



03 Mart 2021

▼ LEMTRADA (ALEMTUZUMAB): ENDİKASYON KISITLAMASI, İLÂVE KONTRENDİKASYONLAR VE RİSK AZALTMA ÖNLEMLERİ

Sayın Sağlık Mesleği Mensubu,

Bu mektubun amacı, Lemtrada (alemtuzumab) ile pazarlama sonrası kullanımda tespit edilen yeni güvenlik bilgileri hakkında sizi bilgilendirmektir. Bu bilgilendirme, endikasyon kısıtlaması, kontrendikasyon ilâvesi ve risk azaltma önlemleri hakkındadır. Bu yeni güvenlik bilgileri Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatı bilgilerine dâhil edilme sürecindedir.

Alemtuzumab tedavisinden önce ve alemtuzumab tedavisi sırasında aşağıda belirtilen yeni risk minimizasyon önlemleri takip edilmelidir.

Bu mektup, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Farmakovijilans ve Kontrol Tabi Maddeler Dairesi ile mutabık kalınarak hazırlanmıştır. Bu mektuba, www.titck.gov.tr adresinden de ulaşabilirsiniz.

Özet

Lemtrada bazen ölümcül de olabilen ciddi advers reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Lemtrada'nın kullanımına ilişkin uygulamaya koyulmuş olan güncellenmiş koşullar aşağıdaki gibidir:

- Lemtrada, aşağıda yer alan hasta gruplarına yönelik olarak, ileri derecede aktif yineleyen-düzelen multipl sklerozu (RRMS) olan erişkinlerde hastalığı modifiye edici tek tedavi şeklinde kullanım için endikedir:
 - En az iki hastalığı modifiye edici tedavi (DMT) içeren eksiksiz ve yeterli bir tedavi uygulanmasına karşın hastalığı ileri derecede aktif olan hastalar ya da
 - Beyin MRI tetkikinde bir ya da daha fazla gadolinyum tutan lezyon bulunan veya T2 lezyon yükünde yakın tarihli MRI tetkikine kıyasla anlamlı bir artış saptanan ve bir yılda 2 ya da daha fazla engellilik oluşturan relaps şeklinde tanımlanan şiddetli yineleyen-düzelen multipl skleroza hızlı bir ilerleme gösteren hastalar.
- Ek kontrendikasyonlar:
 - Tam düzelme sağlanıncaya kadar, şiddetli aktif enfeksiyonu olan hastalar
 - Kontrol altına alınmamış hipertansiyonu olan hastalar
 - Servikosefalik arterlerde arter diseksiyonu öyküsü olan hastalar
 - İnme öyküsü olan hastalar
 - Anjina pektoris ya da miyokard infarktüsü olan hastalar
 - Bilinen koagülopatisi olan, antitrombositler ya da anti-koagülan tedavi uygulanmakta olan hastalar
 - Eş zamanlı başka otoimmün hastalıkları (MS yanı sıra) olan hastalar
- Lemtrada infüzyonu sırasında miyokard iskemisi ya da enfarktüsü, serebral hemoraji ya da pulmoner hemoraji gibi ciddi advers reaksiyonlar oluşabileceğinden yalnızca yoğun

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1RG83SHY3ZW56S3k0ak1UQ3NRZW56

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

SANOFİ SAĞLIK ÜRÜNLERİ LTD. ŞTİ.

Merkez Ofis: Esentepe Mah. Büyükdere Cad. 193 Apt. No: 193/11 Şişli - İSTANBUL Tel.: +90 (212) 339 10 00 Faks: +90 (212) 339 11 99 www.sanofi.com.tr
Tic. Sic. No.: 452485



bakıma hızlı erişimin mümkün olduğu bir hastanede, multipl sklerozu olan hastaların tedavisinde deneyimli bir nörolog tarafından başlatılmalı ve bu niteliğe sahip bir nöroloğun gözetimi altında uygulanmalıdır. Hastalar dikkatle takip edilmeli, infüzyondan kısa bir süre sonra ciddi reaksiyon belirtileri veya semptomlarının ortaya çıkması halinde doktoru ile derhal iletişime geçmesi gerektiği tavsiye edilmelidir.

- **Hastalar otoimmün hastalık için son infüzyondan sonra en az 48 ay izlenmeli ve bu hastalıkların son infüzyondan sonraki 48 aydan sonra da gelişebileceği hakkında bilgilendirilmelidir.**

Güvenlilik sorunu üzerine ayrıntılı bilgiler

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), pazarlama sonrası kullanım sırasında bildirilen ciddi, bazen ölümcül advers reaksiyonların yeni bulguları ışığında Lemtrada'nın yarar/risk dengesini gözden geçirmiş ve mevcut risk minimizasyon önlemlerinin, bu riskleri yönetmek için yeterli olmadığına karar vermiştir.

EMA, miyokard iskemisi, miyokard infarktüsü, serebral hemoraji, servikosefalik arterlerde disseksiyon, pulmoner alveolar hemoraji ve trombositopeninin nadiren Lemtrada infüzyonu ile yakın zamansal ilişki içinde ortaya çıkabileceği sonucuna varmıştır. Pek çok vakada reaksiyon infüzyondan sonraki bir kaç gün içinde ve hasta bu olay için klasik risk faktörlerine sahip değilken gelişmiştir.

Ayrıca, Lemtrada'nın otoimmün hepatit, hemofili A ve hemofagositik lenfositik lenfositosis (HLH) ile nedensel olarak ilişkili olduğu düşünülmektedir. HLH ateş, hepatomegali ve sitopeniyle karakterize, yaşamı tehdit eden bir immün aktivasyon sendromudur. Erken teşhis ve tedavi edilmezse yüksek mortaliteye sahiptir.

Otoimmün bozukluklar, Lemtrada tedavisinin başlamasını takip eden aylar ilâ yıllar içinde ortaya çıkar. Klinik muayene ve laboratuvar testleri son Lemtrada küründen sonraki en az 48 ay boyunca periyodik olarak yapılarak otoimmün hastalıkların erken belirtileri takip edilmelidir. Otoimmünite gelişen hastalar diğer otoimmün aracılı hastalıklar bakımından değerlendirilmelidir. Hastalar ve hekimler, son Lemtrada tedavisinden 48 ay sonra otoimmün bozuklukların meydana gelme potansiyelinin farkında olmalıdır.

Pazarlama sonrasında, Lemtrada ile tedavi edilen hastalarda şiddetli Epstein-Barr virüsü hepatiti vakaları da dâhil olmak üzere Epstein-Barr virüsü reaktivasyonunun bildirildiği de kaydedilmiştir.

Risk azaltıcı önlemler

Lemtrada'nın yarar/risk profiline ilişkin incelemeyi takiben, Lemtrada'nın terapötik endikasyonunu kısıtlanmış (bkz. yukarıda yer alan Özet) ve ayrıca KÜB'üne yeni kontrendikasyonlar (bkz. yukarıda yer alan Özet) ve risk azaltma önlemleri eklenmiştir:

Lemtrada tedavisi yalnızca yoğun bakıma hızlı erişimin mümkün olduğu bir hastanede, multipl sklerozu olan hastaların tedavisinde deneyimli bir nörolog tarafından başlatılmalı ve bu niteliğe sahip bir nöroloğun gözetimi altında uygulanmalıdır. Advers reaksiyonların, özellikle de miyokard iskemisi ve miyokard infarktüsü, serebrovasküler advers reaksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1RG83SHY3ZW56S3k0ak1UQ3NRZW56

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

SANOFI SAĞLIK ÜRÜNLERİ LTD. ŞTİ.

Merkez Ofis: Esentepe Mah. Büyükdere Cad. 193 Apt.No:193/11 Şişli - İSTANBUL Tel.: +90 (212) 339 10 00 Faks: +90 (212) 339 11 99 www.sanofi.com.tr
Tic. Sic. No.: 452485



enfeksiyonların zamanında tanısı ve tedavisi için ihtiyaç duyulan uzmanlar ve ekipman tedavi sırasında hazır bulunmalıdır.

Aşağıda verilen infüzyon talimatlarının, Lemtrada infüzyonu ile ilişkilendirilen ciddi reaksiyonlarla ilişkili riski azaltması amaçlanmıştır:

- İnfüzyon öncesi değerlendirmeler:
 - o Başlangıçta nabız ve tansiyon ölçümü dâhil olmak üzere, EKG çekilmeli ve hayati bulgular kontrol edilmelidir.
 - o Laboratuvar testleri yapılmalıdır (diferansiyel beyaz hücre sayımı da dâhil olmak üzere tam kan sayımı, serum transaminazları, serum kreatinin, tiroid fonksiyonu testleri ve mikroskopi ile idrar tahlili).
- İnfüzyon sırasında:
 - o Hastaların nabız, tansiyon ve genel klinik durumuna ilişkin sürekli/sık (en azından her saat başı) izlem gerçekleştirilmelidir.
 - Aşağıdaki durumlarda infüzyon durdurulmalıdır:
 - Şiddetli bir advers olay görülmesi durumunda,
 - Hastada, infüzyonla ilişkili ciddi bir advers olayın (miyokard iskemisi, hemorajik inme, servikosefalik arter diseksiyonu veya pulmoner alveolar hemoraji) geliştiğini düşündüren klinik semptomların görülmesi durumunda.
- İnfüzyondan sonra:
 - o Lemtrada infüzyonundan sonra en az 2 saat boyunca infüzyon reaksiyonları bakımından gözlem yapılması önerilmektedir. İnfüzyonla ilişkilendirilen ciddi bir advers olayın (miyokard iskemisi, hemorajik inme, servikosefalik arter diseksiyonu veya pulmoner alveolar hemoraji) geliştiğini düşündüren klinik semptomların görüldüğü hastalar, semptomlar tamamen düzelinceye kadar yakından izlenmelidir. Gözlem süresi uygun görüldüğü şekilde uzatılmalıdır (hospitalizasyon). Hastalar, infüzyonla ilişkili reaksiyonların geç başlama potansiyeli bakımından eğitilmeli, semptomların bildirilmesi ve uygun tıbbi yardıma başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.
 - o Birinci infüzyon kürünün 3. gününde ve 5. gününde infüzyondan hemen sonra ve ayrıca sonraki herhangi bir kürün 3. gününde infüzyondan hemen sonra trombosit sayımı gerçekleştirilmelidir. Klinik olarak önemli trombositopeni, düzelinceye kadar

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1RG83SHY3ZW56S3k0ak1UQ3NRZW56

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

SANOFI SAĞLIK ÜRÜNLERİ LTD. ŞTİ.

Merkez Ofis: Esentepe Mah. Büyükdere Cad. 193 Apt.No:193/11 Şişli - İSTANBUL Tel.: +90 (212) 339 10 00 Faks: +90 (212) 339 11 99 www.sanofi.com.tr
Tic. Sic. No.: 452485



takip edilmelidir. Yönetim için hastanın bir hematoloji uzmanına sevk edilmesi düşünülmelidir.

Bu önlemler Lemtrada'nın Türkiye'deki Kısa Ürün Bilgisi ve Kullanma Talimatına eklenecektir. Ayrıca, eğitim materyalleri de güncellenecektir.

Raporlama gerekliliği:

Alemtuzumab içeren ilaçlar reçete edilirken yukarıda belirtilen hususlara dikkat edilmesini ve bu ilacın kullanımı sırasında advers reaksiyon oluşması durumunda Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Farmakovijilans ve Kontrolde Tâbi Maddeler Dairesi, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ni (e-posta: tufam@titck.gov.tr ; faks: 0312 218 35 99; tel: 0312 218 30 00 ve 0800 314 00 08) ve/veya ilgili firma yetkililerini bilgilendirmenizi hatırlatırız. Ayrıca advers reaksiyonlar, hastanenizde görevli "Farmakovijilans İrtibat Noktası" aracılığıyla da bildirilebilir.

Saygılarımızla.

Ecz Mehtap Özaltay
Ülke Farmakovijilans Müdürü

Electronically signed by: Mehtap Ozaltay
Reason: onaylandı
Date: Mar 1, 2021 13:03 GMT+3

Ecz. Derya DÖNMEZ
Ülke Ruhsatlandırma Müdürü

Electronically signed by: Derya Donmez
Reason: approved
Date: Mar 1, 2021 13:00 GMT+3

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: 1RG83SHY3ZW56S3k0akIUQ3NRZW56

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

SANOFI SAĞLIK ÜRÜNLERİ LTD. ŞTİ.

Merkez Ofis: Esentepe Mah. Büyükdere Cad. 193 Apt. No: 193/11 Şişli - İSTANBUL Tel.: +90 (212) 339 10 00 Faks: +90 (212) 339 11 99 www.sanofi.com.tr
Tic. Sic. No.: 452485