

## NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

LEMTRADA® (ALEMTUZUMAB) Restrizione delle indicazioni di impiego correlata al profilo di sicurezza

23 Aprile 2019

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Sanofi, in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarLa di quanto segue:

Ema ha avviato una rivalutazione dei benefici e i rischi di Lemtrada (alemtuzumab) nel trattamento della sclerosi multipla in seguito a segnalazioni di gravi reazioni cardiovascolari e ai nuovi eventi identificati: epatite autoimmune e linfocitopenia emofagocitica.

Le seguenti misure temporanee sono state concordate fino a quando la revisione non sarà completata.

### Riassunto:

- Il trattamento di nuovi pazienti deve essere iniziato solo in adulti con sclerosi multipla recidivante remittente (SM RR) altamente attiva, nonostante sia stato effettuato un ciclo di trattamento adeguato con almeno altri due trattamenti modificanti la malattia o in pazienti con SM RR altamente attiva in cui qualsiasi altro trattamento modificante la malattia è controindicato o comunque non adeguato.
- I pazienti che sono trattati con alemtuzumab devono essere monitorati per i parametri vitali, compresa la misura della pressione arteriosa, prima e periodicamente durante l'infusione di alemtuzumab. Se si osservassero cambiamenti clinicamente significativi nelle funzioni vitali, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'infusione e il monitoraggio aggiuntivo, incluso l'ECG.
- La funzionalità epatica deve essere valutata prima e durante il trattamento.
- In caso si manifestassero sintomi di danno epatico, o di altre reazioni gravi immuno-mediate, il trattamento deve essere somministrato nuovamente solo dopo un'attenta valutazione.
- I pazienti devono essere informati di richiedere immediatamente supporto medico nel caso in cui dovessero manifestare sintomi che si presentino nei giorni successivi all'infusione o in caso di sintomi correlati a danno epatico.

### Informazioni di base

L'11 aprile 2019, EMA ha avviato una revisione del rapporto beneficio/rischio di Lemtrada nell'indicazione approvata. Questa è dovuta a nuove evidenze relative a reazioni avverse gravi nell'uso post-marketing (inclusi casi fatali): eventi avversi cardiovascolari in stretta associazione temporale con infusioni di Lemtrada e reazioni avverse immuno-mediate. Al momento ci sono seri dubbi che le attuali misure di minimizzazione dei rischi siano sufficienti a mitigare tali rischi.

Durante questa revisione, il trattamento di nuovi pazienti deve essere iniziato solo in adulti con sclerosi multipla recidivante remittente (SM RR) altamente attiva, nonostante un ciclo di trattamento completo e adeguato con almeno altri due trattamenti modificanti la malattia (DMTs, disease modifying therapies) o in pazienti con SM RR altamente attiva in cui qualsiasi altra DMT è controindicata o comunque non adeguata.

I pazienti che sono attualmente in trattamento con Lemtrada e che stiano ottenendo un beneficio possono proseguire la terapia in accordo con il proprio neurologo di riferimento.

Alla luce dei dati che stanno emergendo post-marketing, si sospetta che alemtuzumab possa essere correlato a:

### Epatite autoimmune e danno epatico:

Sono stati riportati casi di danno epatico, inclusi aumenti delle transaminasi sieriche ed epatite autoimmune (inclusi casi fatali), in pazienti trattati con alemtuzumab. Prima e durante il trattamento deve essere valutata la funzionalità epatica. I pazienti devono

essere informati del rischio di danno epatico e dei sintomi correlati. In caso si manifestassero questi sintomi, il trattamento deve essere nuovamente somministrato solo dopo una accurata valutazione.

**Altre reazioni gravi associate temporalmente all'infusione di alemtuzumab:**

Durante l'uso post-marketing sono stati segnalati casi di emorragia alveolare polmonare, infarto miocardico, ictus (incluso ictus ischemico ed emorragico) e dissezione arteriosa cervico-cefalica (ad es. vertebrale, carotidea). Le reazioni possono verificarsi successivamente ad una qualsiasi delle dosi nel corso del ciclo trattamento. Nella maggior parte dei casi, il tempo d'insorgenza rientrava entro 1-3 giorni dall'infusione di LEMTRADA. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e avvisati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso si verificasse uno di questi sintomi.

I parametri vitali, compresa la misurazione della pressione arteriosa, devono essere monitorati prima e periodicamente durante l'infusione di LEMTRADA. Se si osservassero cambiamenti clinicamente significativi nelle funzioni vitali, si deve prendere in considerazione l'interruzione dell'infusione e il monitoraggio aggiuntivo, incluso l'ECG.

**Linfocitopenia emofagocitica (Haemophagocytic lymphohistiocytosis - HLH):**

Durante l'uso post-marketing, HLH è stata riportata in pazienti trattati con LEMTRADA. L'HLH è una sindrome di attivazione patologica del sistema immunitario, potenzialmente letale, caratterizzata da segni e sintomi clinici di infiammazione sistemica massiva. È associata ad alti tassi di mortalità, se non riconosciuta precocemente e trattata. È stato riportato che i sintomi possono presentarsi entro pochi mesi e fino a quattro anni dopo l'inizio del trattamento. I pazienti che sviluppano manifestazioni precoci di attivazione patologica del sistema immunitario devono essere valutati immediatamente e deve essere presa in considerazione una diagnosi di HLH.

**Invito alla segnalazione**

Questo medicinale è sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli Operatori Sanitari è richiesto di segnalare le reazioni avverse in accordo con il sistema nazionale di segnalazione spontanea all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.**

**Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.**

**La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**