

Poradnik dla fachowego personelu medycznego – stosowanie produktu leczniczego LEMTRADA[®] (alemtuzumab) u pacjentów z rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS)

Ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa dla lekarzy przepisujących produkt leczniczy LEMTRADA[®]

Zdarzenia niepożądane należy zgłaszać. Formularze zgłoszeniowe oraz stosowne informacje można znaleźć na stronie <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Zdarzenia niepożądane należy również zgłaszać spółce Sanofi za pośrednictwem strony internetowej <https://www.sanofi.pl/pl/nasze-produkty/zglos-dzialanie-niepozadane-leku/zgloszenie-niepozadanego-dzialania-produktu> lub telefonicznie pod numerem +48 22 280 00 00.



Informacje dla fachowego personelu medycznego dotyczące minimalizacji ryzyka

Spis treści

04–09

Podsumowanie

10–15

LEMTRADA® – informacje ogólne

16–19

LEMTRADA®: wprowadzenie

20–29

Jakie główne zagrożenia wiążą się ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA®?

30–35

Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów

36–39

Postępowanie u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy LEMTRADA®

40–49

Często zadawane pytania (FAQ)



Stosowanie produktu leczniczego LEMTRADA® (alemtuzumab) u pacjentów z rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) — poradnik dla fachowego personelu medycznego

Niniejszy dokument to skrócona wersja poradnika — więcej informacji można znaleźć w jego pełnej wersji.

Prosimy pamiętać, że niniejszy poradnik nie obejmuje wszystkich zidentyfikowanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA® ani nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Podsumowanie

Produkt leczniczy LEMTRADA® jest wskazany w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS).

Niniejszy poradnik został opracowany w ramach programu edukacyjnego dotyczącego produktu leczniczego LEMTRADA®, aby ułatwić włączenie i nadzorowanie leczenia produktem leczniczym LEMTRADA® oraz dostarczyć dalszych informacji na temat potencjalnych poważnych zagrożeń związanych z jego stosowaniem, w celu poprawy monitorowania pacjentów i przebiegu ich leczenia.

Aby zminimalizować potencjalne zagrożenia i działania niepożądane produktu leczniczego LEMTRADA®, lekarze przepisujący lek i pacjenci muszą zobowiązać się do co najmniej 48-miesięcznej obserwacji po podaniu ostatniego wlewu. Ważne jest, aby pacjenci rozumieli, że kontrole należy kontynuować nawet wówczas, gdy będą się czuć dobrze, a ich stwardnienie rozsiane (SM) będzie dobrze kontrolowane.

Pacjentów należy informować o objawach działań niepożądanych i o konieczności natychmiastowego kontaktu z placówką medyczną w razie wystąpienia takich objawów.

Ciężkie zakażenia

Działanie niepożądane	Procedury obserwacji	Postępowanie
Ciężkie zakażenia	<ul style="list-style-type: none">• Po wlewie: Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z ciężkimi zakażeniami, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie.	<ul style="list-style-type: none">• Różne procedury minimalizacji ryzyka.
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	<ul style="list-style-type: none">• Przed rozpoczęciem leczenia i jego ponownym podaniem: Należy wykonać badanie MRI i ocenić je pod kątem zmian odpowiadających PML.• Po wlewie: Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z PML, pacjenci natomiast powinni poinformować swoich krewnych lub opiekunów o prowadzonym leczeniu.	<ul style="list-style-type: none">• W stosownych przypadkach należy przeprowadzić dalszą ocenę, w tym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) na obecność DNA wirusa JC i ponowne badania neurologiczne.

Ciężkie działania niepożądane czasowo związane z wlewem produktu leczniczego LEMTRADA®

Działanie niepożądane	Procedury obserwacji	Postępowanie
Niedokrwienie i/lub zawat mięśnia sercowego	<ul style="list-style-type: none"> • Przed wlewem: Wyjściowe badanie EKG i pomiary parametrów życiowych, w tym częstość serca i RR. • W trakcie wlewu: Regularne monitorowanie parametrów życiowych i ogólnego stanu klinicznego, co najmniej raz na godzinę. • Po wlewie: Obserwacja przez co najmniej 2 godziny po wlewie. Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z poważnymi reakcjami, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów, u których wystąpią nieprawidłowe wartości parametrów życiowych lub którzy zgłoszą nagłe wystąpienie objawów, należy natychmiast zbadać. • Natychmiast przerwać leczenie w przypadku wystąpienia reakcji w trakcie wlewu. • Pacjenci z objawami klinicznymi powinni być ściśle monitorowani, aż do całkowitego ustąpienia objawów.
Krwawienie do światła pęcherzyków płucnych		
Udar krwotoczny		
Rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłowej		
Małopłytkowość	<ul style="list-style-type: none"> • Przed wlewem: Oznaczenie wyjściowej liczby płytek krwi. • Po wlewie: Liczbę płytek krwi należy oznaczyć po wlewie w 3. i 5. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 3. dniu każdego kolejnego cyklu. Obserwacja przez co najmniej 2 godziny po wlewie. Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z małopłytkowością, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Klinicznie istotną małopłytkowość należy obserwować do czasu jej ustąpienia. • Należy rozważyć skierowanie pacjenta na konsultację hematologiczną.

RR = ciśnienie tętnicze; EKG = elektrokardiogram

Opóźnione działania niepożądane o charakterze autoimmunologicznym

Działanie niepożądane	Procedury obserwacji	Postępowanie
Zaburzenia czynności tarczycy	<ul style="list-style-type: none"> • Badania czynności tarczycy przed wlewem i po jego wykonaniu. Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z zaburzeniami czynności tarczycy, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć skierowanie pacjenta na konsultację endokrynologiczną.
Immunologiczna plamica matopłytkowa (ITP)	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi z rozmazem przed wlewem i po jego wykonaniu. Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z ITP, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednią interwencję medyczną, w tym natychmiastowe skierowanie pacjenta na konsultację hematologiczną.
Nefropatie, w tym choroba z obecnością przeciwciał przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (anty- GBM)	<ul style="list-style-type: none"> • Stężenie kreatyniny w surowicy i badanie ogólne moczu z oceną mikroskopową osadu przed wlewem i po jego wykonaniu. Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z nefropatiami, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć skierowanie pacjenta na konsultację nefrologiczną w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia.
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	<ul style="list-style-type: none"> • Badania czynności wątroby przed wlewem i po jego wykonaniu. Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia.
Limfohistocytoza hemofagocytarna (HLH)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z HLH, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia.
Nabyta hemofilia A	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z nabytą hemofilią A, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć skierowanie pacjenta na konsultację hematologiczną w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia.
Zakrzepowa plamica matopłytkowa (TTP)	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi z rozmazem przed i po wlewie. Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z TTP, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednią interwencję medyczną, w tym natychmiastowe skierowanie pacjenta na konsultację hematologiczną.

Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów należy poinformować o objawach związanych z AOSD, aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia.
Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (AIE)	<ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z podejrzeniem autoimmunologicznego zapalenia mózgu należy wykonać badania w celu potwierdzenia diagnozy i wykluczenia alternatywnych etiologii. Należy poinformować pacjentów o objawach związanych z AIE aby potrafili prowadzić samoobserwację po wlewie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć skierowanie pacjenta do specjalisty w celu przeprowadzenia diagnostyki i leczenia.

Ekspozycja na produkt leczniczy LEMTRADA® w przypadku ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji podczas terapii oraz przez co najmniej 4 miesiące po każdym cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®.

Produkt leczniczy LEMTRADA® należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy lekarz uzna, że potencjalne korzyści uzasadniają ewentualne ryzyko dla płodu. Karmienie piersią nie jest zalecane w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po cyklu leczenia, nawet jeśli nie wiadomo, czy produkt leczniczy LEMTRADA® przenika do mleka ludzkiego. Jednocześnie korzyści wynikające ze wzmocnienia odporności przez mleko matki mogą jednak przewyższać ryzyko potencjalnej ekspozycji noworodka karmionego piersią na produkt leczniczy LEMTRADA®.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

LEMTRADA®

– informacje ogólne

Produkt leczniczy LEMTRADA® jest wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS) w następujących grupach pacjentów:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą, pomimo pełnego i odpowiedniego cyklu leczenia za pomocą co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby (DMT) lub
- pacjenci z szybko rozwijającą się ciężką, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako 2 lub więcej rzuty powodujące niesprawność w ciągu jednego roku oraz 1 lub więcej zmian ulegających wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu, lub znaczący wzrost liczby zmian w T2 – zależnych obrazach w porównaniu z poprzednim niedawno wykonanym badaniem rezonansem magnetycznym.

Niniejszy poradnik opracowano w ramach programu edukacyjnego LEMTRADA® na użytek fachowego personelu medycznego rozpoczynającego i nadzorującego leczenie produktem leczniczym LEMTRADA®. Zawiera on dalsze informacje na temat poważnych zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA®, co pomoże usprawnić postępowanie u pacjentów otrzymujących leczenie dzięki podsumowaniu jego stosowania i monitorowania. Poniżej znajduje się wykaz najważniejszych informacji zawartych w poradniku:

1. Opis najważniejszych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA®, które mogą wystąpić w krótkim odstępie od wlewu dożylnego lub z opóźnieniem — po odbudowie populacji limfocytów.

Ciężkie zakażenia

Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML)

Działania niepożądane powiązane czasowo z wlewem lub występujące podczas wlewu, lub w krótkim czasie po jego zakończeniu

- Niedokrwienie mięśnia sercowego i zawał mięśnia sercowego, krwawienie do światła pęcherzyków płucnych, udar krwotoczny, rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłupowej oraz małopłytkowość

Opóźnione zaburzenia autoimmunologiczne (w kolejności występowania — od najczęstszych do najrzadszych)

- Zaburzenia czynności tarczycy
 - Immunologiczna płamica małopłytkowa (ITP)
 - Nefropatie, w tym choroba z obecnością przeciwciał przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (anty-GBM)
 - Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
 - Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)
 - Nabyta hemofilia A
 - Zakrzepowa płamica małopłytkowa (TTP)
 - Choroba Stilla u dorosłych (AOSD)
 - Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (AIE)
2. Zalecenia dotyczące przeciwdziałania tym potencjalnym zdarzeniom dotyczącym bezpieczeństwa poprzez odpowiedni dobór pacjentów, poradnictwo, monitorowanie oraz prowadzenie ich leczenia.

3. Często zadawane pytania (FAQ)

Podczas pierwszego przepisania produktu leczniczego LEMTRADA® oraz podczas wizyt kontrolnych pacjentów należy również używać Listy kontrolnej dla fachowego personelu medycznego.

Ponadto opracowano **Poradnik dla pacjenta** oraz **Kartę ostrzegawczą pacjenta**, które należy przekazywać pacjentom rozpoczynającym leczenie produktem leczniczym LEMTRADA®.



Poradnik dla pacjenta

Należy dokładnie omówić go z pacjentem w chwili pierwszego przepisania produktu leczniczego, a następnie regularnie podczas wizyt kontrolnych. Ma on na celu edukację pacjentów w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych potencjalnych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa, a także uświadomienie im konieczności przestrzegania zasad wykonywania badań oraz prowadzenia obserwacji pod kątem określonych objawów, jak też niezwłocznego kontaktu z placówką medyczną w razie ich wystąpienia.

Materiały te są dostępne na życzenie. W celu uzyskania dalszych informacji prosimy o kontakt pod numerem (22) 28 00 000.

Prosimy pamiętać, że niniejszy poradnik nie obejmuje wszystkich zidentyfikowanych zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa związanych ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA® ani nie zastępuje Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

Karta ostrzegawcza pacjenta

Zawiera informacje dla fachowego personelu medycznego, który zajmuje się pacjentem otrzymującym produkt leczniczy LEMTRADA®. Pacjenci (lub w odpowiednich przypadkach ich opiekunowie) powinni cały czas nosić tę kartę przy sobie oraz okazywać ją fachowemu personelowi medycznemu, który będzie się nimi zajmował.



LEMTRADA[®]: wprowadzenie

Leczenie produktem leczniczym LEMTRADA® powinno być rozpoczynane i prowadzone wyłącznie pod nadzorem neurologa mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z SM w warunkach szpitalnych z łatwym dostępem do intensywnej opieki medycznej.

Należy zapewnić dostęp do specjalistów i sprzętu potrzebnego do przeprowadzenia w odpowiednim czasie diagnostyki i leczenia działań niepożądanych, zwłaszcza niedokrwienia mięśnia sercowego i zawału mięśnia sercowego, niepożądanych reakcji naczyniowo-mózgowych, chorób autoimmunologicznych i zakażeń. Konieczne jest zabezpieczenie środków umożliwiających reagowanie na zespół uwalniania cytokin, reakcje nadwrażliwości i/lub anafilaktyczne.

Aby zminimalizować potencjalne zagrożenia i działania niepożądane produktu leczniczego LEMTRADA®, lekarze przepisujący ten produkt leczniczy oraz pacjenci muszą zobowiązać się do co najmniej 48-miesięcznej obserwacji po podaniu ostatniego wlewu dożylnego produktu leczniczego LEMTRADA®. Ważne jest, aby pacjenci rozumieli, że powinni kontynuować monitorowanie nawet wówczas, gdy czują się dobrze i występujące u nich SM jest dobrze kontrolowane.

Stworzenie partnerstwa między lekarzem, pacjentem i zespołem prowadzącym leczenie SM, wraz z dokładnym omówieniem sposobu wykorzystywania narzędzi edukacyjnych dla pacjentów, pomagają pacjentom w wykonywaniu okresowych badań, wczesnym rozpoznawaniu i zgłaszaniu objawów, a w razie potrzeby w otrzymaniu szybkiego i odpowiedniego leczenia. **Szczegółowe wymagania dotyczące monitorowania opisano w punkcie 3.**

Aby dowiedzieć się więcej na temat procesu leczenia oraz wymaganego czasu trwania obserwacji, należy zapoznać się z Ryciną 1.

Rycina 1. Dawkowanie produktu leczniczego LEMTRADA®



***Uwaga:** Badanie, w którym obserwowano pacjentów przez 6 lat po pierwszym wlewie dożylnym (1. cyklu) wykazało, że większość pacjentów nie wymagała dalszego leczenia po pierwszych 2 cyklach leczenia.

Jakie zagrożenia wiążą się ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA®?

1. Ciężkie zakażenia

(dotyczą ≥ 1 na 10 pacjentów)

Stosowanie produktu leczniczego LEMTRADA® wiąże się z ryzykiem ciężkich zakażeń, które mogą wystąpić w ciągu kilku tygodni po leczeniu, ale mogą pojawić się również po latach. Aby zminimalizować ryzyko ciężkiego zakażenia, ważne jest, aby:

- nie rozpoczynać leczenia, dopóki u pacjenta występuje aktywne zakażenie – poczekać na jego całkowite ustąpienie;
- wykonać badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem HIV, testy w kierunku zarówno aktywnej, jak i nieaktywnej („utajonej”) gruźlicy zgodnie z lokalnymi wytycznymi, badania przesiewowe w kierunku zakażeń wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV) oraz C (HCV);
- wykonać u kobiet badanie przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) i co roku powtarzać to badanie; rozważyć wykonanie szczepień przed rozpoczęciem leczenia;
- rozważyć spełnienie lokalnych wymogów dotyczących szczepień co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia. Nie badano zdolności do generowania odpowiedzi immunologicznej na jakąkolwiek szczepionkę po podaniu produktu leczniczego LEMTRADA®;
- przed rozpoczęciem leczenia można rozważyć przeprowadzenie badań serologicznych określających status immunologiczny w odniesieniu do zakażenia cytomegalowirusem (CMV), zgodnie z lokalnymi wytycznymi;
- zaleca się stosowanie diety zapobiegającej zachorowaniu na listeriozę przez dwa tygodnie przed otrzymaniem wlewu dożylnego, podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 miesiąc po wykonaniu wlewu. W celu obniżenia ryzyka zakażenia pacjenci otrzymujący produkt leczniczy LEMTRADA® powinni unikać spożywania surowych lub półsurowych mięs, serów pleśniowych i niepasteryzowanych przetworów mlecznych dwa tygodnie przed podaniem wlewu, w trakcie leczenia, a także przez co najmniej jeden miesiąc po wykonaniu wlewu;
- profilaktykę przeciwopryszczkową należy rozpocząć w pierwszym dniu leczenia i kontynuować przez co najmniej 1 miesiąc po każdym cyklu leczenia;
- należy unikać jednoczesnego stosowania innych leków immunomodulujących.

2. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów z SM, po leczeniu alemtuzumabem zgłaszano rzadkie przypadki (w tym śmiertelne) postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Pacjentów leczonych alemtuzumabem należy monitorować w celu wykrycia objawów wskazujących na PML. Czynniki ryzyka o szczególnym znaczeniu obejmują wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, zwłaszcza inne terapie stosowane w leczeniu SM, o których wiadomo, że wiążą się z ryzykiem wywołania PML. Zmiany w badaniu MRI mogą być widoczne przed ujawnieniem się objawów klinicznych.

Przed rozpoczęciem i ponownym podaniem leczenia alemtuzumabem należy wykonać badanie MRI i ocenić pod kątem objawów związanych z PML. W razie potrzeby należy przeprowadzić dalszą diagnostykę, w tym badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) na obecność DNA wirusa JC i powtórne badanie neurologiczne. Lekarz powinien zwrócić szczególną uwagę na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie zauważyć (np. zaburzenia poznawcze, neurologiczne lub psychiczne). Pacjentom należy również doradzić, aby poinformowali o swoim leczeniu krewnych lub opiekunów, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy. PML należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej u każdego pacjenta z SM przyjmującego alemtuzumab z objawami neurologicznymi i/lub nowymi zmianami w mózgu w badaniu MRI.

Jeśli rozpoznano PML, nie należy rozpoczynać ani wznawiać leczenia alemtuzumabem.

3. Ciężkie działania niepożądane czasowo związane z wlewem produktu leczniczego LEMTRADA®¹

Po dopuszczeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie, ciężkie, niekiedy zakończone zgonem, czasowo związane z podaniem leku działania niepożądane. W większości przypadków objawy występowały 1-3 dni po podaniu we wlewie produktu leczniczego LEMTRADA®. Reakcje występowały po zastosowaniu którejkolwiek dawki leku, a także po drugim cyklu leczenia. Do tych zdarzeń należały:

- niedokrwienie i/lub zawał mięśnia sercowego (częstość nieznana);
- krwawienie do światła pęcherzyków płucnych (częstość nieznana);
- udar krwotoczny (częstość nieznana);
- rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłupowej (częstość nieznana);
- małopłytkowość (dotyczy <1 na 10 pacjentów).

Należy poddać natychmiastowej ocenie pacjentów, u których wystąpią nieprawidłowości w zakresie podstawowych parametrów życiowych, w tym częstości serca i ciśnienia tętniczego. Pacjenta należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów. Ważne informacje dotyczące instrukcji podawania wlewu przedstawiono w punkcie 3 - Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów.

4. Opóźnione zaburzenia autoimmunologiczne

Stosowanie produktu leczniczego LEMTRADA® wiąże się z ryzykiem wystąpienia chorób autoimmunologicznych, które mogą wystąpić z opóźnieniem kilku miesięcy lub lat w stosunku do wlewu, w tym:

- zaburzeń czynności tarczycy (dotyczą ≥ 1 na 10 pacjentów);
- immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP) (dotyczy < 1 na 10 pacjentów);
- nefropatii, w tym choroby z przeciwciałami przeciw błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (anty-GBM) (dotyczy < 1 na 100 pacjentów);
- autoimmunologicznego zapalenia wątroby (częstość występowania nieznana);
- limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH) (dotyczy < 1 na 1000 pacjentów);
- nabytej hemofilii A (dotyczy < 1 na 100 pacjentów);
- zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) (dotyczy < 1 na 1000 pacjentów).
- choroby Stilla u dorosłych (AOSD) (częstość występowania nieznana);
- autoimmunologicznego zapalenia mózgu (AIE) (dotyczy < 1 na 100 pacjentów)

Zdarzenia te mogą być ciężkie, mogą prowadzić do powikłań i/lub zgonu, ich maksymalna częstość występowania przypada na 18–36 miesięcy po leczeniu, zaś w rzadkich przypadkach mogą wystąpić po 48-miesięcznym okresie monitorowania. Monitorowanie pod kątem zaburzeń oraz ich wczesne wykrywanie może poprawić wyniki leczenia pacjentów, u których takie zdarzenia wystąpią.

Ważne jest, aby uważnie monitorować wyniki badań laboratoryjnych oraz zachować czujność w odniesieniu do objawów podmiotowych i przedmiotowych. Należy uważnie zapoznać się z poniższymi punktami. Punkt 3 „Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów”, zawiera ważne informacje na temat bezpiecznego stosowania produktu leczniczego LEMTRADA®.

Zaburzenia czynności tarczycy (dotyczą ≥ 1 na 10 pacjentów)

Podczas badań klinicznych zgłaszano zaburzenia autoimmunologiczne tarczycy, w tym nadczynność i niedoczynność tarczycy. W badaniach klinicznych zaburzenia czynności tarczycy występowały bardzo często, a większość z nich miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. W niektórych przypadkach miały one charakter przejściowy i nie wymagały leczenia. Większość zdarzeń dotyczących tarczycy dobrze reagowała na konwencjonalną farmakoterapię, jednak niektórzy pacjenci wymagali interwencji chirurgicznej.

Ważne jest, aby poinformować pacjenta, że w zależności od rodzaju choroby tarczycy może okazać się konieczne stosowanie leczenia przez całe życie.

- Badania czynności tarczycy, takie jak oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH), należy wykonać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie należy je powtarzać co 3 miesiące przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu dożylnego.
- Ponadto należy obserwować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zaburzeń czynności tarczycy.
- Choroba tarczycy stanowi szczególne zagrożenie dla kobiet w ciąży. Nieleczona może być szkodliwa dla płodu i noworodka. Nieleczona niedoczynność tarczycy w trakcie ciąży może zwiększać ryzyko poronienia i uszkodzenia płodu, takiego jak opóźnienie umysłowe i kartowatość. Należy zachować szczególną ostrożność u kobiet w ciąży z chorobą Basedowa (określaną również jako choroba Gravesa-Basedowa), ponieważ matczyne przeciwciała przeciwko receptorowi TSH mogą przenikać do rozwijającego się płodu i spowodować przemijającą chorobę Basedowa noworodków.

Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP) (dotyczy <1 na 10 pacjentów)

ITP jest zaburzeniem autoimmunologicznym, które zwykle jest związane z przeciwciałami przeciwko płytkom krwi. Przykłady ITP przedstawiono na Rycinie 2. Objawy ITP mogą obejmować między innymi skłonność do siniaczenia, skłonność do krwawienia i obfitsze niż zwykle lub nieregularne krwawienia menstruacyjne.

Te kliniczne objawy ITP mogą, ale nie muszą pojawić się przed wystąpieniem poważnego krwawienia. Nierzadko obserwuje się także przedmiotowe i podmiotowe objawy ITP krótko po uzyskaniu prawidłowego wyniku liczby płytek krwi.

ITP, która może być poważnym schorzeniem prowadzącym do powikłań i zgonów, może wystąpić kilka lat po leczeniu. W badaniach klinicznych ITP diagnozowano i leczono odpowiednio wcześniej, a w większości przypadków uzyskano odpowiedź na leczenie pierwszego rzutu. Ważne jest, aby monitorować wszystkich pacjentów pod kątem ITP w następujący sposób:

- przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych do upływu co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu należy wykonywać badania morfologii krwi z rozmazem;
- należy kontrolować stan pacjenta pod kątem klinicznych objawów ITP;
- pacjenta należy poinformować o konieczności przestrzegania zasad comiesięcznego wykonywania badań morfologii krwi z rozmazem, a także o konieczności kontynuowania monitorowania przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu dożylnego;
- pacjenta należy przeszkolić w zakresie rozpoznawania objawów związanych z ITP, jak też należy podkreślić potrzebę zachowania czujności;
- w przypadku podejrzenia ITP należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednią interwencję medyczną, w tym natychmiast skierować pacjenta na konsultację hematologiczną. Ciężkie lub rozległe krwawienie zagraża życiu i wymaga natychmiastowej pomocy medycznej.

Potencjalne ryzyko związane z ponownym rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA® po wystąpieniu ITP jest nieznanne.

Rycina 2. Przykłady ITP

Przykład przedramion ze skłonnością do siniaczenia lub nadmiernym siniaczeniem.

Lokalizacja: Zmiany takie mogą wystąpić w dowolnym miejscu na ciele pacjenta — nie tylko na przedramionach.



Przykład wybroczyn i plamicy na kończynach dolnych.

Wybroczyny to niewielkie, rozsiane plamki pod skórą przypominające „ukłucie szpilką”, które są czerwone, różowe lub fioletowe.

Lokalizacja: Mogą wystąpić w dowolnym miejscu na ciele pacjenta.



Przykład plamicy pod językiem.

Lokalizacja: Wybroczyny i plamica mogą również wystąpić na dowolnej błonie śluzowej, w tym także w dowolnym miejscu w jamie ustnej (pod językiem, na sklepieniu jamy ustnej, wewnętrznej powierzchni policzków, języku, dziąsłach).



Uwaga: zdjęcia te przedstawiają jedynie przykładowe zasinienia lub wybroczyny. U pacjenta z ITP mogą też występować tagodniejsze zasinienia lub wybroczyny niż przedstawione na tych zdjęciach.

Nefropatie, w tym choroba anti-GBM (dotyczy <1 na 100 pacjentów)

W badaniach klinicznych u pacjentów z SM, rzadko zgłaszano nefropatie, w tym chorobę anti-GBM, po ostatnim cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA[®], przy czym zaburzenie to na ogół występowało w ciągu 39. miesiący od otrzymania ostatniej dawki produktu leczniczego LEMTRADA[®].

Objawy kliniczne nefropatii mogą obejmować podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, krwiomocz i/lub białkomocz. Mimo że zdarzeń takich nie obserwowano w badaniach klinicznych, może wystąpić krwotok z pęcherzyków płucnych, który objawia się krwiopluciem jako element choroby anti-GBM (zespół Goodpasture'a).

Ponieważ pacjenci mogą nie mieć żadnych objawów, ważne jest wykonywanie okresowych badań laboratoryjnych do uptywu co najmniej 48 miesiący od ostatniego wlewu produktu leczniczego LEMTRADA[®]:

- przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych należy wykonywać oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy.
- przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych należy wykonywać badanie ogólne moczu z oceną mikroskopową osadu. U kobiet miesiączkujących należy wziąć pod uwagę czas pobrania próbki moczu do analizy, aby uniknąć wyników fałszywie dodatnich. Po upływie 48 miesiący należy wykonywać odpowiednie testy na podstawie obserwacji klinicznych sugerujących nefropatię.
- stwierdzenie istotnych klinicznie zmian stężenia kreatyniny w surowicy w stosunku do stanu wyjściowego, niewyjaśnionego krwiomoczu i/lub białkomoczu powinno sugerować konieczność przeprowadzenia dalszych ocen pod kątem nefropatii, w tym do natychmiastowego skierowania pacjenta na konsultację nefrologiczną. Wczesne wykrycie i leczenie nefropatii mogą zmniejszać ryzyko niekorzystnych wyników klinicznych.

Nieleczona choroba anti-GBM zagraża życiu, dlatego wymaga natychmiastowej pomocy medycznej. Bez natychmiastowego leczenia u pacjentów może szybko rozwinąć się niewydolność nerek wymagająca dializy i/lub transplantacji, co może prowadzić do zgonu.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (częstość nieznana)

Po dopuszczeniu produktu leczniczego LEMTRADA® do obrotu opisywano rzadkie przypadki autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH), powodującego klinicznie istotne uszkodzenie wątroby, w tym przypadki śmiertelne.

Pacjentów należy poinformować o objawach uszkodzenia wątroby. W przypadku wystąpienia u pacjenta klinicznych objawów wskazujących na zaburzenia czynności wątroby, np. powiększenia wątroby, naczynek gwiaździstych, wodobrzusza, niewyjaśnionych nudności, wymiotów, bólów i/lub obrzęku brzucha, bólu stawów, uczucia zmęczenia, jądłowstrętu lub żółtaczkę i/lub ciemnego zabarwienia moczu, w rozpoznaniu różnicowym należy brać pod uwagę autoimmunologiczne zapalenie wątroby.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) (dotyczy <1 na 1000 pacjentów)

Ten ciężki ogólnoustrojowy zespół zapalny, który w rzadkich przypadkach zgłaszano u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA® po wprowadzeniu go do obrotu, związany jest z wysoką śmiertelnością, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznany i nie będzie leczony.

Do objawów typowych dla HLH należą: wysoka i nieustępująca gorączka, wysypka, hepatosplenomegalia, pancytopenia i limfadenopatia. Pacjentów należy poinformować o tych potencjalnych objawach HLH. W przypadku podejrzenia HLH należy rozważyć skierowanie pacjenta na konsultację specjalistyczną.

Nabyta hemofilia A (dotyczy <1 na 100 pacjentów)

Przypadki nabytej hemofilii A zgłaszano zarówno w badaniach klinicznych, jak i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Pacjenci powinni niezwłocznie skontaktować się z placówką medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych, takich jak niewyjaśnione i nadmierne krwawienie po skaleczeniach lub urazach bądź po zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, przy stwierdzeniu wielu dużych lub głębokich zasinień, nietypowych krwawień po szczepieniach, bólu lub obrzęku stawów, krwimoczu lub obecności krwi w kale.

Zakrzepowa plamica małopłytkowa (TTP) (dotyczy <1 na 1000 pacjentów)

Po dopuszczeniu produktu do obrotu przypadki TTP, która może prowadzić do zgonu, zgłaszano u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA. TTP jest poważnym schorzeniem, które wymaga pilnej oceny i leczenia.

TTP może przebiegać z małopłytkowością, mikroangiopatyczną niedokrwistością hemolityczną, następstwami neurologicznymi, gorączką i zaburzeniami czynności nerek. Charakteryzuje się dużą chorobowością i śmiertelnością, jeśli nie zostanie na wczesnym etapie rozpoznana i nie zostanie rozpoczęte odpowiednie leczenie.

Choroba Stilla u dorosłych (AOSD) (częstość występowania nieznana)

Po dopuszczeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano przypadki AOSD. Choroba ta jest rzadkim stanem zapalnym, który wymaga pilnej oceny i leczenia.

U pacjentów z AOSD mogą wystąpić następujące objawy przedmiotowe lub podmiotowe: gorączka, zapalenie stawów, wysypka i leukocytoza przy braku infekcji, nowotworów złośliwych, a także innych chorób reumatycznych. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem leczniczym LEMTRADA, jeżeli nie można ustalić alternatywnej etiologii tych objawów.

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu (AIE) (dotyczy <1 na 100 pacjentów)

U pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA zgłaszano przypadki autoimmunologicznego zapalenia mózgu.

Autoimmunologiczne zapalenie mózgu charakteryzuje się podostрым początkiem (z szybkim postępowaniem w ciągu miesięcy) zaburzeń pamięci, zmienionym stanem psychicznym lub objawami psychicznymi, zwykle w połączeniu z nowo pojawiającymi się ogniskowymi objawami neurologicznymi i napadami padaczkowymi. U pacjentów z podejrzeniem autoimmunologicznego zapalenia mózgu należy wykonać badanie neuroobrazowe (MRI), EEG, punkcję

łędźwiową i testy serologiczne pod kątem odpowiednich biomarkerów (np. autoprzeciwciał przeciwneuronalnych) w celu potwierdzenia rozpoznania i wykluczenia innych etiologii.

Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów

Tabela 1. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania przed rozpoczęciem leczenia w celu obniżenia ryzyka działań niepożądanych

	Przed wlewem
Przed leczeniem	<ul style="list-style-type: none"> Przez 3 pierwsze dni każdego cyklu leczenia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA®, należy stosować u pacjentów premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych u pacjentów stosowano premedykację z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdego cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Należy rozważyć premedykację lekami przeciwhistaminowymi i/lub przeciwgorączkowymi. U wszystkich pacjentów należy zastosować doustną profilaktykę zakażenia wirusem opryszczki, poczynając od pierwszego dnia każdego cyklu leczenia i kontynuując ją przez co najmniej 1 miesiąc po leczeniu produktem leczniczym LEMTRADA®. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny.

Tabela 2. Zalecenia dotyczące działań prewencyjnych i monitorowania przed rozpoczęciem wlewu, w jego trakcie i po jego zakończeniu

	Przed wlewem	W trakcie wlewu	Po wlewie
EKG, pomiary parametrów życiowych, w tym częstość serca i RR	<ul style="list-style-type: none"> Wyjściowe pomiary parametrów życiowych, w tym częstość serca i RR Wyjściowe badanie EKG 	<ul style="list-style-type: none"> Należy często (co najmniej raz na godzinę) wykonywać ocenę częstości serca, RR oraz ogólnego stanu klinicznego pacjenta Należy przerwać wlew, jeśli u pacjenta wystąpią objawy i/lub oznaki kliniczne sugerujące ciężkie zdarzenie niepożądane 	
Liczba płytek krwi	<ul style="list-style-type: none"> Wyjściowa liczba płytek krwi 		<ul style="list-style-type: none"> Liczbę płytek krwi należy oznaczyć po wlewie w 3. i 5. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 3. dniu każdego kolejnego cyklu.
Obserwacja			<ul style="list-style-type: none"> Obserwacja przez co najmniej 2 godziny — pacjentów wykazujących objawy kliniczne ciężkiego AE należy ściśle obserwować do całkowitego ustąpienia objawów

AE = zdarzenie niepożądane; RR = ciśnienie tętnicze; EKG = elektrokardiogram

Tabela 3. Informacje dotyczące minimalizacji ryzyka opóźnionych zaburzeń autoimmunologicznych

	Przed wlewem	Po wykonaniu wlewu (co miesiąc) Przez co najmniej 48 miesięcy	Po wykonaniu wlewu (co kwartał) Przez 48 miesięcy
Monitorowanie	<ul style="list-style-type: none"> • Badania czynności tarczycy, w tym stężenie TSH • Morfologia krwi z rozmazem • Stężenie kreatyniny w surowicy • Badanie ogólne moczu z oceną mikroskopową osadu • Stężenie transaminaz w surowicy 	<ul style="list-style-type: none"> • Morfologia krwi z rozmazem • Stężenie kreatyniny w surowicy • Badanie ogólne moczu z oceną mikroskopową osadu • Stężenie transaminaz w surowicy 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania czynności tarczycy, w tym stężenie TSH

TSH = hormon tyreotropowy

Ważne jest, by we współpracy z pacjentem zaplanować i prowadzić jego okresowe badania kontrolne — oceniać wyniki badań pacjenta i zachować czujność pod kątem objawów zdarzeń niepożądanych (AE).

Niezwykle ważne jest, aby pacjenci rozumieli swoje zobowiązania do kontynuowania okresowych badań przez co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu produktu leczniczego LEMTRADA®, nawet jeśli nie występują u nich żadne objawy, a ich choroba (SM) jest dobrze kontrolowana.

- Należy omówić z pacjentem Poradnik dla pacjenta dotyczący produktu leczniczego LEMTRADA® oraz ulotkę produktu leczniczego w chwili pierwszego przepisania produktu leczniczego, a także podczas regularnych wizyt kontrolnych. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenta należy poinformować o zagrożeniach i korzyściach związanych z leczeniem. Pacjentom należy przypominać, aby zwracali uwagę na występujące u nich objawy potencjalnych zaburzeń autoimmunologicznych nawet po upływie 48 miesięcy oraz aby zwracali się o pomoc medyczną, gdyby cokolwiek ich zaniepokoiło.
- Należy zachęcić pacjenta, aby zawsze nosił przy sobie Kartę ostrzegawczą pacjenta. Pacjenci powinni okazywać tę kartę fachowemu personelowi medycznemu, który będzie zajmował się ich leczeniem z dowolnego powodu, zwłaszcza w sytuacjach nagłego zagrożenia medycznego.

Ekspozycja na produkt leczniczy LEMTRADA® w przypadku ciąży

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania alemtuzumabu u kobiet w okresie ciąży. Produkt leczniczy LEMTRADA® może być podawany w czasie ciąży jedynie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Alemtuzumab może przenikać przez łożysko i w związku z tym stwarzać zagrożenie dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas terapii oraz przez 4 miesiące po każdym cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®.

Możliwe, że alemtuzumab przenika do mleka kobiecego. Z tego powodu nie zaleca się karmienia piersią w trakcie cyklu leczenia i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu cyklu leczenia. Jednak korzyści wynikające z nabycia odporności wraz z mlekiem matki mogą przeważać nad ryzykiem potencjalnej ekspozycji na alemtuzumab u noworodków/niemowląt karmionych piersią.

Postępowanie u pacjentów otrzymujących produkt lecniczy LEMTRADA®

Narzędzia wspomagające przestrzeganie zaleceń przez pacjenta

Istnieje narzędzie dostępne dla pacjentów otrzymujących produkt leczniczy LEMTRADA®, które może ich wspierać i zapewniać przestrzeganie harmonogramu badań laboratoryjnych.

- **Kalendarz:**

Pacjenci otrzymają możliwość zamówienia kalendarzy z indywidualnie dostosowanymi nalepkami przypominającymi, które umożliwiają oznaczenie odpowiednich dat wykonywania okresowych badań laboratoryjnych. Pacjenci otrzymają pisemne instrukcje korzystania z tych kalendarzy.

Często zadawane pytania (FAQ)

Pacjenci leczeni produktem leczniczym LEMTRADA® obciążeni są wyższym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych omówionych w tym poradniku niż populacja ogólna. Przed przepisaniem produktu leczniczego LEMTRADA® należy uwzględnić kroki wymagane dla zminimalizowania ryzyka związanego z tymi działaniami niepożądanymi.

Przeciwwskazania

Co jeśli u pacjenta, u którego chcemy włączyć produkt LEMTRADA®, występuje zakażenie?

Należy odroczyć włączenie produktu leczniczego LEMTRADA® u pacjentów z ciężkim aktywnym zakażeniem do momentu całkowitego ustąpienia zakażenia. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) stanowi przeciwwskazanie do stosowania produktu leczniczego LEMTRADA®.

Jakie są przeciwwskazania do leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®?

Nie należy stosować produktu leczniczego LEMTRADA®, jeśli u pacjenta występują:

- nadwrażliwość na alemtuzumab lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL;
- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV);
- ciężkie, czynne zakażenia, do czasu ich całkowitego ustąpienia;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze;
- rozwarstwienie tętnicy szyjnej i/lub kręgosłupowej w wywiadzie;
- udar w wywiadzie;
- dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego w wywiadzie;
- stwierdzona koagulopatia, stosowanie leczenia przeciwkrwotoczowego lub przeciwzakrzepowego;
- inne współistniejące choroby autoimmunologiczne (oprócz SM).

Leczenie

W jaki sposób podaje się produkt leczniczy LEMTRADA® i jak długo trwa jego wlew?

Wstępne leczenie produktem leczniczym LEMTRADA® podaje się we wlewach dożylnych w dwóch cyklach. Pierwszy cykl leczenia polega na codziennym wykonywaniu wlewu dożylnego przez 5 kolejnych dni. Drugi cykl leczenia podaje się 12 miesięcy później i polega on na codziennym wykonywaniu wlewu dożylnego przez 3 kolejne dni. Po stwierdzeniu oznak aktywności SM na podstawie kryteriów klinicznych i/lub radiologicznych można rozważyć dodatkowe zastosowanie trzeciego, a w razie potrzeby również czwartego cyklu leczenia — polegają one na codziennym wykonywaniu wlewu dożylnego przez 3 kolejne dni, przy czym można je podać dopiero po upływie co najmniej 12 miesięcy od poprzedniego cyklu leczenia.

W razie wystąpienia działania niepożądanego czasowo skojarzonego z wlewem należy zastosować odpowiednie leczenie objawowe, stosownie do potrzeb. Jeżeli wlew dożylny nie jest wystarczająco dobrze tolerowany, można wydłużyć czas jego podawania. W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji na wlew dożylny należy rozważyć natychmiastowe przerwanie wlewu dożylnego.

Przed ponownym rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić medyczną ocenę pacjenta w kontekście profilu zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego LEMTRADA®. Jeżeli lekarz uzna, że pacjent narażony jest w przyszłości na ryzyko poważnych powikłań klinicznych, należy rozważyć trwałe odstawienie wlewów produktu leczniczego LEMTRADA® (więcej szczegółowych informacji podano w punkcie 3).

Reakcje anafilaktyczne lub poważne reakcje, które wymagały przerwania leczenia, występowały bardzo rzadko. Konieczne jest zapewnienie środków umożliwiających reagowanie na reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje.

Lekarze powinni wiedzieć i pamiętać o potencjalnych czynnikach ryzyka sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych, chorobach płuc oraz jednocześnie stosowanych lekach w celu skutecznego łagodzenia reakcji związanych z wlewem.

Czy istnieje postępowanie profilaktyczne, które należy wdrożyć?

Przez pierwsze 3 dni każdego cyklu leczenia, bezpośrednio przed wlewem dożylnym produktu leczniczego LEMTRADA®, należy stosować u pacjentów premedykację glikokortykosteroidami (1000 mg metyloprednizolonu lub równoważną dawkę innego leku). Ponadto przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA® można rozważyć premedykację z zastosowaniem leków przeciwhistaminowych i/lub leków przeciwgorączkowych.

U wszystkich pacjentów należy stosować doustną profilaktykę zakażeń wirusem opryszczki podczas leczenia oraz przez co najmniej 1 miesiąc po jego zakończeniu. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg (lub równoważną dawkę innego leku) dwa razy na dobę.

Monitorowanie działań niepożądanych

Jakie badania laboratoryjne należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®?

Należy wykonać następujące badania:

- morfologia krwi z rozmazem;
- stężenie transaminaz w surowicy;
- stężenie kreatyniny w surowicy;
- badanie ogólne moczu z oceną mikroskopową osadu;
- badania czynności tarczycy, takie jak oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH).

Czy należy kontynuować wykonywanie badań laboratoryjnych podczas leczenia produktem leczniczym LEMTRADA® oraz po jego zakończeniu? Jak długo?

Tak. Wykonywanie badań należy rozpocząć przed rozpoczęciem leczenia (badania wyjściowe) oraz należy kontynuować ich wykonywanie przez co najmniej 48 miesięcy po podaniu ostatniego wlewu dożylnego. Szczegółowe informacje na temat tego, które badania należy wykonywać, kiedy i jak długo, można znaleźć w punkcie 3 „Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów”.

Jak długo należy obserwować pacjentów po podaniu wlewu produktu leczniczego LEMTRADA®?

Należy obserwować pacjentów przez co najmniej 2 godziny po leczeniu. Pacjentów z objawami klinicznymi poważnych zdarzeń niepożądanych należy ściśle monitorować do czasu całkowitego ustąpienia objawów, a czas hospitalizacji należy stosownie wydłużyć.

Kiedy należy oceniać liczbę płytek krwi?

Wyjściowe oznaczenie liczby płytek krwi należy wykonać przed wlewem dożylnym. Liczbę płytek krwi należy także oznaczyć po wlewie dożylnym w 3. i 5. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 3. dniu każdego kolejnego cyklu.

Postępowanie w przypadku działań niepożądanych

Jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe ciężkich działań niepożądanych powiązanych czasowo z wlewem?

Należy poddać natychmiastowej ocenie pacjentów, u których wystąpią nieprawidłowe wartości podstawowych parametrów życiowych, w tym ciśnienia tętniczego krwi, lub tych, którzy zgłoszą nagłe następujące objawy: ból w klatce piersiowej, ból szyi, opadnięcie kącika ust, trudności z oddychaniem, ciężka duszność, nasilony ból głowy, osłabienie po jednej stronie ciała, trudności z mówieniem, krwioplucie lub siniaki. Pacjenta należy poinformować o konieczności uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej w razie wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów.

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem wystąpienia działań niepożądanych czasowo związanych z wlewem produktu leczniczego LEMTRADA®?

Ważne jest monitorowanie pacjentów pod kątem zdarzeń związanych z wlewem, w tym niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego, krwawienia do światła pęcherzyków płucnych, udaru krwotocznego, rozwarstwienia tętnicy szyjnej i/lub kręgowej i małopłytkowości. Zaleca się monitorowanie podstawowych parametrów życiowych, w tym ciśnienia tętniczego krwi i częstości serca, na początku leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu. Zaleca się wykonanie oznaczeń liczby płytek krwi po wlewie w 3. i 5. dniu pierwszego cyklu leczenia oraz w 3. dniu każdego kolejnego cyklu. Więcej szczegółowych informacji przedstawiono w punkcie 3 „Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania pacjentów”.

Jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP)?

Objawy ITP mogą obejmować między innymi skłonność do siniaczenia, wybroczyny, spontaniczne krwawienia w obrębie skóry i błon śluzowych (np. krwotoki z nosa, krwioplucie), nasilone lub nieregularne krwawienia menstruacyjne. Objawy kliniczne ITP mogą, lecz nie muszą być widoczne, zanim wystąpi poważne krwawienie. Obniżona liczba płytek krwi lub klinicznie istotne zmiany liczby płytek krwi w stosunku do stanu wyjściowego mogą również być oznaką ITP. Więcej szczegółów przedstawiono na rycinie 2.

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem ITP?

Ważne jest monitorowanie wszystkich pacjentów pod kątem ITP, aby umożliwić szybkie rozpoznanie i leczenie występujących u pacjentów zaburzeń. Z tego powodu przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w odstępach miesięcznych do upłynięcia co najmniej 48 miesięcy od ostatniego wlewu należy wykonywać badanie morfologii krwi z rozmazem.

W przypadku podejrzenia ITP należy niezwłocznie wykonać oznaczenie liczby płytek krwi. W przypadku potwierdzenia ITP należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednią interwencję medyczną, co obejmuje natychmiastowe skierowanie pacjenta na konsultację hematologiczną. Ciężkie lub rozległe krwawienie zagraża życiu i wymaga natychmiastowej pomocy.

Jakie objawy mogą być związane z nefropatią, np. chorobą z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (choroba anti-GBM)?

Objawy kliniczne nefropatii mogą obejmować podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, krwiomocz i/lub białkomocz. Mimo że zdarzeń takich nie obserwowano w badaniach klinicznych, w skojarzeniu z chorobą anti-GBM może wystąpić krwotok pęcherzykowy objawiający się krwiopluciem. Ponieważ u pacjentów mogą nie występować żadne objawy, ważne jest okresowe wykonywanie badań laboratoryjnych (oznaczanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz wykonywanie badania ogólnego moczu z oceną mikroskopową osadu).

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem nefropatii?

Zaobserwowanie klinicznie istotnych zmian stężenia kreatyniny w surowicy w stosunku do stanu wyjściowego, niewyjaśnionego krwiomoczu i/lub białkomoczu powinno sugerować konieczność przeprowadzenia dalszych ocen pod kątem nefropatii, w tym natychmiastowego skierowania pacjenta do specjalisty. Wczesne wykrycie i leczenie nefropatii mogą zmniejszać ryzyko niekorzystnych wyników klinicznych.

Jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe autoimmunologicznego zapalenia wątroby?

Objawy autoimmunologicznego zapalenia wątroby mogą obejmować podwyższenie aktywności enzymów oraz objawy wskazujące na zaburzenia czynności wątroby (np. niewyjaśnione nudności, wymioty, bóle brzucha, uczucie zmęczenia, jądłowstręt lub żółtaczkę i/lub ciemne zabarwienie moczu).

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby?

Należy regularnie monitorować aktywność transaminaz w surowicy. W przypadku potwierdzenia uszkodzenia wątroby należy natychmiast wdrożyć

odpowiednią interwencję medyczną, obejmującą niezwłoczne skierowanie do specjalisty. Wczesne wykrywanie i leczenie uszkodzenia wątroby, w tym autoimmunologicznego zapalenia wątroby, może zmniejszyć ryzyko niekorzystnych wyników klinicznych.

Jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe limfohistocytozy hemofagocytarnej (HLH)?

Do objawów przedmiotowych i podmiotowych typowych dla HLH należą: wysoka i nieustępująca gorączka, wysypka, hepatosplenomegalia, pancytopenia i limfadenopatia.

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem HLH?

Należy wykonywać regularne badania laboratoryjne, a w przypadku wystąpienia u pacjenta wczesnych objawów patologicznej aktywacji immunologicznej należy natychmiast ocenić stan pacjenta, biorąc pod uwagę rozpoznanie HLH.

Jakie są objawy przedmiotowe i podmiotowe nabytej hemofilii A?

Pacjenci powinni niezwłocznie skontaktować się z placówką medyczną w przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych lub podmiotowych, takich jak niewyjaśnione i nadmierne krwawienie po skaleczeniu lub urazie bądź po zabiegu chirurgicznym lub stomatologicznym, przy stwierdzeniu wielu dużych lub głębokich zasinień, nietypowych krwawień po szczepieniu, bólu lub obrzęku stawów, krwimoczcu lub obecności krwi w kale.

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem nabytej hemofilii A?

Należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi i panelu krzepnięcia, w tym u wszystkich pacjentów zgłaszających się z objawami nabytej hemofilii A należy oznaczyć czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT). W przypadku wydłużenia czasu aPTT należy skierować pacjenta na konsultację hematologiczną.

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem TTP?

Należy kontrolować wszystkich pacjentów w kierunku TTP, tak aby jak najszybciej ustalić ewentualne rozpoznanie i wdrożyć leczenie. Dlatego należy oznaczać morfologię krwi przed rozpoczęciem leczenia, a następnie raz w miesiącu przez co najmniej 48 miesięcy po ostatnim wlewie.

W razie podejrzenia TTP należy niezwłocznie oznaczyć liczbę płytek krwi. W przypadku potwierdzenia TTP należy natychmiast wdrożyć odpowiednią interwencję medyczną, obejmującą niezwłoczne skierowanie do hematologa. TTP stanowi zagrożenie życia i wymaga natychmiastowego leczenia.

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem AOSD?

AOSD jest rzadkim stanem zapalnym, który wymaga pilnej oceny i leczenia. Należy rozważyć przerwanie lub zaprzestanie leczenia produktem leczniczym LEMTRADA, jeżeli nie można ustalić alternatywnej etiologii tych objawów.

Jak należy postępować z pacjentem z podejrzeniem AIE?

U pacjentów z podejrzeniem autoimmunologicznego zapalenia mózgu należy wykonać badanie neuroobrazowe (MRI), EEG, punkcję łędźwiową i testy serologiczne pod kątem odpowiednich biomarkerów (np. autoprzeciwciał przeciwn neuronalnych) w celu potwierdzenia rozpoznania i wykluczenia innych etiologii.

Porady dotyczące ciąży, antykoncepcji i karmienia piersią

Czy pacjentki powinny stosować antykoncepcję?

Okres półtrwania alemtuzumabu wynosi w przybliżeniu 4–5 dni i jest porównywalny pomiędzy cyklami leczenia. Stężenie produktu leczniczego w surowicy jest niskie lub niewykrywalne po ok. 30 dniach po zakończeniu każdego cyklu leczenia. Z tego powodu kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas terapii oraz przez 4 miesiące po każdym cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®.

Czy możliwe jest podawanie produktu leczniczego LEMTRADA® w czasie ciąży?

Produkt leczniczy LEMTRADA® należy stosować w okresie ciąży tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przewyższają ewentualne ryzyko dla płodu. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G (IgG) przenikają przez barierę łożyskową; produkt leczniczy LEMTRADA® także może przenikać przez barierę łożyskową, co może stwarzać potencjalne zagrożenie dla płodu. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy LEMTRADA® może mieć szkodliwy wpływ na płód, gdyby podano go kobiecie w ciąży, ani czy ma on wpływ na zdolność do reprodukcji.

Choroba tarczycy stanowi szczególne ryzyko w przypadku kobiet, które zajądą w ciąży. Bez leczenia niedoczynności tarczycy w czasie ciąży istnieje zwiększone ryzyko poronienia i niekorzystnych następstw u płodu, takich jak upośledzenie umysłowe i kartowatość. U kobiet w ciąży z chorobą Gravesa (określaną również jako choroba Gravesa-Basedowa) matczyne przeciwciała przeciwko receptorowi TSH mogą przenikać do rozwijającego się płodu i spowodować przemijającą chorobę Gravesa noworodków.

Jak długo po leczeniu produktem leczniczym LEMTRADA® powinna odczekać kobieta, która chce zajść w ciążę?

Kobiety powinny stosować skuteczną antykoncepcję i odczekać co najmniej

4 miesiące po każdym cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®, zanim podejmą próbę zajścia w ciążę. Należy wziąć pod uwagę fakt, iż pełne leczenie produktem leczniczym LEMTRADA® obejmuje 2 cykle podawane w odstępie 12 miesięcy. Kobiety w wieku rozrodczym należy przestrzec, aby nie przerywały stosowania antykoncepcji pomiędzy cyklami leczenia.

Czy produkt leczniczy LEMTRADA® będzie miał wpływ na płodność kobiet i mężczyzn w przeszłości?

Nie ma adekwatnych danych na temat bezpieczeństwa klinicznego produktu leczniczego LEMTRADA® pod względem jego wpływu na płodność. W badaniu dodatkowym przeprowadzonym w grupie 13 mężczyzn leczonych alemtuzumabem (którzy otrzymali dawkę 12 mg lub 24 mg) nie obserwowano oznak aspermii, azospermii, trwałego zmniejszenia liczby plemników, zaburzeń ich ruchliwości ani zwiększonej liczby nieprawidłowości morfologicznych plemników. Wiadomo, że białko CD52 występuje w tkankach rozrodczych człowieka i gryzoni. Dane z badań na zwierzętach wykazały wpływ na płodność u humanizowanych myszy (patrz punkt 5.3 Charakterystyki Produktu Leczniczego, ChPL), jednak potencjalny wpływ na płodność u ludzi w okresie ekspozycji jest nieznany na podstawie dostępnych danych.

Czy pacjentka karmiąca piersią powinna otrzymać cykl leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®?

Nie wiadomo, czy alemtuzumab przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt karmionych piersią. Z tego powodu należy przerwać karmienie piersią na czas trwania każdego cyklu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA® oraz na 4 miesiące po ostatnim wlewie w każdym cyklu. Jednak korzyści wynikające z nabycia odporności wraz z mlekiem matki mogą przeważać nad ryzykiem potencjalnej ekspozycji na alemtuzumab u noworodków/niemowląt karmionych piersią.

Szczepienia

Jakie czynniki należy wziąć pod uwagę w odniesieniu do szczepień w przypadku rozważania leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®?

Ponieważ nie oceniano bezpieczeństwa immunizacji żywymi szczepionkami po zakończeniu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®, nie należy podawać żywych szczepionek pacjentom, którzy niedawno otrzymali leczenie produktem leczniczym LEMTRADA®.

Zaleca się, aby pacjenci przyjęli wszystkie wymagane szczepienia (zgodnie z zaleceniami krajowymi) co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA®. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA® u pacjentów z ujemnym wynikiem badania w kierunku przeciwciał przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV) należy rozważyć podanie szczepienia przeciwko temu wirusowi..

LEMTRADA[®]
alemtuzumab^{12mg}_{IV}