

Checklist voor voorschrijvers van alemtuzumab

Tijdstip	Check	Activiteit
Initiële screening van patiënten	Contra-indicaties	<p>Beoordeel de patiënt om er zeker van te zijn dat hij of zij geen van de volgende contra-indicaties heeft:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Overgevoeligheid voor alemtuzumab of voor een van de in rubriek 6.1 van de SmPC genoemde hulpstoffen <input type="checkbox"/> Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV)-infectie <input type="checkbox"/> Patiënten met ernstige actieve infectie, tot compleet herstel. <input type="checkbox"/> Niet onder controle gebrachte hypertensie. <input type="checkbox"/> Voorgeschiedenis van dissectie van cervicocefale arteriën <input type="checkbox"/> Voorgeschiedenis van beroerte. <input type="checkbox"/> Voorgeschiedenis van angina pectoris of myocardinfarct. <input type="checkbox"/> Bekende coagulopathie, tijdens behandeling met bloedplaatjesaggregatiere-mmers of anticoagulantia <input type="checkbox"/> Andere gelijktijdige auto-immuunziekten (naast multiple sclerose) (MS)
	Voorzorgen bij gebruik	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Houd rekening met mogelijke gecombineerde effecten op het immuunsysteem van de patiënt als alemtuzumab gelijktijdig gebruikt wordt met antineoplastische of immunosuppressieve therapieën.
	Aanbevolen screening	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Screen op actieve of inactieve (latente) TBC (volgens de lokale richtlijnen) <input type="checkbox"/> Evalueer een MRI-scan op ieder teken dat kan wijzen op PML voordat een behandeling met alemtuzumab gestart of opnieuw toegediend wordt. <input type="checkbox"/> Overweeg screening van patiënten met een hoog risico op Hepatitis-B virus (HBV-) en/of hepatitis-C virus (HCV)-infectie. Wees voorzichtig bij het voorschrijven van alemtuzumab aan patiënten die geïdentificeerd zijn als drager van HBV en/of HCV <input type="checkbox"/> Overweeg screening bij vrouwelijke patiënten op het humaan papillomavirus (HPV) voorafgaand aan behandeling en daarna ieder jaar. <input type="checkbox"/> Overweeg evaluatie van immuunserostatus van het cytomegalovirus (CMV) (volgens lokale richtlijnen).
	Bepaling uitgangswaarden	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Maak voorafgaand aan de behandeling een ECG (elektrocardiogram) en bepaal de vitale functies, waaronder hartslag en bloeddruk. <input type="checkbox"/> Compleet bloedbeeld met differentiële telling <input type="checkbox"/> Bepaal serumtransaminasen en serumcreatinine waarden. <input type="checkbox"/> Voer schildklierfunctieonderzoek (zoals TSH-waarde) uit. Bij klachten wordt geadviseerd ook te testen op vrij T3, vrij T4, thyrotropinereceptor (TSHR) antilichamen en Thyreoïdperoxidase (TPO) antilichamen <input type="checkbox"/> Voer microscopische urineanalyse uit.
	Begrip van voordelen en risico's	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Zorg dat de patiënt is geïnformeerd over en het risico begrijpt van mogelijke bijwerkingen geassocieerd met alemtuzumab (inclusief ernstige auto-immuun aandoeningen, infecties en maligniteiten), de controle eisen en de maatregelen om deze risico's te minimaliseren (bijvoorbeeld alert zijn op symptomen, de patiëntenwaarschuwingskaart bij zich dragen en de noodzaak tot periodieke controle gedurende 48 maanden na de laatste behandelingskuur)

6 weken vóórde behandeling (indien nodig)	Vaccinaties	<input type="checkbox"/> Het is aan te raden dat patiënten gevaccineerd zijn volgens de lokale richtlijnen <input type="checkbox"/> Overweeg VZV-vaccinatie van antilichaam-negatieve patiënten; de behandeling met alemtuzumab dient dan tot 6 weken na de vaccinatie te worden uitgesteld
2 weken vóór de behandeling en tot ten minste 1 maand na behandeling	Dieet	<input type="checkbox"/> Adviseer patiënten om vanaf twee weken voorafgaand, tijdens tot minstens één maand na de behandeling het eten van ongekookte of onvoldoende gekookte vleeswaren, zachte kazen en ongepasteuriseerde melkproducten te vermijden
Vlak voor behandeling	Algemene gezondheid	<input type="checkbox"/> Stel de behandeling met alemtuzumab uit bij patiënten met een ernstige actieve infectie totdat de infectie volledig onder controle is.
	<u>Pre-medicatie</u> <i>Premedicatie voor infusie gerelateerde reacties</i>	<input type="checkbox"/> Dien gedurende de eerste 3 dagen van elke behandelingskuur 1000 mg methylprednisolon toe vlak voor de behandeling met alemtuzumab <input type="checkbox"/> U kunt daarnaast overwegen antihistaminica en/of antipyretica toe te dienen volgens lokale richtlijnen voordat de behandeling met alemtuzumab begint
	Orale profylaxis voor herpes	<input type="checkbox"/> Dien tweemaal daags 400 mg aciclovir toe volgens lokaal voorschrift, of tweemaal daags 200 mg zoals gebruikt in klinische studies, vanaf de eerste dag van de behandeling en vervolgens gedurende minimaal 1 maand na de behandeling.
	Zwangerschap en anticonceptie	<input type="checkbox"/> Controleer of vrouwen effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met alemtuzumab en gedurende 4 maanden na de laatste behandelingskuur
Toediening van infusie	Pre-infusie-beoordelingen	<input type="checkbox"/> Bepaal baseline ECG en vitale functies waaronder hartslag en bloeddruk (BD) <input type="checkbox"/> Voer laboratoriumonderzoeken uit (volledig bloedbeeld met differentiële telling, serumtransaminasen, serumcreatinine, schildklierfunctie en urineanalyse met microscopie).

	Tijdens infusie	<input type="checkbox"/> Controleer ten minste ieder uur: hartslag, BD en algemene klinische toestand van de patiënten <input type="checkbox"/> Stop met de infusie <ul style="list-style-type: none"> • In geval van een ernstige bijwerking • Als de patiënt klinische symptomen toont die wijzen op ontwikkeling van een ernstige bijwerking in verband met de infusie (myocardische, hemorragische beroerte, cervicocefale arteriële dissectie of pulmonale alveolaire bloeding)
	Na de infusie	<input type="checkbox"/> Spoel de lijnen om te verzekeren dat de gehele dosis aan de patiënt is toegediend <input type="checkbox"/> Observeer de patiënten gedurende minimaal 2 uur na elke infusie. Patiënten met klinische symptomen die kunnen wijzen op een ernstige bijwerking moeten nauwlettend gecontroleerd worden tot de symptomen volledig zijn verdwenen. De observatietijd moet indien nodig worden verlengd. <input type="checkbox"/> Informeer patiënten over de mogelijke vertraagde infusiegerelateerde reacties en instrueer ze om symptomen onmiddellijk te melden en gepaste medische zorg te zoeken als ze optreden. <input type="checkbox"/> Bepaal het aantal bloedplaatjes op dag 3 en 5 van de eerste infusiekuur, en na de infusie op dag 3 van een volgende kuur. Volg klinisch significante trombocytopenie tot herstel ervan en overweeg verwijzing naar een hematoloog voor de behandeling.
Tijdens de behandelingskuur en gedurende ten minste 48 maanden na de laatste behandelingskuur	Controles	<input type="checkbox"/> Compleet bloedbeeld met differentiële telling en serumcreatinine: Maandelijks <input type="checkbox"/> Microscopische urineanalyse: Maandelijks <input type="checkbox"/> Schildklierfunctieonderzoek: Elke 3 maanden <input type="checkbox"/> Leverfunctieonderzoek: Maandelijks

_____ op ____ / ____ / _____
(Naam van patiënt) (datum invoegen)

_____ / ____ / _____
(Medisch dossiernummer) (geboortedatum)

(Naam van voorschrijver)

Handleiding voor zorgverleners

Gebruik van alemtuzumab bij patiënten met actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)

Inhoud

1> Alemtuzumab	5
2> Belangrijkste risico's bij het gebruik van alemtuzumab	6
3> Overzicht van de follow-up	14
4> Overige informatie	17

- 2 **Handleiding voor zorgverleners** over de risico's van alemtuzumab voor voorschrijvers en andere zorgverleners die behandeling met alemtuzumab beginnen en er toezicht op uitoefenen.

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van alemtuzumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Alemtuzumab is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve RRMS ('*Relapsing-remitting*' MS).

1> Samenvatting

Er is een geüpdatet educatiepakket beschikbaar voor de arts met daarin de volgende elementen:

- > Samenvatting van de productkenmerken¹
- > Handleiding voor zorgverleners
- > Checklist voor de arts
- > Handleiding voor de patiënt
- > Patiëntenwaarschuwingskaart

De **handleiding voor zorgverleners** bevat de volgende cruciale informatie:

1. Een beschrijving van de belangrijkste risico's die worden geassocieerd met het gebruik van alemtuzumab, die zich kunnen voordoen tijdens of kort na de infusie of vertraagd na de repopulatie van lymfocyten, namelijk:
 - > Ernstige infecties
 - > Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)
 - > Bijwerkingen die qua tijdsverloop geassocieerd zijn met en optreden tijdens of kort na de infusie: myocardische infarct en infarct, pulmonale alveolaire bloeding, hemorragische beroerte, cervicocefale arteriële dissectie en trombocytopenie
 - > Vertraagde gevallen van auto-immuunaandoeningen (in volgorde van frequentie, meeste tot minst)
 - Schildklierziekten
 - Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)
 - Nefropathieën, waaronder goodpasturesyndroom
 - Auto-immuunhepatitis

¹ European Medicines Agency - Lemtrada EPAR, 09/2022

- Hemophagocytair lymfhistiocytose (HLH)
- Verworven hemofilie A
- Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)
- Volwassen vorm van de ziekte van Still (Adult onset still disease)
- Auto-immuunencefalitis (AIE)

2. Aanbevelingen over het verminderen van deze risico's via juiste advisering aan de patiënt, monitoring en behandeling.

Een **checklist voor voorschrijvers** moet ook gebruikt worden bij het eerste voorschrift van alemtuzumab en bij opvolgingsbezoeken van de patiënt.

Daarnaast zijn een **handleiding voor patiënten** en **patiëntenwaarschuingskaart** ontwikkeld. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven wanneer zij beginnen met de alemtuzumab-behandeling.

- 4
- > **Handleiding voor patiënten:** dient zorgvuldig met uw patiënt doorlopen te worden bij de eerste uitschrijving van het recept, en op regelmatige basis bij nacontroles (follow-up bezoeken). Vóór de behandeling moeten patiënten worden geïnformeerd over de risico's en voordelen van de behandeling. Herinner de patiënt eraan dat hij/zij ook na de 48 maanden durende controleperiode waakzaam blijft voor symptomen in verband met auto-immuunaandoeningen, en dat hij/zij medische hulp inroept als hij/zij zich zorgen maakt.
 - > **Patiëntenwaarschuingskaart:** een hulpmiddel om eventuele zorgverleners die patiënten behandelen die alemtuzumab krijgen informatie te bieden. Moedig de patiënt aan om deze kaart altijd bij zich te dragen. Patiënten moeten de patiëntenwaarschuingskaart laten zien aan elke zorgverlener die ze om welke reden dan ook behandelt, en vooral in geval van een medisch noodgeval.

Deze materialen zijn op verzoek beschikbaar bij de afdeling Medische informatie van Genzyme Europe B.V..

U dient zich ervan bewust te zijn dat deze handleiding niet alle risico's behandelt van alemtuzumab en geen vervanging is van de samenvatting van productkenmerken (SmPC).

1> Alemtuzumab

Alemtuzumab is geïndiceerd als een enkelvoudige ziektemodificerende therapie voor volwassen patiënten met zeer actieve RRMS (relapsing remitting multiple sclerosis), vastgesteld door klinische testen of beeldvormende technieken, voor de volgende patiëntengroepen:

- > Patiënten met een zeer actieve ziekte ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerend middel (disease modifying therapy, DMT) of
- > Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige RRMS, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met 1 of meer gadolinium-aankleurende laesies op hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

De behandeling met alemtuzumab mag alleen worden geïnitieerd en uitgevoerd onder supervisie van een neuroloog die ervaren is in de behandeling van patiënten met MS in een ziekenhuis met directe toegang tot intensieve zorg. Specialisten en adequate medische apparatuur voor een tijdige diagnose en beheersing van bijwerkingen, met name myocardischemie en myocardinfarct, cerebrovasculaire bijwerkingen, auto-immuunziekten en infecties, moeten beschikbaar zijn. Middelen voor de behandeling van cytokinevrijgavesyndroom, overgevoeligheid en/of anafylactische reacties moeten beschikbaar zijn.

Om de potentiële risico's en bijwerkingen van alemtuzumab tot een minimum te beperken, moeten voorschrijvers en patiënten zich houden aan ten minste 48 maanden follow-up na de laatste infusie van alemtuzumab. Het is uitermate belangrijk dat patiënten dat begrijpen, zelfs als ze asymptomatisch zijn en hun MS-ziekte goed onder controle is.

2> Belangrijkste risico's bij het gebruik van alemtuzumab

Ernstige infecties (frequentie: zeer vaak (≥ 1/10))

Gebruik van alemtuzumab gaat gepaard met risico op ernstige infecties die zich in de weken na de behandeling kunnen voordoen, maar ook jaren later optreden. Om het risico te verminderen, dient het volgende in acht te worden genomen:

- > Gebruik alemtuzumab niet bij patiënten met een ernstige actieve infectie. Wacht met alemtuzumab totdat de ernstige actieve infectie is verdwenen.
- > Screen op HIV.
- > Onderzoek alle patiënten op actieve of inactieve ("latente") tuberculose, volgens plaatselijke richtlijnen.
- > Screen op hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV).
- 6 > Screen op humaan papillomavirus (HPV) en herhaal de screening jaarlijks. Overweeg vaccinatie voorafgaand aan behandeling.
- > Voltooi het vaccinatieprogramma minstens 6 weken voorafgaand aan het begin van de behandeling. De mogelijkheid om een immuunrespons te genereren op elk vaccin na alemtuzumab is niet onderzocht.
- > Vóór aanvang van de behandeling kan de evaluatie van de immuun serostatus van het cytomegalovirus (CMV) worden overwogen volgens de lokale richtlijnen
- > Adviseer een dieet ter preventie van listeriose. Het dieet moet gestart worden twee weken vóór het infuus en worden voorgezet tot minstens 1 maand ná afloop van het infuus.
- > Start op de eerste dag van de behandeling profylaxe met een antiherpesmiddel, en ga hier minimaal 1 maand na elke behandelingskuur mee door.
- > Vermijd gelijktijdige behandelingen met andere immuunmodulerende middelen.

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Zeldzame gevallen van PML (waaronder fatale gevallen) zijn gemeld bij MS-patiënten na behandeling met alemtuzumab. Patiënten die met alemtuzumab behandeld worden, moeten gecontroleerd worden op klachten die kunnen wijzen op PML. Risicofactoren van speciaal belang omvatten eerdere immunosuppressieve behandeling, met name andere MS-behandelingen met een bekend risico op PML.

Voorafgaand aan de start en het opnieuw toedienen van de behandeling met alemtuzumab moet een MRI-scan worden gemaakt en geëvalueerd op tekenen die wijzen op PML. Verdere evaluatie, waaronder onderzoeken van cerebrospinaal vocht (cerebrospinal fluid, CSF) voor JC Viral DNA en herhaalde neurologische beoordelingen, moeten worden uitgevoerd indien nodig.

Na de infusie: patiënten moeten geïnformeerd worden over de symptomen die gepaard gaan met PML en moeten hun familieleden of verzorgers informeren over hun behandeling, aangezien zij mogelijk symptomen opmerken waarvan de patiënt zich niet bewust is.

De arts moet vooral letten op symptomen die wijzen op PML die de patiënt mogelijk niet opmerkt (bv. cognitieve, neurologische of psychiatrische symptomen).

Ernstige bijwerkingen die qua tijdsverloop verband houden met de alemtuzumab-infusie

Tijdens het gebruik na het in de handel brengen, zijn zeldzame, ernstige en soms fatale, qua tijdsverloop met de infusie geassocieerde bijwerkingen gemeld. In de meeste gevallen ontstonden de symptomen 1–3 dagen van de alemtuzumab-infusie. Er zijn reacties opgetreden na een van de doses en na de tweede kuur. Deze bijwerkingen omvatten:

- > Myocardischemie en/of myocardinfarct (onbekende incidentie)
- > Pulmonale alveolaire bloeding (onbekende incidentie)
- > Hemorragische beroerte (onbekende incidentie)
- > Cervicocefale arteriële dissectie (onbekende incidentie)
- > Trombocytopenie (treffen < 1 op 10 patiënten)

Patiënten moet worden geadviseerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken in geval van plots optredende symptomen die kenmerkend zijn voor het bovenstaande, bv. pijn op de borst, plotselinge en ernstige dyspneu, bloed ophoesten, plotselinge zware hoofdpijn, hangen van delen van het gezicht, zwakte aan één kant van het lichaam, spraakstoornissen, nekpijn, snel bloedende slijmvlies, kleine verspreide rode vlekjes op de huid.

Zie Rubriek 3: “Overzicht van de follow-up”, voor belangrijke informatie over de infusie-instructies en het monitoren van vitale functies voor en periodiek tijdens de infusie.

Vertraagde auto-immuun aandoeningen

Het gebruik van alemtuzumab gaat gepaard met het risico op auto-immuunaandoeningen die kunnen optreden met een vertraging van maanden tot jaren na de infusie.

Deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn, wat leidt tot morbiditeit en/of mortaliteit en kunnen in sommige gevallen plaatsvinden na de monitoringperiode van 48 maanden. Monitoring en vroegtijdige detectie kunnen de uitkomst voor patiënten die deze bijwerkingen ervaren, verbeteren.

8

Daarom dient u uw patiënten nauwlettend in de gaten te houden met behulp van laboratoriumonderzoek en alertheid op klachten en symptomen. Hieronder leest u hoe u dit kunt doen.

Schildklier-aandoeningen (frequentie: zeer vaak $\geq 1/10$)

De patiënten moeten geïnformeerd worden dat bij sommige schildklierafwijkingen, levenslange behandeling nodig kan zijn. Tijdens behandeling met alemtuzumab gelden de volgende voorzorgsmaatregelen:

- > De schildklierfunctie moet onderzocht worden vóór aanvang van de behandeling en daarna elke 3 maanden tot ten minste 48 maanden na de laatste infusie. Na deze periode dient de schildklierfunctie onderzocht te worden bij verdenking op schildklier-aandoeningen.
- > Wees bedacht op klachten en symptomen die kunnen wijzen op schildklier-aandoeningen; bij abnormale thyroïdstimulerend hormoon (TSH) waarden wordt geadviseerd het monster automatisch te testen op vrij trijoodthyronine (T3) en vrij thyroxine (T4). Tijdens het eerstvolgende geplande bezoek van de patiënt

worden de TSH, T3 en T4 testen herhaald, en dit proces wordt vervolgd totdat de TSH resultaten terugkeren naar normaal. Bij klachten wordt geadviseerd extra schildklierfunctietesten toe te voegen aan de routine monitoring, zoals vrij T3, vrij T4, thyrotropinreceptor (TSHR) antilichamen en thyroïdperoxidase (TPO) antilichamen.

Schildklier-aandoeningen brengen specifieke risico's met zich mee bij zwangere vrouwen. Onbehandelde schildklierfunctie-aandoeningen verhoogt het risico op een miskraam en kunnen schade toebrengen aan het ongeboren kind, zoals een vertraagde geestelijke ontwikkeling en dwerggroei. Extra voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen met de ziekte van Graves, omdat antistoffen die de TSH-receptoren stimuleren, van de moeder overgebracht kunnen worden op een foetus en kortstondig neonatale ziekte van Graves kunnen veroorzaken. De behandelend arts, verantwoordelijk voor de begeleiding van de zwangerschap, moet op de hoogte zijn van het verhoogde risico op schildklierafwijkingen ten gevolge van de behandeling met alemtuzumab en de noodzaak deze adequaat te behandelen.

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP)

(frequentie: vaak $\geq 1/100$, $< 1/10$)

ITP is een auto-immuunaandoening die gewoonlijk gepaard gaat met antistoffen tegen bloedplaatjes. Vermindering van bloedplaatjes vermindert het stollingsvermogen van het bloed. Symptomen van ITP kunnen onder andere zijn: snel blauwe plekken krijgen, petechiën, spontane mucocutane bloeding (bv. Epistaxis, haemoptysis), zwaardere menstruaties of onregelmatige menstruaties.¹ Deze symptomen van ITP kunnen voorkomen voordat een ernstige bloeding optreedt. Het is ook niet ongevoel om de klachten en symptomen van ITP snel na een normale trombocytentelling te zien.

ITP kan ernstig zijn en zelfs fataal en kan enkele maanden tot jaren na de toediening van alemtuzumab optreden

Alle patiënten moeten op de volgende wijze gecontroleerd worden op ITP:

- > Compleet bloedbeeld met differentiatie vóór aanvang van de behandeling en daarna maandelijks tot ten minste 48 maanden na de laatste infusie.
- > Controle op klinische symptomen van ITP.
- > Informeer de patiënt over het belang van de maandelijks controle tot ten minste 48 maanden na de laatste infusie.

9

- > Leer de patiënt symptomen van ITP te herkennen en daar alert op te blijven.
- > Bij het vermoeden van ITP moet snel medisch ingegrepen worden en onmiddellijk worden doorverwezen naar een specialist. Ernstige of wijdverspreide bloeding is levensbedreigend en vereist onmiddellijke zorg.

Het risico van het opnieuw optreden van ITP bij herbehandeling met alemtuzumab na een eerste keer optreden van ITP is onbekend. Voor de patiënt is er ook informatiemateriaal ontwikkeld, zie Rubriek: "Ondersteunende diensten".

Nefropathieën, waaronder het goodpasturesyndroom (frequentie: soms (≥ 1/1.000, < 1/100))

Nefropathie, waaronder het goodpasturesyndroom (antiglomerulaire basalemembraanglomerulonefritis), is in klinisch onderzoek zelden gemeld na behandeling van MS patiënten met alemtuzumab en trad over het algemeen op binnen 39 maanden na de laatste toediening van alemtuzumab.

Symptomen van nefropathie zijn onder meer een verhoogd serumcreatinine, hematurie en/of proteïnurie. Tevens is alveolaire bloeding in de vorm van hemoptysis mogelijk bij het goodpasturesyndroom. Het is mogelijk dat patiënten geen symptomen vertonen, dus is het belangrijk dat periodiek bloed- en urineonderzoeken worden uitgevoerd tot ten minste 48 maanden na de laatste infusie met alemtuzumab.

- > Serumcreatininegehalte vóór aanvang van de behandeling en daarna maandelijks tot ten minste 48 maanden na de laatste infusie.
- > Microscopische urineanalyse vóór aanvang van de behandeling en daarna maandelijks tot ten minste 48 maanden na de laatste infusie. Houd bij het moment van urineanalyse rekening met de menstruatie bij vrouwen om vals positieve resultaten te voorkomen. Na deze periode moet urineanalyse worden uitgevoerd bij verdenking op nefropathie op basis van klinische bevindingen.
- > Klinisch significante veranderingen ten opzichte van baseline in het serumcreatinine, en onverklaarbare hematurie en/of proteïnurie moeten nader geëvalueerd worden, inclusief doorverwijzing naar een specialist.
- > Vroege ontdekking en behandeling van nefropathie kan de prognose verbeteren.

Het goodpasturesyndroom is levensbedreigend als deze niet behandeld wordt en vereist daarom onmiddellijke zorg. Zonder onmiddellijke behandeling kunnen patiënten snel nierfalen ontwikkelen waardoor dialyse en/of transplantatie nodig is, en kan het overlijden tot gevolg hebben.

Auto-immuunhepatitis (frequentie: niet bekend)

Auto-immuunhepatitis die klinisch significant leverletsel veroorzaakt, waaronder fatale gevallen, werd gemeld bij patiënten die met alemtuzumab werden behandeld in de post-marketing setting. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de gerelateerde symptomen van leverletsel. Als een patiënt klinische klachten of symptomen ontwikkelt die wijzen op leverdisfunctie, bv. vergrote lever, spinale angiomen, ascites, onverklaarbare misselijkheid, braken, buikpijn en/of zwelling, pijnlijke gewrichten, vermoeidheid, anorexia, of geelzucht en/of donkere urine, moet auto-immuunhepatitis overwogen worden als een differentiële diagnose. Vóór de eerste behandeling en maandelijks tot ten minste 48 maanden na de laatste infusie moeten leverfunctietests (serumtransaminasen) worden uitgevoerd.

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) (frequentie: zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000))

Dit ernstige systemische inflammatoire syndroom werd zelden gemeld bij patiënten die met alemtuzumab werden behandeld in de post-marketing setting en is geassocieerd met hoge sterftcijfers indien niet vroeg herkend en behandeld. Klachten en symptomen die kenmerkend zijn voor HLH zijn onder meer een hoge en niet-afnemende koorts, uitslag, hepatosplenomegalie, geelzucht, pancytopenie, lymfadenopathie, aanvallen of veranderde mentale toestand. Patiënten moeten geïnformeerd worden over deze mogelijke symptomen van HLH. Overweeg om uw patiënten te verwijzen naar een specialist voor evaluatie als u vermoedt dat ze HLH hebben ontwikkeld.

Verworven hemofilie A (frequentie: soms (≥ 1/1.000, < 1/100))

Gezellen van verworven hemofilie A werden gemeld in zowel klinische onderzoeken als de post-marketing setting. Patiënten moeten onmiddellijk medische hulp zoeken in geval van klachten of symptomen van onverklaarbare en overmatige bloeding bij snijwonden of letsel, of na chirurgie of tandheelkundige ingrepen, veel grote of

diepe blauwe plekken, ongebruikelijke bloeding na vaccinaties, pijn of zwelling in de gewrichten, hematurie of bloederige ontlasting. In het geval van een verlengde aPTT moet de patiënt doorverwezen worden naar een hematoloog.

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP) (frequentie: zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$))

Tijdens postmarketinggebruik is TTP gemeld bij patiënten die behandeld zijn met alemtuzumab, waaronder een fataal geval. TTP is een ernstige aandoening die urgente beoordeling en onmiddellijke behandeling vereist en zich enkele maanden na de laatste infusie met alemtuzumab kan ontwikkelen. TTP kan gekenmerkt worden door trombocytopenie, microangiopathische hemolytische anemie, neurologische sequelae, koorts en nierfunctiestoornis. Het wordt geassocieerd met hoge ziekte- en sterftcijfers indien niet vroegtijdig herkend en behandeld.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen die gepaard gaan met TTP, zodat ze na de infusie zichzelf kunnen controleren.

Volwassen vorm van de ziekte van Still (Adult onset still disease, AOSD) (frequentie: niet bekend)

Gedurende postmarketinggebruik is er ziekte van Still op volwassen leeftijd (AOSD) gemeld bij patiënten die worden behandeld met LEMTRADA. AOSD is een zeldzame ontstekingsaandoening die dringende beoordeling en behandeling vereist. Patiënten met AOSD kunnen een combinatie van de volgende tekenen en symptomen hebben: koorts, artritis, rash en leukocytose bij afwezigheid van infecties, maligniteiten en andere reumatische aandoeningen. Overweeg onderbreking of stopzetting van de behandeling met LEMTRADA als er geen alternatieve etiologie voor de tekenen of symptomen kan worden vastgesteld.

- > Patiënten moeten geïnformeerd worden over symptomen van AOSD waarbij zij contact moeten opnemen met een zorgverlener: koorts $> 39^{\circ}\text{C}$ die meer dan 1 week aanhoudt, pijn, stijfheid met of zonder zwelling in meerdere gewrichten en/of een zalmroze rash.
- > Overweeg doorverwijzing naar een specialist voor diagnose en behandeling.

Auto-immuunencefalitis (AIE)

Er zijn gevallen van auto-immuunencefalitis gemeld bij patiënten die werden behandeld met LEMTRADA. Auto-immuunencefalitis wordt gekarakteriseerd door subacuuut beginnende (met snelle progressie gedurende maanden) geheugenstoornissen, gewijzigde geestelijke toestand of psychiatrische klachten, meestal in combinatie met nieuw beginnende focale neurologische bevindingen en convulsies.

- > Patiënten met vermoede auto-immuunencefalitis moeten neurobeeldvorming (MRI), EEG, lumbaalpunctie en serologietesten voor passende biomarkers (bijv. neurale auto-antilichamen) ondergaan om de diagnose te bevestigen en een andere etiologie uit te sluiten
- > Patiënten moeten geïnformeerd worden over de symptomen die gepaard gaan met AIE en dat deze kunnen lijken op een MS terugval, zodat ze na de infusie zichzelf kunnen controleren
- > Overweeg doorverwijzing naar een specialist voor diagnose en behandeling

3> Overzicht van de follow-up

Zie de onderstaande tabellen voor een overzicht van de aanbevolen controlemomenten. Ook ontvangt u een pakket met voorgedrukte checklijsten voor elk van uw patiënten aan wie u alemtuzumab voorschrijft. Lees vóór aanvang van de behandeling met alemtuzumab de rubrieken "Contra-indicaties en Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding" van de SmPC.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens het ontvangen en gedurende ten minste 4 maanden na elke behandelingskuur met alemtuzumab.

Alemtuzumab mag alleen tijdens de zwangerschap worden toegediend als u het mogelijke voordeel van de patiënt overweegt om het mogelijke risico voor de foetus te rechtvaardigen. Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens en gedurende ten minste 4 maanden na een behandelingskuur, zelfs als het niet bekend is of alemtuzumab wordt uitgescheiden in moedermelk.

Het is belangrijk om samen met uw patiënt hun periodieke controle te plannen en uit te voeren, de onderzoeksresultaten te evalueren en alert te blijven op symptomen van bijwerkingen.

14

Tabel 1 – Overzicht van aanbevelingen vóór de behandeling om het risico op bijwerkingen te verminderen die qua tijdsverloop geassocieerd zijn met infusie

	Pre-infusie
Voorbehandeling	<ul style="list-style-type: none"> > Corticosteroïden moeten onmiddellijk vóór de behandeling worden toegediend op elk van de eerste 3 dagen van elke behandelingskuur (1.000 mg methylprednisolon of equivalent)
	<ul style="list-style-type: none"> > Overweeg een voorbehandeling met antihistaminica en/of antipyretica
	<ul style="list-style-type: none"> > Orale profylaxe voor herpesinfectie moet worden toegediend aan alle patiënten vanaf de eerste dag van elke behandelingskuur en moet minstens 1 maand na de behandeling met alemtuzumab worden voortgezet (400 mg aciclovir tweemaal daags of equivalent)

Tabel 2 – Overzicht van aanbevelingen voor preventie en bewaking rondom infusie

Condition	Pre-infusie	Tijdens infusie	Na de infusie
ECG, vitale parameters inclusief hartslag en BD	<ul style="list-style-type: none"> > Baseline vitale functies bepalen, inclusief hartslag en BD > ECG bij baseline 	<ul style="list-style-type: none"> > Bepaal regelmatig de hartslag, BD en de algemene klinische toestand ten minste eenmaal per uur > Stop met de infusie als de patiënt klinische symptomen krijgt die de ontwikkeling van een ernstige bijwerking suggereren 	
Bloedplaatjes-telling	<ul style="list-style-type: none"> > Aantal bloedplaatjes bij baseline 		<ul style="list-style-type: none"> > Het aantal bloedplaatjes bepalen onmiddellijk na de infusie op dag 3 en dag 5 van de eerste kuur, en op dag 3 van alle volgende kuren
Observaties			<ul style="list-style-type: none"> > Observatie gedurende ten minste 2 uur – patiënten die klinische symptomen van een ernstige bijwerking krijgen, moeten nauwlettend gecontroleerd worden tot de symptomen volledig verdwenen zijn

15

BD=bloeddruk; ecg=elektrocardiogram

Tabel 3 - Overzicht van de risicovermindering van vertraagde auto-immuunbijwerkingen

	Pre-infusie	Gedurende ten minste 48 maanden	Gedurende ten minste 48 maanden
		Na de infusie (maandelijks)	Na de infusie (driemaandelijks)
Monitoring	<ul style="list-style-type: none"> > Schildklierfunctie-onderzoeken, inclusief TSH-niveaus > Volledig bloedbeeld met differentiële telling > Serumcreatinine > Urineanalyse met microscopie > Serumtransaminasen 	<ul style="list-style-type: none"> > Volledig bloedbeeld met differentiële telling > Serumcreatinine > Urineanalyse met microscopie > Serumtransaminasen 	Schildklierfunctie-onderzoeken, inclusief TSH-niveaus

Schildklierstimulerend hormoon (TSH - thyroid stimulating hormone)

4> Overige informatie

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; [website www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

Meer informatie

U kunt extra materiaal opvragen bij Genzyme Europe B.V. via het secretariaat van de medische afdeling op telefoon nummer 020-2453628. Aanvullende informatie betreffende alemtuzumab is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op

www.sanofi.nl/geneesmiddelen/lemtrada.

Handtekening van de patiënt: _____

Naam van de patiënt: _____

Als er medische onderzoeken worden uitgevoerd, dan graag kopiëren van alle medische dossiers, inclusief alle behandelingen en/of onderzoeksresultaten aan de hieronder vermeldde arts(en) verstrekken.

Mijn arts die **alemtozumab** voorschrijft, kan op het onderstaande nummer bereikt worden. Andere artsen of medisch deskundigen die bij mijn verzorging en/of behandeling betrokken zijn kunnen hier ook vermeld worden.

Artsen: Zie de SmPC voor meer informatie.

(AOSD) en ontsteking van de hersenen (auto-immuunencefalitis, AIE). meer de gewrichten aantast (ziekte van Still op volwassen leeftijd trombocytopenische purpura (TTP), ontstekingsaandoening die onder een bloedingsstoornis (verworven hemofilie A), trombotische van witte bloedcellen (hemofagocytair lymfocytose (HLH)) ontsteking van de lever, ontsteking door ongecontroleerde activatie (immuun trombocytopenische purpura (ITP)), nierproblemen, ziekte van de schildklier, een bloedziekte door te weinig bloedplaatjes

> Bijwerkingen die langere tijd na de infusie kunnen optreden:

en weinig bloedplaatjes in het bloed.
bloedvaten die de hersenen van bloed voorzien, bloeding in de longen

> Ernstige bijwerkingen die kunnen optreden binnen 1 tot 3 dagen na de alemtozumab-infusie: hartaanval, beroerte, scheutjes in

> Ernstige infecties

Behandeling met **alemtozumab** kan het risico verhogen op:

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn. Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Deze informatie is ook terug te vinden op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/lemtrada.

Meer informatie

Naam	Telefoonnummer
Neuroloog	
Huisarts	
MS Verpleegkundige	

Patiëntenwaarschuwingskaart

Informatie voor patiënten die **alemtozumab** (gaan) gebruiken. Let op bij gebruik van **alemtozumab**. **Alemtozumab** is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk) naam dragen. Kijk dus goed om welk medicijn dit gaat.

Laat deze kaart zien aan alle artsen, verpleegkundigen of andere zorgprofessionals die u behandelen ook in spoedgevallen.

Ik ben behandeld met **alemtozumab**, een behandeling voor actieve Relapsing Remitting Multiple Sclerose (RRMS).

Ik neem deel aan een speciaal monitoringsprogramma, dat elke maand plaatsvindt tot tenminste 48 maanden na mijn laatste behandeling.

Belangrijke bijwerkingen waar u op moet letten:

Neem meteen contact op met uw arts om deze bijwerkingen te melden. Het maakt niet uit of het om nieuwe bijwerkingen gaat, of om erger wordende of steeds terugkomende bijwerkingen. Als u uw eigen arts niet kunt bereiken, moet u onmiddellijk andere medische hulp inschakelen. Zorg ervoor dat u deze kaart laat zien.

Ernstige infecties

- > Koorts, koude rillingen, vermoeidheid, kortademigheid, hoesten, piepende ademhaling, pijn of benauwdheid op de borst, bloed ophoesten, gezwollen lymfeklieren.

Zeldzame infectie van de hersenen die progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) heet

- > Toenemende mate van zwakte van ledematen
- > Niet goed kunnen zien, moeite met praten of
- > Veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie die leiden tot verwarring en persoonlijkheidsveranderingen.

Ernstige bijwerkingen die kort na de infusie met alemtuzumab kunnen optreden (treden meestal binnen 1-3 dagen na de infusie op)

Hartaanval

- > Pijn of ongemak op de borst, moeite met ademen, pijn of ongemak in armen, kaak, hals/nek, rug of maag
- > Duizelig of licht gevoel in het hoofd, misselijkheid, zweten

Bloeding in de longen

- > Moeite met ademen, pijn of ongemak op de borst, bloed ophoesten

Weinig bloedplaatjes in het bloed

- > Snel blauwe plekken en/of een bloeding krijgen

Beroerte en scheurtjes in bloedvaten in de hersenen

- > Plotseling gaan hangen van delen van het gezicht, zwakte aan één kant, moeite met praten
- > Plotselinge zware hoofdpijn, pijn in hals/nek

Bijwerkingen die langere tijd na de infusie kunnen optreden (kunnen maanden tot jaren na de infusie optreden)

Snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie):

- > Te veel zweten, onverklaarbaar gewichtsverlies, zwelling van de ogen, last hebben van een zenuwachtig gevoel, snelle hartslag

Langzaam werkende schildklier (hypothyreoïdie):

- > Het koud hebben, onverklaarbare gewichtstoename, vermoeidheid die steeds erger wordt of verstopping terwijl u daar eerder geen last van had

Bloedziekte door te weinig bloedplaatjes (immuun trombocytopenische purpura (ITP))

- > Kleine verspreide vlekjes op uw huid die rood, roze of paars zijn, snel blauwe plekken krijgen, bloeding uit een snijwond die moeilijker te stoppen is dan normaal, menstruaties die heviger of langer zijn of vaker voorkomen dan normaal
- > Een bloedneus of bloeding van uw tandvlees terwijl u daar eerder geen last van had of die langer duurt dan normaal, bloed ophoesten
- > Pijnlijke of gezwollen gewrichten

Nierproblemen (zoals het goodpasturesyndroom)

- > Bloed in de urine - deze kan rood of theekleurig zijn, zwelling van uw benen of voeten, bloed ophoesten

Ontsteking van de lever

- > Onverklaarbare misselijkheid, overgeven, vermoeidheid, buikpijn, verlies van eetlust, zwelling van de buik
- > Gele huid en ogen en/of donkere urine, sneller dan normaal een bloeding of blauwe plekken krijgen

Ontsteking door te veel activatie van witte bloedcellen (hemofagocytair lymfocytose)

- > Onverklaarbare hoge koorts, zware hoofdpijn, stijve nek, vergroting van lymfeklieren, gele huid, huiduitslag

Bloedingsstoornis (verworven hemofilie A)

- > Bloeding uit een snijwond die langer duurt dan normaal
- > Spontane blauwe plekken, bloedneuzen, pijnlijke of gezwollen gewrichten,

Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

- > Blauwe plekken onder de huid of in de mond, die kunnen verschijnen als rode puntige stippen, met of zonder onverklaarbare extreme vermoeidheid, koorts, verwarring,

spraakveranderingen, gele verkleuring van de huid of ogen (geelzucht), lage hoeveelheid urine, donker gekleurde urine

Volwassen vorm van de ziekte van Still (Adult onset still disease, AOSD)

- > Koorts >39 °C die meer dan 1 week aanhoudt, pijn, stijfheid met of zonder zwelling in meerdere gewrichten en/of zalmroze rash.

Auto-immuunencefalitis (AIE)

- > Gedragsveranderingen en/of veranderingen in uw geestelijke toestand, problemen met het kortetermijngeheugen of aanvallen van epilepsie. De klachten kunnen op een MS-terugval lijken.

Bijwerkingen kunnen optreden lang nadat u een behandeling met alemtuzumab heeft ondergaan. Het is heel belangrijk dat u blijft doorgaan met uw maandelijkse onderzoeken (ook als u zich goed voelt) tot tenminste 48 maanden na uw laatste infusie. Daarom moet u blijven letten op klachten en symptomen, zelfs nadat uw maandelijkse onderzoeken niet meer nodig zijn.



Vroege opsporing en diagnosestelling geven u de beste kans op verbetering en/of herstel.



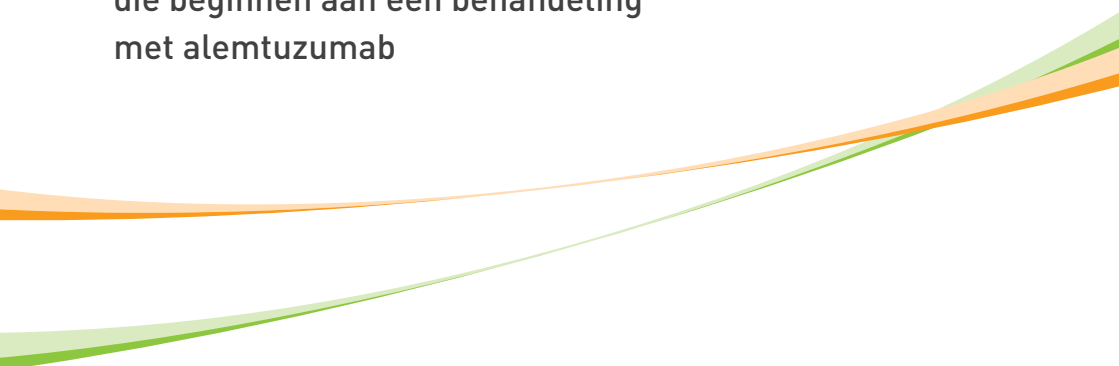
U moet ook alert blijven op klachten en symptomen.



Blijf hiermee doorgaan gedurende 4 jaar na uw laatste behandelingskuur met alemtuzumab.

Handleiding voor patiënten

Belangrijke informatie voor patiënten
die beginnen aan een behandeling
met alemtuzumab



Inhoudsopgave

1> Wat is alemtuzumab en hoe werkt het?	4
2> Overzicht van behandeling met alemtuzumab	5
3> Bijwerkingen	7
4> Planning van uw controles	14
5> Waar kunt u uw arts/verpleegkundige bereiken?	15
6> Bijwerkingen melden	16
7> Meer informatie	16

2 Welkom

Informatie voor patiënten en ouders/verzorgers van patiënten die beginnen aan een behandeling met alemtuzumab.

Let op bij gebruik van alemtuzumab. Alemtuzumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk)naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Uw arts heeft u deze handleiding en een patiëntenwaarschuwingskaart gegeven om u te informeren over uw huidige behandeling met alemtuzumab.

> Deze handleiding moet zorgvuldig met uw arts doorlopen worden wanneer u voor het eerst alemtuzumab voorgeschreven krijgt en regelmatig opnieuw bij nacontroles (follow-up bezoeken).

Deze handleiding is gemaakt om:

- u te ondersteunen bij het herkennen van ernstige bijwerkingen, en
- om uit te leggen waarom het belangrijk is om mee te werken aan de geplande onderzoeken, om te blijven letten op klachten van bijwerkingen en om meteen medische hulp in te roepen wanneer deze zich voordoen.

- Ook geeft de handleiding u de mogelijkheid om het overzicht te houden van uw artsen, zoals uw arts voor MS, verpleegkundigen en andere zorgverleners die u ziet voor uw behandeling.

> De patiëntenwaarschuwingskaart is om zorgverleners te vertellen over uw behandeling met alemtuzumab. U moet de patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij u dragen en aan elke zorgverlener laten zien.

Als u nog geen bijsluiters heeft ontvangen van uw verpleegkundige of arts, vraagt u hier dan om.

Het is niet de bedoeling dat deze handleiding als vervanging wordt gebruikt voor de gesprekken met uw arts, verpleegkundige of andere medische zorgverleners. De handleiding moet samen met de bijsluiters voor alemtuzumab gelezen worden. Zorg dat u uw arts, verpleegkundige of andere zorgverlener vertelt als u een of meer van de in deze handleiding beschreven klachten of symptomen ervaart.

1> Wat is alemtuzumab en hoe werkt het?

Alemtuzumab is een geneesmiddel dat op doktersvoorschrift wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen MS (multipale sclerose) patiënten met 'Relapsing-remitting multiple sclerosis' (RRMS). Dit is een ziekte waarbij de afweer van uw lichaam (het immuunsysteem) uw zenuwstelsel aanvalt.

Alemtuzumab werkt in op uw immuunsysteem zodat de aanval op uw zenuwstelsel afneemt. Nadat u een behandeling met alemtuzumab heeft gehad, heeft u misschien een hoger risico om andere ziektes waarbij uw immuunsysteem uw lichaam aanvalt (auto-immuunaandoeningen) te ontwikkelen of (ernstige) infecties te krijgen. Het is daarom belangrijk dat u begrijpt wat deze risico's inhouden en hoe ze onder controle gehouden kunnen worden.

2> Overzicht van behandeling met alemtuzumab

Hoe wordt alemtuzumab toegediend?

Alemtuzumab wordt toegediend in minimaal 2 behandelingskuren. U krijgt de eerste kuur een paar uur per dag gedurende 5 dagen op rij. Eén jaar later krijgt u de volgende kuur gedurende 3 dagen op rij. Studies hebben aangetoond dat de 2 kuren voor de meeste patiënten minimaal 6 jaar lang werken. Maar het kan zijn dat u een extra behandeling nodig heeft in de jaren na uw eerste 2 kuren.

U moet regelmatig gecontroleerd worden op bijwerkingen tot minimaal 48 maanden na uw laatste infusie met alemtuzumab (zie 'Moet ik onderzoeken ondergaan na behandeling met alemtuzumab?')

Moet ik iets doen voordat ik met alemtuzumab kan worden behandeld?

Voordat u met uw infusiekuur begint, zal uw arts controles uitvoeren en behandeling en advies aanbieden. Dit kan helpen om uw risico op bijwerkingen door de infusie met alemtuzumab te verminderen. Het gaat onder andere om:

- > Controle van vaccinatie
 - Als u dit nog niet gedaan hebt, kan u worden aangeraden om uw lokale vaccinatieprogramma minimaal 6 weken voor het begin van de behandeling af te maken
 - U kan ook worden aangeraden om extra vaccinaties te laten toedienen voordat u met de behandeling begint
- > Advies voor voeding
 - Om uw risico op infecties na de behandeling te verminderen, zal uw arts u aanraden om ongekookt of onvoldoende gekookt vlees, zachte kaassoorten en ongepasteuriseerde melkproducten 2 weken voor, tijdens en minimaal 1 maand na uw infusie met alemtuzumab te vermijden.

Moet ik onderzoeken ondergaan na de behandeling met alemtuzumab?

Behandeling met alemtuzumab kan het risico op auto-immuunaandoeningen verhogen (ziektes waarbij uw immuunsysteem uw lichaam per vergissing aanvalt). Dit zijn vertraagde bijwerkingen die vele jaren na uw behandeling kunnen optreden (beschreven in rubriek 3 van deze handleiding). Daarom moet u maandelijks controles ondergaan en bloed- en urineonderzoeken uit laten voeren tot minimaal 48 maanden na uw laatste infusie met alemtuzumab. Uw arts zal de resultaten van deze onderzoeken controleren om te zien of u misschien (een) bijwerking(en) hebt ontwikkeld.

U en uw arts zullen samenwerken om er zeker van te zijn dat deze onderzoeken worden uitgevoerd en om ze in uw dagelijkse leven in te plannen. Als u een vrouw bent, is het ook belangrijk om urinetesten te vermijden als u ongesteld bent, omdat dit een verkeerd resultaat kan opleveren.

3> Bijwerkingen

Tijdens of direct na de behandeling met alemtuzumab kunnen ernstige bijwerkingen zoals infecties ontstaan. Ook kunnen bijwerkingen ontstaan pas maanden tot jaren na de behandeling.

Mogelijk ernstige bijwerkingen van de infusie die meestal tijdens of binnen een maand na de infusie optreden, zijn:

- > Hartaanval
- > Beroerte
- > Scheurtjes in bloedvaten die de hersenen van bloed voorzien
- > Bloeding in de longen
- > Weinig bloedplaatjes in uw bloed (trombocytopenie)

Vertraagde auto-immuun bijwerkingen die maanden tot jaren na de infusie kunnen optreden:

- > Ziekte van de schildklier
- > Bloedziekte door te weinig bloedplaatjes (ITP)
- > Nierproblemen (zoals het goodpasturesyndroom)
- > Ontsteking van de lever (auto-immunhepatitis)
- > Ontsteking door te veel activatie van de witte bloedcellen (HLH)
- > Bloedingsstoornis (verworven hemofilie A)
- > Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)
- > Aandoening bij volwassenen met aanvallen van koorts, huiduitslag en pijn aan gewrichten (ziekte van Still op volwassen leeftijd (AOSD))
- > Ontsteking van de hersenen (auto-immunencefalitis)

Het is heel belangrijk om eventuele tekenen of klachten van deze ziektes te herkennen. Hierdoor kunnen ze in een vroege fase worden ontdekt en kunnen ze meteen worden behandeld. Vertragingen in het ontdekken van bijwerkingen en de behandeling, verhogen het risico op problemen (complicaties).

In de volgende delen leest u meer over elk van deze bijwerkingen, de klachten en verschijnselen die u erbij kunt ervaren.

Als u een van de klachten of symptomen opmerkt, moet u dit meteen aan uw arts melden of naar het ziekenhuis gaan.

Ernstige infecties

Door de behandeling met alemtuzumab kunt u risico lopen om een ernstige infectie te krijgen. Het kan dan zijn dat u naar het ziekenhuis moet voor behandeling.

De klachten van een ernstige infectie zijn onder andere:

- > Koorts, koude rillingen, vermoeidheid, zich niet goed voelen
- > Moeite met ademen, hoesten, piepende ademhaling, pijn op de borst of benauwdheid en het ophoesten van bloed (kunnen worden veroorzaakt door pneumonitis (ontsteking van het longweefsel))

Wanneer u naar het ziekenhuis komt met klachten van een infectie, is het belangrijk dat u de artsen vertelt dat u een behandeling met alemtuzumab hebt gekregen.

Zorg ervoor dat u het uw arts vertelt als u een ernstige infectie heeft voordat u begint met uw behandeling met alemtuzumab. Uw arts moet de behandeling uitstellen tot de infectie verdwenen is.

Zeldzame infectie van de hersenen (PML)

8 Bij patiënten die alemtuzumab kregen, zijn gevallen gemeld van een zeldzame infectie van de hersenen, die progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) heet. PML is gemeld bij patiënten met andere risicofactoren, met name eerdere behandeling met MS-producten die in verband zijn gebracht met PML.

De klachten van PML kunnen vergelijkbaar zijn met een terugval van MS, onder andere:

- > Steeds erger wordende zwakte of stunteligheid van ledematen
- > Niet goed kunnen zien, moeite met praten
- > Veranderingen in denken, geheugen en oriëntatie die leiden tot verwarring en persoonlijkheidsveranderingen

Het is belangrijk om uw familieleden of verzorgers te informeren over uw behandeling, omdat zij klachten kunnen opmerken waarvan u zich niet bewust bent.

Ernstige bijwerkingen die kort na de infusie kunnen optreden

Wanneer u alemtuzumab voorgeschreven krijgt, kunt u risico lopen op het ontwikkelen van ernstige bijwerkingen die tijdens of kort na de infusie optreden. In de meeste gevallen starten deze reacties binnen 1-3 dagen na de infusie met alemtuzumab, maar sommige kunnen weken later optreden.

De klachten van ernstige bijwerkingen van de infusie zijn onder andere:

- > Moeite met ademen, pijn op de borst, gaan hangen van delen van het gezicht, plotselinge zware hoofdpijn, zwakte aan één kant van het lichaam, moeite met praten, pijn in de hals/nek of ophoesten van bloed, snel blauwe plekken en/of bloedingen.

Vertraagde bijwerkingen die langere tijd na de infusie kunnen optreden

Behandeling met alemtuzumab kan het risico op auto-immuunaandoeningen verhogen. Dit zijn ziektes waarbij uw immuunsysteem uw lichaam per vergissing aanvalt, en ze kunnen vele jaren na de behandeling optreden. In sommige gevallen kunnen bijwerkingen levensbedreigend zijn. Daarom zijn regelmatige bloed- en urine-onderzoeken nodig tot minimaal 48 maanden na uw laatste infusie.

De onderzoeken zijn nodig, zelfs als u zich goed voelt en uw MS-symptomen onder controle zijn. Bovendien kunnen deze aandoeningen nog na 48 maanden optreden, dus moet u blijven letten op klachten en verschijnselen, zelfs nadat u geen maandelijkse bloed- en urine-onderzoeken meer nodig hebt.

1. Ziekte van de schildklier

De schildklier maakt hormonen aan die voor het hele lichaam belangrijk zijn. Bij sommige mensen kan het immuunsysteem per vergissing de cellen van de schildklier aanvallen (auto-immuun schildklieraandoening), waardoor het vermogen om hormonen aan te maken en het niveau ervan te controleren, aangetast wordt.

Alemtuzumab kan ziektes van de schildklier veroorzaken, zoals:

- > Overactieve schildklier - of hyperthyroïdie: Deze aandoening treedt op wanneer de schildklier te veel hormoon aanmaakt.
- > Traag werkende schildklier - of hypothyroïdie: Deze aandoening treedt op wanneer de schildklier te weinig hormoon aanmaakt

Wat zijn de klachten en symptomen van een overactieve schildklier?

- > Te veel zweten
- > Onverklaarbaar gewichtsverlies
- > Zwelling van de ogen
- > Last hebben van een zenuwachtig gevoel
- > Snelle hartslag

Wat zijn de klachten en symptomen van een traag werkende schildklier?

- > Onverklaarbare gewichtstoename
- > Het koud hebben
- > Vermoeidheid die steeds erger wordt
- > Verstopping terwijl u daar eerder geen last van had

Wat gebeurt er als ik een ziekte van de schildklier krijg?

Afhankelijk van het soort ziekte van de schildklier, zal uw arts beslissen welke behandeling het beste voor u is. Het is belangrijk dat u zich aan de aanbevelingen van uw arts houdt om er zeker van te zijn dat u het meeste baat heeft van uw behandeling. In een aantal gevallen is het nodig dat de patiënt levenslang medicatie neemt voor deze schildklier-aandoening, en in sommige situaties kan het nodig zijn dat de schildklier verwijderd wordt.

Als u een schildklier-aandoening ontwikkelt is het heel belangrijk dat u hiervoor op de juiste wijze behandeld wordt, vooral als u zwanger wordt nadat u behandeld bent met alemtuzumab. Wanneer u een onbehandelde schildklier-aandoening heeft kan deze schade toebrengen aan uw (ongeboren) kind.

10 2. Bloedziekte door te weinig bloedplaatjes (ITP)

Immuun trombocytopenische purpura (ITP) is een ziekte die leidt tot afname van het aantal bloedplaatjes. Ernstige ITP treedt op bij ongeveer 1% van de patiënten die alemtuzumab gebruiken. Bloedplaatjes zijn nodig voor een normale bloedstolling. Daardoor kan ITP ernstige bloedingen veroorzaken. Als de ziekte snel ontdekt wordt, is deze te behandelen. Als deze niet op tijd behandeld wordt, kan dit tot ernstige gezondheidsproblemen en mogelijk tot de dood leiden.

Via bloedonderzoek kan uw arts veranderingen in het aantal bloedplaatjes waarnemen.

Het is belangrijk om te weten dat ITP snel kan ontstaan en kan optreden tussen bloedonderzoeken in. Het is daarom heel belangrijk dat u blijft letten op klachten en symptomen.

Wat zijn de klachten en symptomen van ITP?

- > Kleine verspreide vlekjes op uw huid die rood, roze of paars zijn
- > Snel blauwe plekken krijgen
- > Bloeding door een snijwond die moeilijker te stoppen is dan normaal

- > Menstruaties die heviger of langer zijn of vaker voorkomen dan normaal. Ook bloedingen tussen menstruaties kunnen een symptoom van ITP zijn.
- > Een bloedneus of bloeding van uw tandvlees terwijl u daar eerder geen last van had of die langer duurt dan normaal
- > Bloed ophoesten
- > Pijnlijke of gezwollen gewrichten

Bel uw arts meteen als u een of meer van deze klachten of symptomen ervaart. Als u uw arts niet kunt bereiken, moet u meteen andere medische hulp inschakelen.

3. Nierproblemen (zoals het goodpasturesyndroom)

Alemtuzumab kan een ziekte veroorzaken die bekend staat als het goodpasturesyndroom (anti-glomerulaire basaalmembraanziekte). Het goodpasturesyndroom is een auto-immuunaandoening die kan leiden tot ernstige beschadiging van de nieren. Ook beschadiging van de longen kan voorkomen bij het goodpasturesyndroom. Als deze ziekte niet behandeld wordt, kan dit nierfalen (uw nieren werken dan niet goed meer) veroorzaken waardoor chronische dialyse of een transplantatie nodig is. Het kan uiteindelijk overlijden tot gevolg hebben.

Wat zijn de klachten en symptomen van nierproblemen (zoals het goodpasturesyndroom)?

- > Bloed in de urine: uw urine kan rood of theekleurig zijn.
- > Zwelling: zwelling van uw benen of voeten.
- > Bloed ophoesten: u kunt bloed ophoesten.

Wat gebeurt er als ik nierproblemen krijg?

In de meeste gevallen kunnen nierproblemen behandeld worden. Het heeft de voorkeur om zo vroeg mogelijk met de behandeling te beginnen. Daarom is het belangrijk dat u bekend bent met de klachten en symptomen van nierproblemen en het goodpasturesyndroom en dat u al uw laboratoriumonderzoeken (bloed- en urineonderzoek) op tijd laat uitvoeren. Voor nierproblemen is bijna altijd behandeling nodig.

Bel uw arts meteen als u een of meer van deze klachten of symptomen ervaart. Als u uw arts niet kunt bereiken, moet u meteen andere medische hulp inschakelen.

4. Ontsteking van de lever

Sommige patiënten ontwikkelden een ontsteking van de lever, ook wel auto-immuun hepatitis genoemd, na het ontvangen van alemtuzumab.

De klachten en symptomen van een ontsteking van de lever zijn onder andere:

- > Onverklaarbare misselijkheid, overgeven, buikpijn en/of zwelling van de buik, vermoeidheid, verlies van eetlust
- > Gele huid en ogen en/of donkere urine, of sneller dan normaal een bloeding of blauwe plekken krijgen

5. Ontsteking door te veel activatie van witte bloedcellen (HLH)

Hemofagocytair lymfocytose (HLH) is een levensbedreigende ziekte die optreedt wanneer bepaalde cellen van de afweer van uw lichaam te actief worden. Normaal gesproken moeten deze cellen geïnfecteerde, beschadigde cellen van het lichaam vernietigen. Maar bij HLH beginnen ze uw eigen weefsel en organen te beschadigen, waaronder de lever en het beenmerg waarin bloed wordt aangemaakt. HLH kan moeilijk vast te stellen zijn, omdat de eerste verschijnselen precies hetzelfde kunnen zijn als andere problemen, zoals algemene infecties.

12 De klachten en symptomen van HLH zijn onder andere:

- > Onverklaarbare hoge koorts, zware hoofdpijn, een stijve nek, vergroting van lymfeklieren, een gele huid of huiduitslag

6. Bloedingsstoornis (verworven hemofilie A)

Bij behandeling met alemtuzumab is het mogelijk dat u een ziekte ontwikkelt die verworven hemofilie A wordt genoemd. Dit is een bloedingsstoornis veroorzaakt door antilichamen die werken tegen factor VIII (een eiwit dat nodig is voor de normale stolling van het bloed). Dit kan bij u leiden tot complicaties in verband met ongewone, ongecontroleerde bloeding in spieren, huid en zacht weefsel en tijdens een operatie of na een verwonding. Deze ziekte moet meteen worden vastgesteld en behandeld.

De klachten van verworven hemofilie A zijn onder andere:

- > Spontane blauwe plekken, bloedneuzen, pijnlijke of gezwollen gewrichten, andere soorten bloeding
- > Bloeding uit een snijwond die langer duurt dan normaal

7. Trombotische trombocytopenische purpura (TTP)

Patiënten kunnen na het ontvangen van alemtuzumab een bloedstollingsstoornis ontwikkelen, deze heet trombotische trombocytopenische purpura (TTP). Er kunnen zich bloedstolsels vormen in de bloedvaten in het hele lichaam.

De klachten en symptomen van TTP zijn onder andere:

Blauwe plekken op de huid of in de mond, geel worden van de huid en ogen en/of donkergekleurde urine, lage hoeveelheid urine, rode puntvormige stippen met of zonder onverklaarbare extreme vermoeidheid, zeer bleke huid, koorts, snelle hartslag of kortademigheid, hoofdpijn, spraakveranderingen, verwarring, coma, beroerte, epileptische aanval, buikpijn, misselijkheid, braken of diarree, veranderingen in het gezichtsvermogen, aanhoudende symptomen door laag bloedsuikergehalte.

8. Auto-immuunencefalitis

Auto-immuunencefalitis (ontsteking van de hersenen) kan zich voordoen na toediening van alemtuzumab.

De klachten en symptomen van Auto-immuunencefalitis zijn onder andere:

- > Gedragsveranderingen en/of veranderingen in uw geestelijke toestand
- > Problemen met het kortetermijngeheugen
- > Aanvallen van epilepsie

De klachten kunnen op een MS-terugval lijken. Als u één of meer van deze klachten ontwikkelt, neem dan contact op met uw arts.

Bel uw arts meteen als u een of meer van deze klachten of symptomen ervaart. Als u uw arts niet kunt bereiken, moet u meteen andere medische hulp inschakelen.

Draag uw patiëntenwaarschuwingskaart altijd bij u en laat deze zien aan alle artsen, verpleegkundigen of andere zorgverleners bij wie u onder behandeling bent (ook voor niet MS-aandoeningen) of in het geval van een acute medische situatie.

Aangezien deze auto-immuunaandoeningen kunnen optreden langere tijd nadat u een behandeling met alemtuzumab gekregen heeft, is het heel belangrijk dat u blijft doorgaan met uw maandelijkse onderzoeken (ook als u zich goed voelt)



U moet alert blijven op klachten en symptomen



Blijf hiermee doorgaan gedurende 4 jaar na uw laatste behandelingskuur met alemtuzumab.



Vroege opsporing en diagnosestelling geven u de beste kans op verbetering en/of herstel.

9. Ziekte van Still op volwassen leeftijd (AOSD)

AOSD is een zeldzame aandoening die ontsteking van meerdere organen kan veroorzaken bij volwassenen.

De klachten en symptomen van de Ziekte van Still zijn onder andere:

- > Koorts hoger dan 39 °C die meer dan 1 week duurt
- > Pijn, stijfheid met of zonder zwelling in meerdere gewrichten
- > Huiduitslag.

Als u een combinatie van deze klachten ervaart, neem dan onmiddellijk contact op met uw zorgverlener.

4> Planning van uw controles

De auto-immuunaandoeningen die in deze handleiding beschreven staan, kunnen langere tijd na uw behandelingskuur met alemtuzumab optreden. Het is heel belangrijk dat u blijft meewerken aan de maandelijkse onderzoeken (ook als u zich goed voelt) tot minimaal 48 maanden na uw laatste behandelingskuur. Omdat u alemtuzumab slechts in 2 jaarlijkse kuren krijgt, zullen deze onderzoeken apart gepland moeten worden.

De volgende ondersteunende diensten kunnen nuttig zijn om u aan het tijdstip van de controleonderzoeken te helpen herinneren.

U kunt er net zo veel of net zo weinig van gebruiken als u wilt.

- > **Herinneringsdiensten:** Als u een maandelijkse herinnering wilt ontvangen zijn er een aantal opties mogelijk. Wanneer u hier gebruik van wenst te maken kunt u herinneringen per email, sms of per post ontvangen. U krijgt dan maandelijks een brief, email of sms om u eraan te herinneren dat het tijd is voor uw bloed- en urineonderzoek.

Deze diensten worden aangeboden via een derde partij, die uw persoonlijke gegevens zal verzamelen in overeenstemming met de wet op de bescherming persoonsgegevens. Uw persoonlijke gegevens zullen veilig bewaard worden en niet aan anderen verspreid worden, ook niet aan de fabrikant van alemtuzumab. Deze diensten zijn optioneel en u kunt er zich op elk ogenblik voor laten in- of uitschrijven.

5> Waar kunt u uw arts/verpleegkundige bereiken?

Om het gemakkelijker te maken contact op te nemen met uw arts of MS team, kunt u hun telefoonnummers en adressen in de onderstaande tabel invullen.

Arts / Medisch team	Telefoon	Adres

16

6> Bijwerkingen melden

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

▼ Dit medicijn staat onder extra toezicht. Dit zorgt ervoor dat we snel nieuwe informatie over de veiligheid van dit medicijn verkrijgen.

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

7> Meer Informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.sanofi.nl/geneesmiddelen/lemtrada.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.
Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

17

