiënt. Als patiënten niet meteen behandeld worden, kunnen ze snel nierfalen ontwikkelen waarvoor dialyse en/of een transplantatie nodig is. Ook kan dit leiden tot een dodelijke afloop.

3> Management van patiënten behandeld met LEMTRADA®

- > Het is uiterst belangrijk dat uw patiënt begrijpt dat hij/zij verplicht is om periodieke onderzoeken te laten uitvoeren (gedurende 48 maanden na de laatste infusie LEMTRADA®), ook al heeft hij/zij geen symptomen en is zijn/haar MS goed onder controle.
- > U dient samen met uw patiënt zijn/haar periodieke opvolging te plannen en te beheren.
- > Patiënten die deze periodieke opvolging niet naleven hebben mogelijk nog meer advies nodig, waarbij u de risico's van het niet uitvoeren van de geplande onderzoeken benadrukt.
- > U dient hun onderzoeksresultaten te evalueren en alert te blijven voor de symptomen van bijwerkingen (AEs).
- > Neem de handleiding voor patiënten en de bijsluiters van LEMTRADA® samen met uw patiënt mee bij het eerste voorschrijven en op regelmatige basis bij de opvolgingsbezoeken. Vóór aanvang van de behandeling moeten patiënten geïnformeerd worden over de voordelen en de risico's van de behandeling. Herinner de patiënt eraan om alert te blijven voor symptomen van auto-immuun aandoeningen en om medische hulp te zoeken in geval van twijfel.
- > Moedig de patiënt aan om de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij zich te hebben. Patiënten moeten deze kaart altijd tonen aan alle gezondheidszorgbeoefenaars die hen behandelen voor welke reden dan ook, en zeker in geval van een medische noodsituatie.
- > Specialisten en de benodigde middelen moeten beschikbaar zijn om een tijdige diagnose en behandeling van de meest voorkomende bijwerkingen, in het bijzonder autoimmuunaandoeningen en infecties, mogelijk te maken.

4> Veel gestelde vragen (FAQ)

Overweeg het volgende voordat u LEMTRADA® voorschrijft:

Welke laboratoriumonderzoeken moeten er plaatsvinden voor aanvang van de behandeling met LEMTRADA®?

De onderzoeken die moeten plaatsvinden, zijn:

- > Volledig bloedbeeld met plaatjestelling
- > Creatiniewaarde
- > Microscopisch urineonderzoek
- > Schildklieronderzoek met het testen van de TSH-waarde

Meer informatie vindt u in Tabel 1 - Overzicht van toezicht op LEMTRADA®.

Kan ik LEMTRADA® voorschrijven aan patiënten die andere behandelingen voor MS ontvangen?

LEMTRADA® werd niet tegelijk of na een behandeling met immunosuppressieve middelen toegediend voor de behandeling van MS. Net als met andere immunomodulerende therapieën moet er rekening gehouden worden met eventuele gecombineerde invloeden op het immuunsysteem van de patiënt wanneer de toediening van LEMTRADA® overwogen wordt. Gelijktijdig gebruik van LEMTRADA® met welke van deze therapieën ook, kan het risico op immunosuppressie verhogen. Opeenvolgend gebruik van LEMTRADA® na andere MS-ziekteveroorzakende behandelingen moet uitgevoerd worden in overeenstemming met de samenvatting van productkenmerken (SPK) van LEMTRADA® en/of de betrokken behandeling.

Moet ik tijdens en na de behandeling met LEMTRADA® doorgaan met de laboratoriumonderzoeken? Hoelang?

Ja. De onderzoeken moeten doorgaan gedurende 48 maanden na de laatste infusie. Verdere gegevens over welke onderzoeken er moeten plaatsvinden, wanneer en hoelang, kunt u vinden in Tabel 1 - Overzicht van toezicht op LEMTRADA®.

Wat gebeurt er als mijn patiënt een infectie heeft wanneer ik met een behandelingskuur met LEMTRADA® wil beginnen?

U moet de aanvang van de toediening van LEMTRADA® aan patiënten met een ernstige actieve infectie uit stellen tot de infectie verholpen is.

Hiv-infectie vormt een contra-indicatie voor gebruik van LEMTRADA®.

Behandeling

Hoe wordt LEMTRADA® toegediend en hoelang duurt de infusie?

De basisbehandeling met LEMTRADA® bestaat uit twee jaarlijkse behandelingskuren via intraveneuze toediening. De eerste behandelingskuur bestaat uit een dagelijkse infusie gedurende een periode van 5 opeenvolgende dagen. De tweede behandelingskuur wordt 12 maanden later toegediend en bestaat uit een dagelijkse infusie gedurende een periode van 3 opeenvolgende dagen. Na bewijs van MS ziekteactiviteit volgens klinische of beeldvormingscriteria kan een opeenvolgende derde en vierde behandelingskuur indien nodig overwogen worden, bestaande uit een dagelijkse infusie, toegediend gedurende 3 opeenvolgende dagen, en dit minstens 12 maanden na de vorige behandelingskuur.

Indien een infusie gerelateerde reactie optreedt, dient u, indien nodig, de gepaste symptomatische behandeling te geven. Als de infusie niet goed getolereerd wordt, kan de snelheid van de infusie worden verlaagd. Als er ernstige infusiereacties optreden, moet onmiddellijke stopzetting van de infusie overwogen worden.

Tijdens klinische onderzoeken waren anafylactische of ernstige reacties die stopzetting van de behandeling vereisten, zeer zeldzaam. Artsen moeten zich bewust zijn van de cardiale voorgeschiedenis van de patiënt omdat infuus gerelateerde reacties, cardiale symptomen zoals bradycardie en tachycardie kunnen omvatten.

Er moeten middelen beschikbaar zijn voor adequate behandeling van milde of ernstige overgevoeligheidsreacties.

Bestaan er profylactische middelen die genomen moeten worden?

Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling met LEMTRADA® corticosteroiden toegediend krijgen (1000 mg methylprednisolon of een equivalent daarvan) gedurende de eerste 3 dagen van elke behandelingskuur. Verder kan ook behandeling vooraf met antihistaminica en/of antipyretica vóór de toediening van LEMTRADA® overwogen worden.

Orale profylaxe tegen herpesinfectie moet worden gegeven vanaf de eerste dag van elke behandelingskuur en moet ten minste gedurende één maand na behandeling met LEMTRADA® worden voortgezet. In klinische onderzoeken kregen patiënten tweemaal per dag 200 mg aciclovir of equivalent toegediend.

Monitoring van bijwerkingen

Wat zijn de klachten en symptomen van ITP?

Symptomen van ITP kunnen onder andere (maar zijn niet beperkt tot) de volgende zijn: gemakkelijk blauwe plekken krijgen, petechiën, spontane mucocutane bloeding (bijv. epistaxis, haemoptysis), zware of onregelmatige menstruatie. Deze klinische symptomen van ITP kunnen optreden voordat er zich een ernstige bloeding ontwikkelt. Lage aantallen bloedplaatjes of klinisch significante veranderingen ten opzichte van de uitgangswaarden bij aanvang van de behandeling, kunnen ook een teken van ITP zijn. Zie meer details in Figuur 2.

Hoe moet ik een patiënt behandelen bij wie er vermoedens zijn van ITP?

Het is belangrijk alle patiënten op tekenen van ITP op te volgen teneinde dit tijdig te kunnen diagnosticeren en te behandelen. Daarom moet een volledig bloedbeeld worden verkregen vóór aanvang van de behandeling en daarna met maandelijkse intervallen tot 48 maanden na de laatste infusie.

Bij een vermoeden van ITP moet onmiddellijk een plaatjestelling worden uitgevoerd. Als het optreden van ITP wordt bevestigd, moet onmiddellijk een passende medische behandeling worden ingesteld, met inbegrip van de onmiddellijke raadpleging van een hematoloog. Een ernstige of uitgebreide bloeding is levensbedreigend en vereist onmiddellijke zorg.

Welke symptomen kunnen mogelijk duiden op nefropathie, met name de antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte?

Manifestaties van nefropathie kunnen verhoging van het serumcreatinine, hematurie en/of proteïnurie zijn. Hoewel geen alveolaire bloeding is waargenomen in klinische onderzoeken, kan een alveolaire bloeding zich manifesteren als haemoptysis gerelateerd aan antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte. Omdat het mogelijk is dat sommige patiënten geen symptomen ondervinden, is het belangrijk dat de periodieke labonderzoeken (serumcreatinine, en microscopisch urineonderzoek) worden uitgevoerd.

Hoe moet ik een patiënt behandelen bij wie een nefropathie, met name de antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte, wordt vermoed?

Het observeren van klinisch significante afwijkingen van de uitgangswaarde van serum creatinine, onverklaarbare hematurie, en/of proteïnurie, moet aanleiding geven tot verder nefrologisch onderzoek met onmiddellijke verwijzing naar een specialist. Vroegtijdige opsporing en behandeling van nefropathieën, met name de antiglomerulaire basaalmembraan (anti-GBM)-ziekte, kunnen de prognose van nefropathie verbeteren.

Advies bij zwangerschap, anticonceptie en borstvoeding

Moeten vrouwelijke patiënten anticonceptie gebruiken?

De alfa-halfwaardetijd van alemtuzumab bedroeg ongeveer 4-5 dagen en was vergelijkbaar tussen kuren, resulterend in lage of niet te detecteren serumconcentraties binnen ongeveer 30 dagen na elke behandelingskuur. Daarom moeten vrouwen die zwanger kunnen worden voor effectieve anticonceptie zorgen tijdens de behandeling met LEMTRADA® en gedurende 4 maanden na elke behandelingskuur met LEMTRADA®. Men moet er rekening mee houden dat volledige behandeling met LEMTRADA® bestaat uit twee behandelingskuren met 12 maanden tussentijd. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten hierover gewaarschuwd worden en het stopzetten van anticonceptie tussen twee behandelingskuren moet afgeraden worden.

Is het mogelijk om tijdens zwangerschap LEMTRADA® toe te dienen?

LEMTRADA® mag tijdens de zwangerschap alleen toegediend worden als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Het is bekend dat humaan immunoglobuline G (IgG) de placentabarrière passeert. Alemtuzumab doet dat mogelijk ook en vormt dus een potentieel risico voor de foetus. Het is niet bekend of LEMTRADA® bij toediening aan zwangere vrouwen schadelijk kan zijn voor de foetus of het voortplantingsvermogen kan beïnvloeden.

Schildklierziekte brengt speciale risico's met zich mee voor vrouwen die zwanger zijn. Als hypothyreoïdie niet behandeld wordt tijdens de zwangerschap, bestaat er een grotere kans op een miskraam en effecten op de foetus zoals mentale achterstand en dwerggroei. Bij moeders met de ziekte van Graves (ook gekend als de ziekte van Basedow) kunnen er antistoffen tegen de TSH-receptor van de moeder overgedragen worden op een foetus in ontwikkeling, en deze kunnen vlak na de geboorte kortstondig de ziekte van Graves veroorzaken.

Als vrouwen zwanger willen worden, hoe lang moeten ze dan wachten na een behandelingskuur met LEMTRADA®?

Omdat vrouwen na elke behandelingskuur met LEMTRADA® voor 4 maanden doeltreffende anticonceptie moeten nemen, moeten ze minstens 4 maanden wachten alvorens ze zwanger trachten te worden. Men moet er rekening mee houden dat een volledige behandeling met alemtuzumab bestaat uit 2 behandelingskuren met 12 maanden tussentijd. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten hierover gewaarschuwd worden en het stopzetten van anticonceptie tussen twee behandelingskuren moet afgeraden worden.

Zal LEMTRADA® de toekomstige vruchtbaarheid van mannen of vrouwen aantasten?

Er bestaan geen adequate klinische veiligheidsgegevens over het effect van LEMTRADA® op de vruchtbaarheid. In een substudie bij 13 mannelijke patiënten die werden behandeld met alemtuzumab (behandeld met 12 mg of 24 mg) werd geen aanwijzing gevonden voor aspermie, azoöspermie, verlengde verlaagde spermatelling, mobiliteitsstoornissen of een toename van het aantal morfologische afwijkingen van de spermatozoïden. Het is gekend dat glycoproteïne CD52 voorkomt in de reproductieve weefsels van mensen en knaagdieren. Alhoewel gegevens uit dieronderzoek wijzen op effecten op de vruchtbaarheid van gehumaniseerde muizen, op basis van de beschikbare gegevens is niets bekend over een potentiële impact op de vruchtbaarheid van mensen gedurende de periode van blootstelling.

Mag een patiënt die borstvoeding geeft een behandelingskuur met LEMTRADA® ontvangen?

Het is niet bekend of alemtuzumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Borstvoeding moet daarom worden gestaakt tijdens behandeling met LEMTRADA® en gedurende 4 maanden na de laatste infusie van elke behandelingskuur. Desalniettemin kunnen de voordelen van overgedragen immuniteit via moedermelk bij de pasgeborenen/zuigelingen opwegen tegen de risico's van mogelijke blootstelling aan LEMTRADA®.

Vaccinaties

In welke mate dient er rekening gehouden te worden met vaccinaties bij overweging van behandeling met LEMTRADA®?

Aangezien de veiligheid van immunisering met levend vaccin na behandeling met LEMTRADA® niet bestudeerd is, mogen deze niet worden toegediend aan patiënten die onlangs met LEMTRADA® behandeld werden.

Het is aan te raden dat patiënten alle - volgens de nationale richtlijnen - vereiste vaccinaties gekregen hebben waarbij de laatste minstens 6 weken voor aanvang van de behandeling met LEMTRADA® heeft plaatsgevonden.

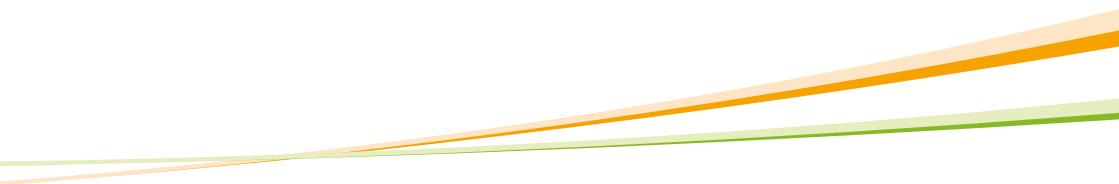
Vóór behandeling met LEMTRADA® dient u een VZV (Varicella Zoster Virus)-vaccinatie van patiënten die negatief zijn voor antistoffen te overwegen.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Lemtrada® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via **www.gelefiche.be** of via de "papieren gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, **www.fagg.be**. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: **adversedrugreactions@fagg-afmps.be**.

Bijwerkingen kunnen ook gemeld worden aan de afdeling Geneesmiddelenbewaking van Sanofi Belgium - Tel. + 32 2 710 54 00 (24/24 uur) -pharmacovigilance.belgium@sanofi.com.

Als u meerdere exemplaren wenst van een of meer van de RMA-documenten, neem dan contact op met de Medische Informatiedienst van Sanofi België op het algemene telefoonnummer + 32 2 710 54 00



SANOFI GENZYME 

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{iv}