



23.01.2020.

Pismo zdravstvenim radnicima o ograničenju indikacije, dodatnim kontraindikacijama i mjerama minimizacije rizika za lijek Lemtrada (alemtuzumab)

Poštovani,

u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europskom agencijom za lijekove (EMA) nositelj odobrenja sanofi-aventis Croatia želi Vas informirati o sljedećem:

Sažetak

Lijek Lemtrada povezan je s rizikom od ozbiljnih nuspojava, ponekad sa smrtnim ishodom. Uvedena su sljedeća nova ograničenja za primjenu ovog lijeka:

Lijek Lemtrada je indiciran kao monoterapija koja mijenja tijek bolesti kod visoko aktivne relapsno-remitentne multiple skleroze (RRMS) za sljedeće skupine odraslih bolesnika:

- **Bolesnici u kojih je bolest visoko aktivna unatoč cjelovitom i odgovarajuće provedenom liječenju barem jednim lijekom koji mijenja tijek bolesti ili**
- **Bolesnici s brzim razvojem teškog oblika relapsno-remitentne multiple skleroze što se definira pojavom 2 ili više relapsa koji onesposobljuju bolesnika tijekom jedne godine te pojavom jedne ili više lezija naglašenih gadolinijevim kontrastnim sredstvom vidljivih na snimci mozga magnetskom rezonancijom ili značajnim povećanjem broja T2 lezija u usporedbi s prethodnom, nedavno učinjenom magnetskom rezonancijom.**

Dodatne kontraindikacije:

- **teške aktivne infekcije sve do potpunog izlječenja**
- **nekontrolirana hipertenzija**
- **arterijska disekcija cervikocefaličnih arterija u povijesti bolesti**
- **moždani udar u povijesti bolesti**
- **angina pectoris ili infarkt miokarda u povijesti bolesti**
- **koagulopatija, liječenje antitrombocitnim lijekovima ili antikoagulansima**
- **istovremene druge autoimune bolesti pored multiple skleroze**

- **Lijek Lemtrada se smije primjenjivati samo u bolnicama s dostupnom intenzivnom skrbi, budući da se tijekom ili nedugo nakon infuzije mogu pojaviti ozbiljne reakcije poput ishemije ili infarkta miokarda, moždanog ili plućnog krvarenja. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati i uputiti da se jave svome liječniku ako se nedugo nakon infuzije pojave bilo kakvi znakovi ili simptomi ozbiljnih reakcija.**
- **Bolesnike je potrebno nadzirati radi pojave autoimunih poremećaja barem 48 mjeseci nakon zadnje infuzije te ih treba obavijestiti da se ti poremećaji mogu pojaviti i nakon 48 mjeseci od zadnje infuzije.**

Dodatne informacije

EMA je ocijenila odnos koristi i rizika lijeka Lemtrada s obzirom na nova saznanja o ozbiljnim nuspojavama, ponekad sa smrtnim ishodom, prijavljenim nakon stavljanja lijeka u promet. Postojeće mjere minimizacije rizika nisu bile dostatne za upravljanje ovim rizicima.

EMA je zaključila da se ishemija miokarda, infarkt miokarda, moždano krvarenje, disekcija cervikocefaličnih arterija, plućno alveolarno krvarenje i trombocitopenija mogu rijetko pojaviti u bliskoj vremenskoj povezanosti s primjenom infuzije lijeka Lemtrada. U mnogim slučajevima, početak reakcija bio je unutar nekoliko dana nakon infuzije, a bolesnici nisu imali nikakve klasične rizične čimbenike za navedene štetne događaje.

Također, smatra se da je lijek Lemtrada uzročno povezan s autoimunim hepatitisom, hemofilijom A te hemofagocitnom limfocitocitozom (HLH). HLH je po život opasan sindrom patološke aktivacije imunološkog sustava karakteriziran vrućicom, hepatomegalijom i citopenijom. Povezan je s visokom smrtnošću ako se ne prepozna i liječi u ranoj fazi.

Autoimuni poremećaji se pojavljuju unutar nekoliko mjeseci do nekoliko godina od započinjanja liječenja lijekom Lemtrada. Potrebno je periodički provoditi kliničke preglede i laboratorijske pretrage u razdoblju od barem 48 mjeseci nakon zadnjeg ciklusa lijeka Lemtrada radi praćenja ranih znakova autoimunih bolesti. Bolesnike u kojih se razviju autoimune reakcije treba provjeriti zbog moguće pojave drugih stanja posredovanih autoimunošću. Bolesnici i liječnici trebaju biti svjesni mogućnosti pojavljivanja autoimunih poremećaja i nakon 48 mjeseci od zadnje primjene lijeka Lemtrada.

U bolesnika liječenih lijekom Lemtrada također je zabilježena reaktivacija Epstein-Barr virusa (EBV), uključujući slučajeve teškog EBV hepatitisa.

Prema ocjeni EMA-e zaključeno je da je potrebno ograničiti terapijske indikacije lijeka Lemtrada (vidjeti Sažetak u tekstu gore) te uvesti nove kontraindikacije (vidjeti Sažetak u tekstu gore) i mjere minimizacije rizika.

Liječenje lijekom Lemtrada smije započeti i nadgledati samo neurolog koji ima iskustva u liječenju bolesnika s multiplom sklerozom, samo u bolnicama s dostupnom intenzivnom njegom. Trebaju biti dostupni specijalisti i oprema potrebni za pravovremenu dijagnozu i liječenje nuspojava, naročito ishemije miokarda, cerebrovaskularnih nuspojava, autoimunih stanja i infekcija.

Upute za primjenu infuzije u nastavku teksta namijenjene su za sprječavanje ozbiljnih nuspojava vremenski povezanih s infuzijom lijeka Lemtrada:

- Pretrage prije infuzije:
 - Potrebno je utvrditi početne vrijednosti EKG-a i vitalnih znakova, uključujući mjerenje pulsa i krvnog tlaka
 - Potrebno je napraviti laboratorijske pretrage (kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, serumske transaminaze, kreatinin u serumu, test funkcije štitnjače i mikroskopska analiza mokraće)
- Tijekom infuzije:
 - Potrebno je kontinuirano/često (barem svakih sat vremena) nadzirati puls, krvni tlak i ukupno kliničko stanje bolesnika
 - Infuziju je potrebno prekinuti
 - U slučaju ozbiljnog štetnog događaja
 - Ako se u bolesnika jave klinički simptomi koji ukazuju na razvoj ozbiljnih štetnih događaja povezanih s infuzijom (ishemija miokarda, hemoragijski moždani udar, disekcija cervikocofaličnih arterija ili plućno alveolarno krvarenje)
- Nakon infuzije:
 - Nakon infuzije lijeka Lemtrada preporučeno je nadziranje bolesnika tijekom najmanje 2 sata radi reakcija povezanih s infuzijom. Bolesnike s kliničkim simptomima koji ukazuju na razvoj ozbiljnih štetnih događaja vremenski povezanih s infuzijom (ishemija miokarda, hemoragijski moždani udar, disekcija cervikocofaličnih arterija i plućno alveolarno krvarenje) potrebno je pomno nadzirati sve do izlječenja simptoma. Vrijeme nadziranja se prema potrebi treba produljiti (hospitalizacija). Bolesnike je potrebno educirati o mogućnosti odgođenog nastanka reakcija povezanih s infuzijom i uputiti da prijave simptome i traže prikladnu liječničku pomoć.
 - Potrebno je odrediti broj trombocita neposredno nakon infuzije na 3. i 5. dan prvog ciklusa liječenja, kao i neposredno nakon infuzije na 3. dan bilo kojeg sljedećeg ciklusa liječenja. Klinički značajna trombocitopenija treba se pratiti do izlječenja. Treba se razmotriti upućivanje hematologu za njeno zbrinjavanje.

Ove mjere će biti uključene u informacije o lijeku za lijek Lemtrada. Vodič za zdravstvene radnike i kartica s upozorenjima za bolesnika će također biti ažurirani.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave koriste *on-line* obrazac za prijavu nuspojava koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (www.halmed.hr). Iako je ovaj obrazac primarno namijenjen pacijentima, primjenjivati ga mogu i zdravstveni radnici čime se pojednostavljuje proces prijavljivanja sumnji na nuspojave. Prilikom slanja prijava putem *on-line* obrasca, u polju „*Dodatni komentari*“ potrebno je navesti kontakt podatke prijavitelja.

Prijave poslane ovim putem jednako se boduju od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore kao i prijave putem obrasca poslanog elektroničkom poštom, poštom ili telefaksom.

Podsjećamo da je za biološke lijekove potrebno navesti zaštićeno ime lijeka i seriju primijenjenog lijeka u prijavi sumnje na nuspojavu.

Kontakt podaci nositelja odobrenja

sanofi-aventis Croatia d.o.o.,
Heinzelova 70, 10 000 Zagreb
telefon: (01) 6003 400, faks: (01) 6003 444

S poštovanjem,



Hrvoje Bilušić, mr.pharm.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju sanofi-aventis Croatia d.o.o.